

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Абелова А. П., Бродовская Е. П.¹, Мадонов К. С.

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Власова Т. И.

Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва., г. Саранск

¹Федеральный центр развития биотехнологий и медицины, г. Саранск

Резюме. В работе представлена разработка лекарственной композиции на основе плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) для лечения длительно незаживающих ран. Исследование показало, что препарат обладает рядом преимуществ, по сравнению с конкурентами, и, в связи с высокой распространенностью хронических ран, является перспективным кандидатом для внедрения в практическую медицину.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, хронические раны, коморбидность, персонализированная терапия, регенеративная медицина, инфицирование.

Актуальность. Регенеративная медицина – передовая мультидисциплинарная область, направленная на восстановление нормальной физиологии тканей и органов, поврежденных заболеванием, травмой или врожденными нарушениями, и лечение хронических воспалительных процессов на фоне коморбидных состояний пациентов [1]. Одной из передовых технологий, которая продолжает исследоваться, является терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия), которая применяется в различных областях медицины, в том числе косметологии, хирургии, дерматологии и др., и при модернизации может значительно улучшить показатели выздоровления пациентов [2]. По данным Статистической комиссии ООН 2024 г., в настоящее время распространенность пациентов с хроническими ранами достигает отметки в 200 миллионов, а рынок по лечению ран на сегодняшний день оценивается

в 12,6 млрд долларов, и, по прогнозам, к 2035 году достигнет 23 млрд долларов, именно поэтому существует необходимость разработки недорогого и эффективного лекарственного средства для лечения длительно существующих ран [3].

Цель: оценка стимулирующих свойств PRP пациентов разного возраста с коморбидным фоном на клеточную культуру фибробластов кожи человека

Материалы и методы. При поддержке гранта РФФИ №24-25-00278 проведено исследование, направленное на изучение регенеративных свойств PRP молодых и пожилых пациентов с сахарным диабетом (СД) и условно здоровых. В исследование включено 40 пациентов, среди которых 2 группы условно здоровых лиц 30-40 лет и 60-70 лет (У31 и У32 соответственно) и 2 группы лиц с СД 30-40 лет и 60-70 лет (СД1 и СД2 соответственно). Пробы без PRP –

отрицательный контроль. Пробы с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки – положительный контроль. PRP была получена методикой одноэтапного центрифугирования, после чего ее в течение месяца хранили при температуре -20°C и далее активировали CaCl_2 . Посредством МТТ-теста оценивалась интенсивность метаболизма клеток трехкратно в течение 3 суток эксперимента, миграционная, пролиферативная активности *in vitro* методикой *scratch assay*. Морфологическая оценка, механизмы клеточной гибели оценивались с помощью флуоресцентной микроскопии при окрашивании акридиновым оранжевым и йодистым пропидием. Продукция АФК клетками оценивалась по уровню окисления 2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетата (Lumiprobe, Россия) после 2,4 и 24 часов эксперимента. Секреторная активность клеток оценивалась по концентрации IL6, PAI-1 и VEGF в среде методикой ИФА. Статистическая обработка данных проведена в программе StatTech v. 4.9.5 (ООО "Статтех", Россия).

Результаты и их обсуждение. Внесение PRP пациентов к ДФЧ показало статистически значимые межгрупповые различия. Добавление PRP пациентов 2 групп с СД в культуру клеток демонстрировало низкий уровень метаболической активности, в сравнении с УЗ1 и УЗ2. Спустя 48 часов наблюдения жизнеспособность клеток была выше в группах УЗ лиц, нежели у пациентов с СД. Через 72 часа отмечено снижение темпов роста клеток в группе СД, в группе УЗ лиц за повышением количества клеток последовало понижение их

метаболической активности. Спустя 24 часа в группах УЗ2, СД1, СД2 продукция АФК превысила значения группы УЗ1.

Наибольшее количество жизнеспособных и наименьший процент некротических клеток обнаружены в группах условно здоровых лиц молодого возраста и положительного контроля. СД способствовал увеличению некротических клеток в 7-15 раз, в сравнении с данными по внесению PRP в группы УЗ1 и УЗ2. Самый большой процент апоптоза клеток был отмечен в группах пожилых УЗ лиц и лиц с СД. Статистически значимых межгрупповых различий в группах молодых лиц выявлено не было. Миграционная активность клеток зарегистрирована во всех группах, спустя 48 часов дефект был полностью замещен клетками, кроме пробы с группой СД2.

Внесение PRP к культуре клеток демонстрировало увеличение концентрации IL6 в среде в 1,5-4,8 раз без статистически значимых различий между группами. Уровень PAI-1 был выше в группах УЗ1 и СД1 и превышал положительный контроль на 43,98 и 41,94 % соответственно, однако достоверных межгрупповых различий не выявлено. Продукция VEGF была отмечена во всех группах, наименьшей она была в группе СД2, при этом достоверных различий между группами не обнаружено.

Исследование показало, что пожилой возраст коррелирует со снижением эффективности PRP – терапии и повышением в ней провоспалительных факторов, что подтверждается научными исследованиями, где

установлено снижение терпевтического эффекта плазмы [4]. Помимо этого, СД ухудшает жизнеспособность и обменную функцию клеток, увеличивает долю некротических клеток что согласуется с данными Miroshnichenko S. и др., которые выявили отрицательное влияние СД на мезенхимальные клетки [5]. Дальнейшие исследования требуют поиска повышения эффективности PRP при наличии СД.

Выводы:

1. У пожилых пациентов СД не повлиял на прооксидантную активность PRP, в отличие от молодых пациентов, у которых СД коррелировал с развитием окислительного повреждения клеток

2. Внесение PRP увеличивает синтез VEGF, PAI-1, IL6, что коррелирует с увеличением жизнеспособности клеток после внесения плазмы.

Литература

1. Choi B., Lee S. H. Nano/Micro-Assisted Regenerative Medicine // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 8. – P. 2187.
2. Verma R., Kumar S., Garg P., Verma Y. K. Platelet-rich plasma: a comparative and economical therapy for wound healing and tissue regeneration // Cell and Tissue Banking. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 285–306.
3. Saghadzadeh S. [и др.] Drug delivery systems and materials for wound healing applications // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2018. – Vol. 127. – P. 138–166. – DOI: 10.1016/j.addr.2018.04.008.
4. Baar M. P., Perdiguero E., Muñoz-Cánoves P., De Keizer P. L. Musculoskeletal senescence: A moving target ready to be eliminated // Current Opinion in Pharmacology. – 2018. – Vol. 40. – P. 147–155.
5. Miroshnichenko S., Usynin I., Dudarev A., Nimaev V., Solovieva A. Apolipoprotein A-I supports MSCs survival under stress conditions // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 4062.

APPLYING A PERSONALIZED APPROACH TO THE THERAPY OF CHRONIC WOUND DEFECTS IN COMORBID PATIENTS

Abelova A. P., Brodovskaya E. P.¹, Madonov K. S.

Tutor: Professor Vlasova T. I.

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk

¹Federal Center for the Development of Biotechnologies and Medicine, Saransk

Resume. The work presents the development of a drug composition based on platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of chronic wounds. The study showed that the drug has several advantages over its competitors, and due to the high prevalence of chronic wounds, it is a promising candidate for implementation in practical medicine.

Keywords: platelet-rich plasma, chronic wounds, comorbidity, personalized therapy, regenerative medicine, infection.