

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-297

**РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНТЕРФЕРОНА α -2B
И ЭНДОЛИЗИНА GRC-ML07 ПРИ ТЕРАПИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН
В УСЛОВИЯХ НАРУШЕННОГО ИММУННОГО СТАТУСА ***

**WOUND HEALING POTENTIAL OF INTERFERON α -2B AND ENDOLYSIN GRC-ML07
IN THE TREATMENT OF INFECTED WOUNDS UNDER COMPROMISED IMMUNE CONDITIONS**

М. М. Абдулкадиева^{1,2}, Д. А. Слонова¹, Н. П. Антонова¹, К. А. Собянин^{1,3},
В. В. Литвиненко^{2,4}, О. В. Паршина¹, Т. С. Гусева¹, П. А. Домнин¹,
Д. В. Васина¹, Е. В. Сысолятина¹

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, Москва

²Объединенный институт высоких температур РАН, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

⁴Московский физико-технический институт, Долгопрудный

М. М. Abdulkadieva^{1,2}, D. A. Slonova¹, N. P. Antonova¹, K. A. Sobyanin^{1,3},
V. V. Litvinenko^{2,4}, O. V. Parshina¹, T. S. Guseva¹, P. A. Domnin¹,
D. V. Vasina¹, E. V. Sysolyatina¹

¹N. F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow

²Joint Institute for High Temperatures RAS, Moscow

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny

✉ Maryam094@yandex.ru

Аннотация

Использование комбинации интерферона α -2b и генно-инженерного эндолизина GRC-ML07 в фазе воспаления приводило к снижению бактериальной нагрузки в ранах и уровня провоспалительных цитокинов, а также способствовало ускорению заживления инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* ран у мышей с иммунной супрессией.

Abstract

The application of a combination of interferon α -2b and engineered lysin GRC-ML07 during the inflammatory phase resulted in a reduction of bacterial load within the wounds, a decrease in pro-inflammatory cytokine levels, and facilitated the acceleration of healing processes in *Pseudomonas aeruginosa*-infected wounds in immunosuppressed mice.

Процесс заживления ран представляет собой сложную последовательность фаз воспаления, пролиферации и ремоделирования тканей, требующую точной регуляции со стороны иммунной системы. В условиях иммунной супрессии, возникающей вследствие применения иммунодепрессивных препаратов, злокачественных заболеваний, вирусных инфекций или трансплантиционной терапии, а также как следствие кровопотери и шока после ранения эти процессы существенно нарушаются. Это приводит к удлинению воспалительной фазы, снижению пролиферативной активности клеток, повышению риска бактериальных осложнений и развитию хронических ран. Проблема эффективного заживления ран на фоне иммунной супрессии имеет высокую клиническую значимость, поскольку ассоциируется с увеличением сроков госпитализации, риском септических состояний и летальных исходов. В связи с этим актуальной задачей является разработка новых терапевтических стратегий, направленных на восстановление механизмов регенерации и противоинфекционной защиты в условиях нарушенного иммунного статуса.

Целью данного исследования была оценка эффективности комбинации стимулятора врожденного иммунитета — рекомбинантного интерферона α -2b — с антибактериальным агентом генно-инженерным бактериолитическим ферментом GRC-ML07 при терапии инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* ран в условиях иммунной супрессии.

* Исследование выполнено в рамках государственного задания № 056-00006-24-02.

© М. М. Абдулкадиева, Д. А. Слонова, Н. П. Антонова, К. А. Собянин, В. В. Литвиненко, О. В. Паршина, Т. С. Гусева, П. А. Домнин, Д. В. Васина, Е. В. Сысолятина, 2025

Модель иммуносупрессии создавалась у мышей линии BALB/c (самцы, масса ≥ 22 г) путем внутрибрюшинного введения циклофосфана в дозе 1200 мкг/мышь. Через три дня на спине животных формировали полнослойные кожные раны диаметром 12 мм с наложением предотвращающих контрактуру колец аналогичного диаметра. После формирования ран в каждую вносили 10^7 КОЕ *Pseudomonas aeruginosa* 21, поверхность ран закрывали медицинским пластырем.

В ходе эксперимента мыши были распределены на группы: 1) контрольная группа — инфицирование ран без последующего лечения; 2) «Интерферон» — через 24 ч после формирования ран в них вносили интерферон α -2b (концентрация 4×10^7 МЕ/мл) по 100 мкл дважды в день в течение 4 суток; 3) «Плацебо» — через 24 ч после формирования ран дважды в день в течение 4 суток в раны вносили по 100 мкл альгинатного геля без активных компонентов; 4) «Эндолизин» — через 24 ч после формирования ран дважды в день в течение 4 суток в раны вносили по 100 мкл эндолизина, разведенного в альгинатном геле; 5) «Интерферон + Эндолизин» — через 24 ч после формирования ран в первой половине дня в рану вносили по 100 мкл интерферона, во второй половине дня — по 100 мкл эндолизина, на протяжении 4 суток.

На 7-е сутки в группах интерферонотерапии и, особенно, комбинированной терапии отмечались признаки активного очищения ран: сухость поверхности, краевое слущивание струпа и отсутствие гнойного экссудата. В контрольной группе наблюдалось скопление гнойных масс под струпом и признаки выраженного воспаления. Количественная оценка бактериальной обсемененности раневой поверхности показала снижение числа жизнеспособных бактерий в среднем на два порядка в группах терапии по сравнению с контролем.

Гистологический анализ продемонстрировал, что применение интерферона вызывало усиление воспалительной реакции в ранний период (4–7-е сутки), что проявлялось выраженной лейкоцитарной инфильтрацией в зоне дефекта. Применение эндолизина, как в монотерапии, так и в сочетании с интерфероном, способствовало ускоренной реепителизации и ремоделированию тканей по сравнению с контролем.

Иммуноферментный анализ струпов выявил достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-1 β , ФНО- α , ГМ-КСФ) на 7-е сутки в группе комбинированной терапии по сравнению с контролем. При этом уровни провоспалительных цитокинов при использовании комбинированной терапии соответствовали уровням цитокинов при заживлении идентичных ран без иммунной супрессии. Это свидетельствует о потенциале комбинированной терапии в нормализации местного иммунного ответа на фоне иммунной супрессии, что, по-видимому, способствует своевременному разрешению стадии воспаления.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что сочетанное применение интерферона α -2b и GRC-ML07 усиливает раннюю антибактериальную защиту и способствует своевременному завершению воспалительной фазы и переходу к регенерации тканей. Это открывает перспективы применения данной комбинации для лечения инфицированных ран у пациентов в условиях иммуносупрессии.