

М. С. Аскар¹, И. Л. Пак¹, У. Г. Батенова^{2*}, Д. Б. Ескермесов², Д. А. Ключев², Е. К. Камышанский³

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В КОМБИНАЦИИ С СОСУДИСТО-СТРОМАЛЬНОЙ ФРАКЦИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН

¹Кафедра хирургических болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Патологоанатомический блок клиники НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

***Улпан Галымкызы Батенова** – Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: batenovaulpan@gmail.com

Цель. Сравнительная морфометрическая, гистологическая и гистохимическая оценка эффективности комбинированного применения стромально-сосудистой фракции (SVF) и плазмы, обогащённой тромбоцитами (PRP) в лечении длительно незаживающих ран в эксперименте.

Материалы и методы. Выполнено рандомизированное экспериментальное исследование на 32 кроликах. На спине животных были созданы эксцизионные раны диаметром 2 см. Животные случайным образом разделены на четыре группы: контрольная группа (антисептические препараты), группа с предоперационной обработкой физиологическим раствором (NaCl 0,9%), группа с предоперационной обработкой зоны планируемого оперативного вмешательства PRP и группа с предоперационной обработкой комбинацией PRP+SVF. Оценка эффективности проводилась морфометрическим, гистологическим и гистохимическим методами.

Результаты и обсуждение. комбинированная терапия PRP и SVF способствовала ускоренному заживлению ран: усиление ангиогенеза, ускорению активного формирования внеклеточного матрикса.

Выводы. Комбинированное применение PRP и SVF в значительной степени улучшает качество регенерации ткани и может быть эффективным методом терапии длительно незаживающих ран.

Ключевые слова: длительно незаживающие раны; PRP; SVF; заживление ран, клеточные технологии

ВВЕДЕНИЕ

В рамках современной хирургической практики длительно незаживающие раны представляют собой серьёзную медико-социальную проблему. Патологические рубцы, возникающие на месте незаживающих раневых дефектов, приводят к формированию контрактур, что значительно ограничивает подвижность и функциональность конечностей [22]. Эстетический дискомфорт, вызванный наличием заметных деформаций тканей, влияет на психоэмоциональное состояние пациентов, снижая их качество жизни [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41]. Более того, длительное существование раны требует регулярного медицинского наблюдения и лечения, что приводит к увеличению расходов на медицинское обслуживание и создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения [22]. Проведение эффективной терапии является актуальным как для предупреждения развития отсроченных осложнений, так и для улучшения качества жизни пациентов [32].

Развитие регенеративной медицины предлагает использование клеточных технологий, таких как обогащённая тромбоцитами плазма (Platelet-Rich Plasma (PRP)) и сосудисто-стромальная фракция жировой тка-

ни (Stromal Vascular Fraction (SVF)), которые стимулируют заживление в зоне повреждения. Эти методы рассматриваются как перспективные в области лечения ран, поскольку обеспечивают мощный биологический отклик, направленный на восстановление тканей [6].

PRP содержит факторы роста, такие как PDGF, VEGF и TGF- β , которые играют ключевую роль в стимуляции регенеративных процессов. Эти факторы роста усиливают ангиогенез, ускоряют эпителизацию и активируют клеточную пролиферацию [43].

SVF – это клеточная фракция, выделяемая из жировой ткани. Она содержит стволовые клетки, цитокины и факторы роста, которые способствуют ангиогенезу, снижению воспаления и восстановлению повреждённых тканей. PRP, представляющая собой плазму с высокой концентрацией тромбоцитов, уже активно используется в клинической практике [13, 46]. SVF демонстрирует высокую эффективность в заживлении хронических ран благодаря своим способностям ускорять восстановительные процессы и активировать местные механизмы регенерации [19].

Комбинированное использование SVF и PRP позволяет объединить их биологические свойства. Исследования показывают, что сочетание этих методов

способствует улучшению микроциркуляции, снижению воспаления и повышению скорости заживления длительно незаживающих ран [8]. PRP активирует местные механизмы регенерации, тогда как SVF обеспечивает «строительный материал» для восстановления поврежденных тканей [12].

Несмотря на положительные результаты, мировой консенсус не пришел к единому мнению по стандартизации методов получения SVF и PRP и их комбинирования. Кроме того, необходимы дополнительные клинические исследования для оценки эффективности и безопасности их совместного использования [24].

Оценка применения SVF в комбинации с PRP для лечения длительно незаживающих ран является важной задачей современной регенеративной медицины. Эти методы имеют потенциал для значительного улучшения клинических исходов и повышения качества жизни пациентов.

Цель работы – сравнительная морфометрическая, гистологическая и гистохимическая оценка эффективности комбинированного применения стромально-сосудистой фракции (SVF) и плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) в лечении длительно незаживающих ран в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Протокол слепого рандомизированного исследования был одобрен комиссией по биоэтике НАО «Карагандинский Медицинский Университет» (протокол №21 от 10.12.2024). Условия содержания животных во время эксперимента соответствовали международным и национальным рекомендациям [1, 2].

Эксперимент состоял из двух этапов:

1) первый этап эксперимента – создание модели длительно незаживающей раны на кроликах;

2) второй этап эксперимента – сравнительное исследование методов обработки ран у кроликов. Комплексная оценка эффективности предоперационной обработки комбинацией PRP и SVF области длительно незаживающей раны.

Размер выборки был рассчитан с использованием метода Монте-Карло с марковскими цепями [5] с учетом наличия животных в виварии клиники медицинского университета, обоснованного увеличения количества случаев и этических соображений по минимизации использования на животных в экспериментах.

Дизайн эксперимента представлен на рисунке 1.

В первой части для создания модели длительно незаживающей раны на кроликах были использованы 8 беспородных кроликов в возрасте 4-5 мес. массой тела 2,5-3,5 кг.

На спинах и подреберно-паравертебральной области каждого кролика была создана модель длительно незаживающей раны – эксцизионные раны (рис. 2, 3) [30].

Проводился ежедневный визуальный осмотр послеоперационной раны. Отсутствие приблизительно 15-процентного сокращения еженедельно указывало на длительно незаживающее состояние [17, 21]. Мор-

фометрическая, гистологическая и гистохимическая оценка результатов проводилась после оперативного вмешательства на 7 сут [16, 36, 37].

Во втором этапе эксперимента в качестве экспериментального объекта были использованы 32 беспородных кролика-самца в возрасте 4-5 мес. массой тела 2,5-3,5 кг.

Животные случайным образом были разделены на четыре равные группы по 8 животных: группа I (контрольная) – предоперационная обработка антисептическими средствами; группа II – предоперационная обработка физиологическим раствором NaCl 0,9% области формирования раны до моделирования повреждения + антисептические средства; группа III – предоперационная обработка PRP зоны будущей раны до моделирования повреждения + антисептические средства; группа IV – предоперационная обработка PRP + SVF зоны будущей раны до моделирования повреждения + антисептические средства.

Все кролики получали одинаковые хирургические процедуры. Общая анестезия индуцировалась с помощью комбинации тилетамин/золазепам в дозе 20 мг/кг в сочетании с ксилазином 3 мг/кг при внутримышечном введении с обеспечением кроликов кислородом [9]. Кровь для извлечения PRP собирали из вен ушей животных. Липоаспират для последующего извлечения SVF собирали из паховой области животных [33]. Все хирургические вмешательства выполнялись одним и тем же специалистом. Антибиотики не применялись.

Во всех группах еженедельно оценивали ректальную температуру и массу тела с целью своевременной оценки общего состояния животных и обеспечения их безопасности в ходе эксперимента.

Оценка морфометрических и гистологических, гистохимических результатов проводилась на 7 сут после оперативного вмешательства.

Методы оперативного вмешательства

Создание модели длительно незаживающей раны. Для исследования использовалась эксцизионная модель длительно незаживающей раны на спинах кроликов. На каждом животном создавали по четыре раны диаметром 2 см в подреберно-паравертебральной области, расположенные на расстоянии не менее 2 см друг от друга. Кроликов фиксировали на операционном столе, удаляли шерсть, обрабатывали кожу дезинфицирующим раствором. Раны формировали стерильными инструментами, удаляя эпидермис и дерму до подкожной ткани с частичным захватом жировой клетчатки. Кровотечение останавливали стерильными марлевыми салфетками, после чего раны промывали физиологическим раствором и оставляли открытыми. После операции животных размещали в индивидуальные клетки с мягкой подстилкой, вводили кетопрофен 10% 3 мг/1 кг, 1 раз в сут в течение трех суток для обезболивания [18]. Ежедневно проводили обработку ран антисептическими растворами (хлоргексидин, повидон-йод). На 7 сут выполняли морфометрический, гистологический и гистохимический анализ. Все манипуляции осуществлялись в условиях строгой стерильности.

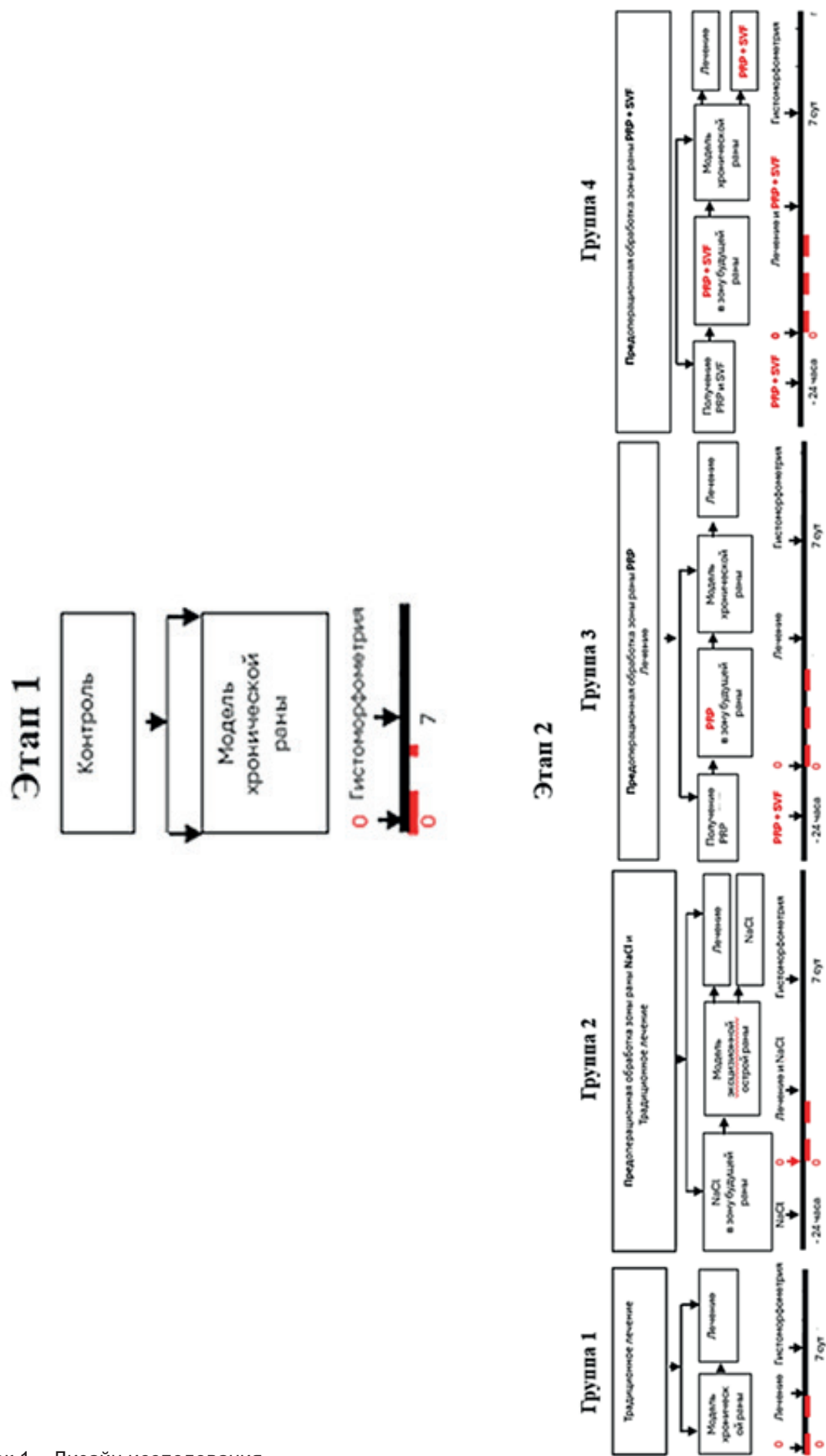


Рисунок 1 – Дизайн исследования
Медицина и экология, 2025, 2



Рисунок 2 – Разметка зон будущих эксцизионных ран в подреберно-паравертебральной области у животных

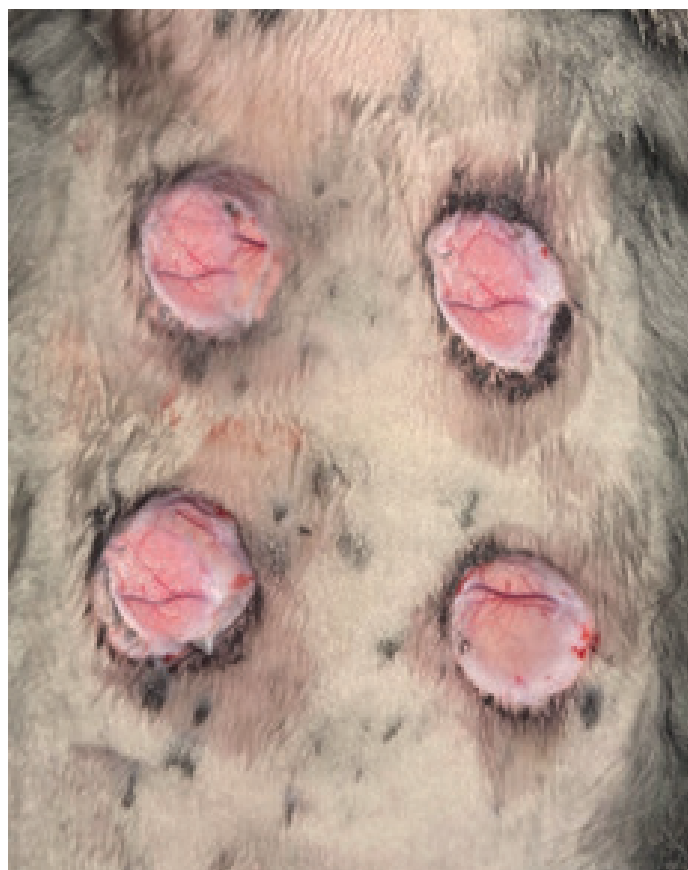


Рисунок 3 – Эксцизионные раны в подреберно-паравертебральной области у животных

Метод выделения плазмы, обогащенной тромбоцитами. В исследовании был использован метод двухэтапного центрифугирования. Взятую кровь (объем забираемой крови 3,5 мл) переносили в 4,5 мл пробирку, содержащую 3,8% цитрата натрия (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай.). Кровь центрифугировали (центрифуга лабораторная настольная ОПН-3.01 «Дастан») в течение 10 мин при 2 400 об./мин (450 g) для первого центрифугирования. Супернатантную плазму с лейкоцитарным слоем собирали и центрифугировали при 3600 об./мин (850 g) в течение 15 мин. Верхний слой плазмы аккуратно аспирировали стерильным шприцом до тех пор, пока на дне не оставалось 2 мл плазмы. Оставшуюся плазму собирали как PRP, замораживали при -20°C и размораживали перед использованием [11, 40]. Данная техника является стандартным для получения терапевтической PRP (концентрация тромбоцитов $1,2 \times 10^8$ клеток/мл) [11, 46]

Метод забора жирового аутооттрансплантата с последующим извлечением стромальной фракции. Забор жировой ткани выполняли по технике Coleman с помощью универсальной канюли для липоаспирации и шприцов объемом 10 мл методом ручной аспирации (рис. 4). Шприцы с липоаспиратом закрывали заглушками Luer-Lok (Tulip, США), после чего удаляли поршень. Липоаспират взвешивали при помощи лабораторных весов (Shimadzu AY120, Япо-

ния), средняя масса жировой ткани достигала 3 гр. Затем собранную жировую ткань перемещали в шприцы объемом 1 мл. Область рассечения ушивали 1 узловым швом (Vicryl 5/0)

Экстракцию SVF получали путем механического эмульгирования собранного жира, последовательно пропуская через фильтры (2,4 мм и 1,2 мм, Nanofat filter transfer set, Tulip Medical), и одноразового фильтрующего устройства 600/400 мм (NanoTranfer, Tulip Medical). Далее SVF собирали путем центрифугирования 1500 об./мин в течение 5 мин и удаления надосадочной фракции и масла, высвобождающегося при механическом разрушении зрелых адипоцитов. Количество клеток SVF подсчитывали с помощью цитометра Partec Cyflow Spase, 50 000 клеток SVF (~2 гр конечного продукта) разбавляли 0,5 мл дистиллированной водой переносили в пробирку типа Эппендорф для конечного продукта SVF и хранили при температуре 4°C перед использованием [17, 29, 40].

Приготовления продукта комбинации PRP и SVF. Соотношение количества PRP и SVF составило 1:1 и равнялось 0,5 мл PRP на каждые 0,5 мл готового продукта SVF [46]

Подготовка комбинации: PRP и SVF помещали в стерильные шприцы Luer-Lok 5 мл, и смешивали путем процеживания через стерильные титановые фильтры Nano fat transfer Luer to Luer, обеспечивая равномерное распределение тромбоцитов и стромальных клеток (рис. 5).

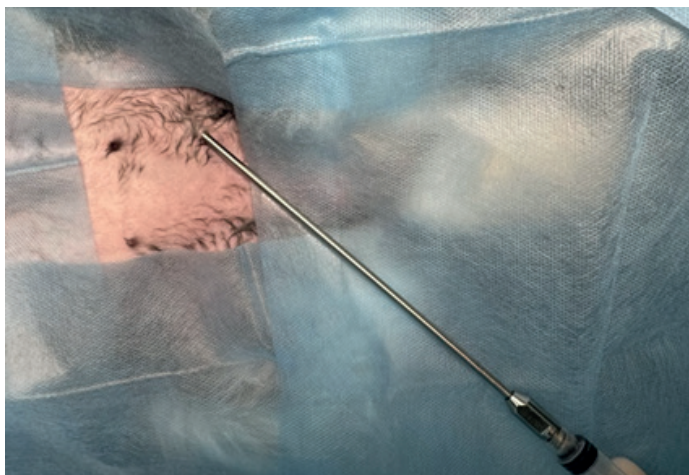


Рисунок 4 – Канюли Coleman (Mentor, США)

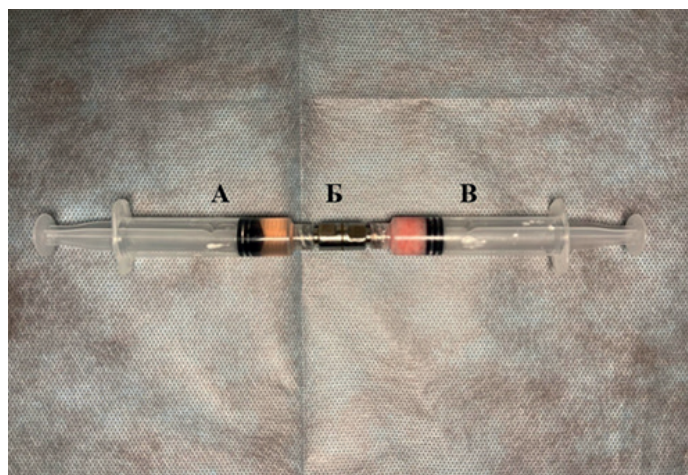


Рисунок 5 – Комбинация PRP и SVF. А – шприц (Luer Lok) с PRP, Б – Nano fat transfer, В – шприц (Luer Lok) с SVF



Рисунок 6 – Обработка зоны будущей раны тонкой иглой (20G KD-Fine Германия) по периметру и вглубь кожи до 4 мм

Обработка зоны: смесь вводилась в область раны с использованием тонкой иглы (20G KD-Fine Германия) по периметру и вглубь кожи до 4 мм [28] (рис. 6).

Частота обработки: инъекции в зону планируемого оперативного вмешательства проводились за 24 ч до создания модели раны [33].

Модель длительно незаживающей раны с лечением антисептическими средствами (контрольная группа)

- Подготовка раны: не проводилась.
- Создание ран: 4 эксцизионные раны диаметром 2 см (удаление эпидермиса, дермы, части подкожно-жировой ткани) [3].
- Лечение: обработка мазью с хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь®), ежедневные перевязки с хлоргексидином и повидоном-йодом. Обезболивание проводили 10% кетопрофеном (3 мг/1 кг) 1 раз в сут в течение 3 дней. Все манипуляции осуществляли в условиях строгой стерильности.
- Оценка: морфометрический анализ, гистологическое и гистохимическое исследования на 7 сут после создания раны.

Модель с предоперационной обработкой физиологическим раствором (NaCl 0,9%)

- Подготовка: за 24 ч до создания раны в область вводили 0.9% NaCl (по периметру и вглубь кожи до 4 мм) [28].
- Создание ран: 4 эксцизионные раны диаметром 2 см в область, обработанную NaCl 0.9% (удаление эпидермиса, дермы, части подкожно-жировой ткани). Лечение: обработка мазью с хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь®), ежедневные перевязки с хлоргексидином и повидоном-йодом. Обезболивание проводили 10% кетопрофеном (3 мг/1 кг) 1 раз в сут в течение 3 дней. Все манипуляции осуществляли в условиях строгой стерильности.
- Оценка: морфометрический анализ, гистологическое и гистохимическое исследование на 7 сут после создания раны.

Модель с предоперационной обработкой PRP

- Подготовка: за 24 ч до операции обработка плазмы, обогащенной тромбоцитами (по периметру и вглубь кожи до 4 мм).
- Создание ран: 4 эксцизионные раны в область диаметром 2 см, обработанную PRP (удаление эпидермиса, дермы, части подкожно-жировой ткани).
- Лечение: обработка мазью с хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь®), ежедневные перевязки с хлоргексидином и повидоном-йодом. Обезболивание проводили 10% кетопрофеном (3 мг/1 кг) 1 раз в сут в течение 3 дней. Все манипуляции осуществляли в условиях строгой стерильности.
- Оценка: морфометрический анализ, гистологическое и гистохимическое исследования на 7 сут после создания раны.

Модель с предоперационным введением комбинации PRP и SVF

- Подготовка: предоперационная обработка комбинации PRP и SVF за 24 ч до создания ран (по периметру и вглубь кожи до 4 мм).

- Создание ран: 4 эксцизионные раны диаметром 2 см (удаление эпидермиса, дермы, части подкожно-жировой ткани).

- Лечение: обработка мазью с хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь®), ежедневные перевязки с хлоргексидином и повидоном-йодом. Обезболивание проводили 10% кетопрофеном (3 мг/1 кг) 1 раз в сут в течение 3 дней. Все манипуляции осуществляли в условиях строгой стерильности.

- Оценка: морфометрический анализ, гистологическое и гистохимическое исследования на 7 сут после создания раны.

Гистологическое исследование

Подготовка биоматериала. Образцы тканей, иссеченные вместе с 2-3 мм прилежащей здоровой кожи и на глубине 4-5 мм, прикрепленные иглами к плоской поверхности, фиксировали в нейтральном буферном 10% формалине (Biovitrum, Италия) при температуре 4 °C в течение 24 ч. Образцы тканей были маркированы таким образом, чтобы исследователи знали номер животного и день после операции, но не знали группу исследования (I – без лечения, II – стандартная терапия, III – пред. NaCl, IV – пред/после PRP, V – пред/после PRP и SVF), соответствующую образцу. Из каждого образца ткани было получено 3 параллельных среза. Образцы тканей промывали водопроводной водой и обезживали, используя серию спиртов возрастающей концентрации, погружали в ксилол и заключали в парафиновые блоки. Срезы тканей толщиной 3-4 мкм получали с помощью микротомы и помещали на предметное стекло. Затем предметные стекла депарафинизировали и окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом Массона и орсеином. Затем на каждый срез наносили монтажную среду, покрывали покровным стеклом и давали высохнуть. Окрашенные срезы исследовали под световым микроскопом для оценки заживления ран.

Окраска гематоксилином и эозином. Срезы тканей погружали в гематоксин Майера на четверть часа, затем промывали водой в течение 5 мин. После этого срезы подвергали минутному окрашиванию эозином.

Гистохимическое исследование

Окраска трихромом Массона. Для окрашивания трихромом Массона использовали коммерчески доступный набор (Trichrome Stain (Masson) Biovitrim TU 9398-001-89079081-2012) по стандартному протоколу. Трихром Массона использовали для определения фиброзной ткани и сосудов. Окраска трихромом окрашивает зрелый коллаген I в темно-синий цвет.

Окраска орсеином. Волокна эластина визуализировали окрашиванием орсеином. Для окрашивания орсеином использовали коммерчески доступный набор (Biovitrim TU 9398-001-89079081-2012) по стандартному протоколу.

Морфометрическое исследование

Срезы тканей исследовали с помощью световой

микроскопии и фотографировали с помощью камеры ХС30 (Китай). Окрашивание гематоксилином и эозином использовали в качестве гистоморфометрического стандарта для оценки общей морфологии ткани и воспалительного инфильтрата.

Гистологически оценивали следующие гистологические структуры и изменения в эпидермисе (реэпителизация и кератинизация) и дерме (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, тканевых макрофагов, пролиферация и ориентация фибробластов, создание нового внеклеточного матрикса, образование новых коллагеновых волокон и неоангиогенез).

Гистологические структуры и процессы (эпителизация, тканевые макрофаги, фибробласты, коллаген и неоангиогенез) были полуколичественно оценены по шкале от 0 до 3 [4, 38]:

1. **восстановление непрерывности эпителия:** оценивали по наличию сплошного эпителиального покрова над раневой поверхностью;

2. **дифференциация эпидермиса:** 0 – отсутствует, 1 – наличие шиповатого слоя эпидермиса, 2 – наличие гранулярного слоя (появление гранул кератогиалина), 3 – кератинизация (формирование рогового слоя эпидермиса);

3. **гранулоциты:** 0 – отсутствие, 1 – единичные гранулоциты, 2 – умеренное количество гранулоцитов, 3 – множество гранулоцитов;

4. **лимфоциты:** 0 – отсутствие, 1 – единичные лимфоциты, 2 – умеренное количество лимфоцитов, 3 – множество лимфоцитов;

5. **ангиогенез** (новообразованные сосуды): 0 – отсутствие, 1 – единичные, 2 – умеренное количество, 3 – множество сосудов.

6. **коллаген I типа:** количество незрелого коллагена: 0 – отсутствие, 1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – большое количество; количество зрелого коллагена: 0 – отсутствие, 1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – большое количество;

7. **эластин:** 0 – отсутствие, 1 – единичные тонкие и слабоорганизованные волокна, 2 – частичное восстановление, 3 – полное восстановление (структура, плотность и организация эластических волокон соответствует ткани удаленной от раны);

8. **придатки кожи:** 0 – отсутствие, 1 – единичные фолликулы или сальные железы, 2 – частичное восстановление, 3 – полное восстановление;

Толщина дермы/грануляционной ткани. Измерения проводились в процентах по отношению к толщине неповрежденной кожи, удаленной от раны. Толщина определялась как расстояние от базальной мембраны до границы с мышечной тканью или подкожной жировой клетчаткой. Измерения проводились перпендикулярно базальной мембране в 5 точках для каждой раны. Для анализа использовалось среднее значение, рассчитанное для каждой раны. Участки с артефактами фиксации (например, складки или повреждения ткани) исключались из анализа.

Индексы оценивались по N. Lemo [25]:

1. **SCI – Superficial Contraction Index** (индекс поверхностного сокращения);

Таблица 1 – Гистопатологическая оценка регенерации эпидермиса и дермы кожных ран кроликов (7 сут)

Структуры и процессы	I этап (n=8)	I группа (антисептики) (n=8)	II группа (NaCl) (n=8)	III группа (PRP) (n=8)	IV группа (PRP и SVF) (n=8)
Эпидермис					
Восстановление непрерывности эпителия ¹					
да	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	3 (37.5)	8 (100.0)
нет	8 (100)	7 (87.5)	8 (100)	5 (62.5)	0 (0)
Дифференциация эпидермиса ²	0	0	0	0	1 (1 – 2)
Дерма²					
Внеклеточный матрикс					
Гранулоциты	1.5 (1 - 2)	1 (1 – 1.25)	1.5 (1 - 2)	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)
Лимфоциты	2 (1.75 – 2.25)	1 (1 – 2)	2 (2 - 3)	1 (1 – 1.25)	1 (1 – 1.25)
Ангиогенез	1 (0.75 – 1.25)	1 (1 – 2)	1 (1 - 1)	2 (2 – 2.25)	2 (2 - 3)
Коллаген I типа					
незрелый	2 (1 – 2)	2 (1 – 2)	1 (1 – 1.25)	2 (1.75 – 2.25)	2 (2 – 2.25)
зрелый	0 (0 - 1)	1 (0 – 1)	0	1 (0.75 – 1)	1 (1 - 1)
Эластин	0	0	0	0	0
Придатки кожи	0	0	0	0	0
Толщина	36.6 (25.6 – 45.5)	40.9 (39.2 – 45.7)	16.8 (13.5 – 18.6)	60.0 (57.9 – 63.4)	72.3 (68.5 – 74.4)
Индексы [3]					
SCI	0.145	0.154	0.270	0.124	0.182
DCI	0.365	0.408	0.167	0.600	0.727
WCI	0.528	0.563	0.447	0.690	0.884

¹ – n (%), ² - Me (Q1-Q3)

2. DCI – Deep Contraction Index (индекс глубокого сокращения);

3. WCI – Wound Contraction Index (индекс сокращения ран).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфометрические данные предоставлены в таблице 1. Гистологические и гистохимические результаты представлены на рисунке 7.

Для исключения предвзятости при морфологической оценке все гистологические препараты были зашифрованы и предоставлены патологоморфологу в анонимной форме без указания принадлежности к экспериментальным группам

7-е сутки

Этап I (создание эксцизионной раны)

Раневой дефект был представлен кратерообразным дефектом в дерме и не был покрыт эпидермисом. В зоне дефекта выявлялась пролиферирующая грануляционная ткань, содержащая фибробласты, миофибробласты и умеренное количество новообразованных капилляров (1[0.75-1.25]балла). В дерме

наблюдались гистопатологические признаки отека с экстравазировавшими эритроцитами, умеренное количество макрофагов и гранулоцитов (1.5[1-2]балла) и лимфоцитов (2[1.75-2.25]балла). Внеклеточный матрикс неорганизованный с умеренным количеством (2[1-2]балла) незрелых коллагеновых волокон, окрашенных трихромом Массона в светло-голубой цвет. Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани составило 36.7(25.6-45.5)% в сравнении с тканью вне раны, отмечалось слабое заживление и умеренная контракция раны.

Этап II

Группа I (стандартная терапия)

Раневой дефект не был покрыт эпидермисом. Область дефекта была заполнена массивными слоями грануляционной ткани, охватывающими всю толщину дермальной ткани. Грануляционная ткань была незрелой с небольшим количеством гиперимированных кровеносных сосудов (1[1-2]балла). Воспалительный инфильтрат носил хронический (лимфогистиоцитарный) характер (1[1-2]балла), на поверхности раны отмечалось сохранение гранулоцитарного инфильтрата

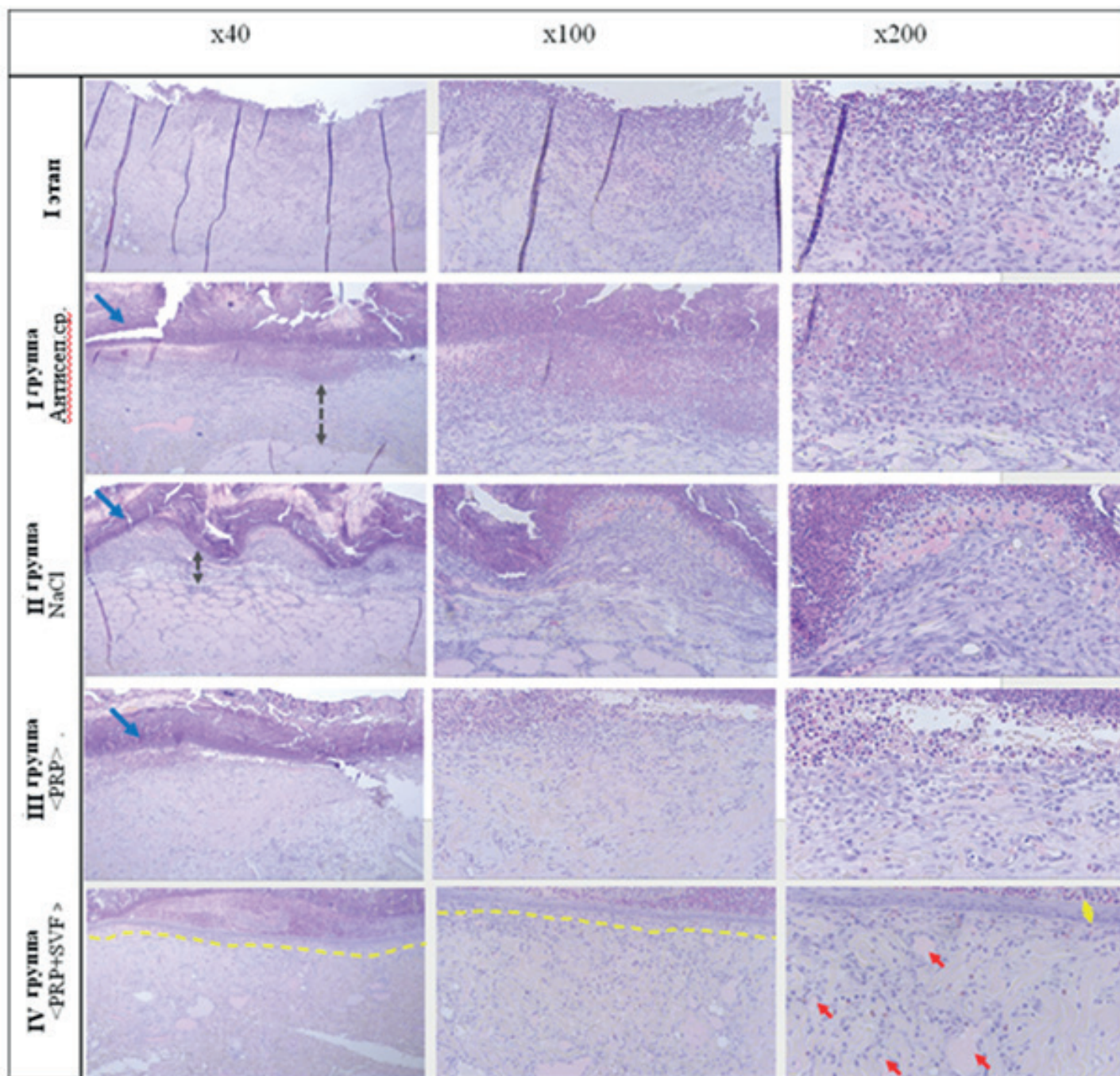


Рисунок 7 – Окрашенные гематоксилином и эозином срезы заживающих ран на 7 сут. Все микрофотографии являются репрезентативными изображениями биопсий из ран животных каждой группы лечения, взятых вблизи центра травмированной области. Обозначения: *желтые стрелки* – эпителий, *красные стрелки* – кровеносные сосуды, *синие стрелки* – струп

(1[1-1.25]балла). Дерма характеризовалась высокой клеточностью, характеризующуюся веретенообразными и овальными клетками, волокнами незрелого коллагена, пролиферирующими в параллельно расположенных пучках (2[1-2]балла). Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани составило 42.3(39.2-45.7)%.

Группа II (NaCl)

Раневой дефект содержал некротические массы, фибрин (струп) и не был покрыт эпителием. Под стру-

пом определялась пролиферирующая грануляционная ткань с умеренной инфильтрацией гранулоцитов (1.5[1-2]балла), небольшим количеством капилляров (1[1-1] балла). Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани составило 16.4(13.5-18.6)%. Отмечалась низкая начальная контракция раны из-за слабого процесса заживления (индексы SCI, DCI и WCI близки к нулю).

Группа III (PRP)

Дефект в дерме не был пркрыт эпидермисом. Пролиферирующая грануляционная ткань содержала не-

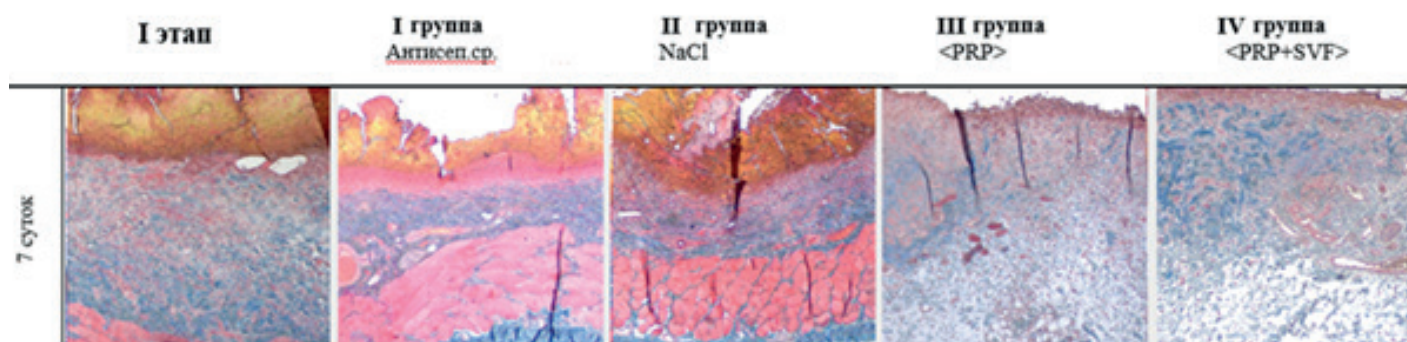


Рисунок 8 – Окрашенные трихромом Массона срезы заживающих ран на 7 сут. Все микрофотографии являются репрезентативными изображениями биопсий из ран животных каждой группы лечения, взятых вблизи центра травмированной области

большое количество гранулоцитов (1[1 – 2]балл), большое количество новообразованных сосудов (2[2-2.25] балла) и умеренное количество волокон незрелого коллагена (2[2-3]балла). Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани или жировой ткани составило 60.2(57.9- 63.4)%.

Группа IV (PRP и SVF)

Во всех случаях поверхность раны была полностью закрыта эпителием. Эпителиальный покров демонстрировал наличие шиповатого слоя эпидермиса, а в отдельных срезах – единичные гранулы кератогиалина. В дерме наблюдались единичные макрофаги и гранулоциты (1[1-1]балл), значительное количество сосудов (2[2-3]балла). Увеличение клеточности дермы происходило преимущественно за счет пролиферации фибробластов и активного формирования внеклеточного матрикса. Матрикс содержал значительное количество незрелых коллагеновых волокон (2[2-3]балла) с небольшим количеством зрелых плотных и широких темно-синих волокон коллагена (1[1-1]балл). Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани в сравнении с неповрежденной тканью вне раны составило 71.7(68.5 – 74.3)%.

Эластические волокна и придатки кожи (волосные фолликулы, сальные и потовые железы) в проекции раны не определялись ни в одной из экспериментальных групп.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования демонстрируют, что предоперационное введение комбинации PRP и SVF в область предполагаемого повреждения существенно улучшает заживление раны, создавая благоприятную среду для начальной стадии регенерации тканей. Группа, получавшая комбинацию PRP и SVF (IV), продемонстрировала наилучшие результаты регенерации на 7 сут наблюдения, включая полную реэпителизацию, активное формирование коллагенового матрикса и значительное увеличение количества новообразованных сосудов в сравнении с остальными группами исследования. Результаты согласуются с данными научных исследований, по-

казавших, что предварительное обогащение зоны будущей раны активными факторами роста и клеточными компонентами привело к ускоренному началу ключевых процессов восстановления, таких как ангиогенез, пролиферация фибробластов и формирование внеклеточного матрикса. Срезы кожи группы PRP и SVF показали полную эпителизацию эпидермиса на 7 сут, который состоял из многослойного плоского эпителия по сравнению с группами без лечения и стандартной терапией. Эти результаты показывают влияние комбинации PRP и SVF на дифференциацию эпителиальных клеток эпидермиса. Результаты согласуются с данными [15], которые демонстрируют способность PRP уменьшать площадь раны и ускорять эпителизацию на протяжении миграции пролиферативных эпителиальных клеток.

Группа, получившая PRP (III), продемонстрировала хорошие результаты регенерации на 7 сут наблюдения, включая активное формирование коллагенового матрикса и значительное увеличение количества новообразованных сосудов. Это можно объяснить тем фактом, что предимплантационная PRP-обработка зоны имплантации, вызывающая немедленное местное действие активных факторов (таких как цитокины, факторы роста), может быть более эффективной для ускорения неогенеза в первые дни. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, в которых показано, что PRP вызывала усиление ангиогенеза [20, 26, 44], увеличивая плотность сосудов и улучшая их распределение. Во многих исследованиях изучалась роль сыворотки в заживлении ран, и в течение многих десятилетий PRP использовалась в качестве основного компонента для роста клеток животных в культивируемых твердых средах и жидких средах и в эксперименте [7, 42]. Достаточное кровоснабжение и, следовательно, улучшенное напряжение кислорода в ране необходимы для оптимальной фиброплазии и выработки коллагена [14, 35]. Значительно большее производство коллагена в ранах, обработанных PRP и PRP с SVF, соответствовало значительно большему ангиогенезу, который также наблюдался на этой стороне. Выработка коллагена вызывает первона-

чальное увеличение прочности раны, которое дополнительно усиливается вращением капилляров и адгезионными силами мигрирующих эпителиальных клеток [39]. Таким образом, большее производство коллагена, вызванное применением PRP, может улучшить раннюю прочность раны. Группа III (PRP) показала значительное улучшение параметров заживления по сравнению с группой контроля и стандартной терапией. Однако его эффективность уступала комбинации PRP и SVF, что подтверждает синергический эффект двух компонентов.

В группе II (0,9% NaCl) и группе I (без лечения) процессы регенерации характеризовались выраженной воспалительной реакцией, минимальным ангиогенезом и нарушением структурной организации внеклеточного матрикса. Эти данные подчеркивают важность активного вмешательства для оптимизации сроков заживления ран.

В совокупности результаты, полученные в текущем исследовании, свидетельствуют о том, что предоперационное введение PRP с SVF приводит к улучшению заживления длительно незаживающих ран в экспериментальной модели на кроликах. На основании гистопатологической оценки введение PRP с SVF улучшило ангиогенез, закрытие раны эпителием, морфологические особенности созревания грануляционной ткани и образование коллагена типа I на ранних стадиях заживления ран (7 сут).

Таким образом, результаты исследования раскрывают потенциал применения комбинации PRP и SVF в стимуляции процессов регенерации, демонстрируя их способность не только ускорять заживление ран, но и восстанавливать структурные и функциональные характеристики поврежденных тканей. Использование этой комбинации может быть перспективным для клинического лечения длительно незаживающих ран, однако дальнейшие исследования необходимы для создания стандартов и внедрения этих технологий в рутинную медицинскую практику.

Вклад авторов:

М. С. Аскаров – научное руководство, систематизация ретроспективных данных, рецензия статьи.

И. Л. Пак – внесение замечаний в драфт-версию, утверждение итоговой версии.

У. Г. Батенова – поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт-версии.

Д. Б. Ескермесов – описательная обработка.

Д. А. Ключев – научное руководство, формальный анализ.

Е. К. Камышанский – научное руководство, утверждение итоговой версии.

Финансирование:

Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Сведения о публикации:

Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020. «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (*in vitro*) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 14 декабря 2020 года №21772. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info>
2. Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP). Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 30 июня 2015 года №11506. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506>
3. Masson-Meyers D.S., Andrade T.A., Leite S.N., Frade M.A. Цитотоксичность и ранозаживляющие свойства олеорезина *Copaifera langsdorffii* у кроликов. *Int. J. Nat. Prod. Sci.* 2013; 3: 10–20.
4. Abramov Y., Golden B., Sullivan M., et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(1): 80-86. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00188.x>
5. Allgoewer A., Mayer B. Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach. *Altern. Lab. Anim.* 2017; 45 (2): 83-90.
6. Brown K. Chronic Wounds and Innovations in Healing. *ScienceDirect.* 2019; 24 (3): 138-142.
7. Butler M. *Animal Cell Culture*. Switzerland: Cell Engineering. Springer; 2016: 345.
8. Carter R. Integration of PRP and SVF for Tissue Regeneration. *Nature Communications.* 2022; 12 (4): 245-249.
9. Dupras J., Vachon P., Cuvellez S., Blais D. Anesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with or without xylazine. *Can. Vet. J.* 2001; 42 (6): 455-460.
10. Davis R. Challenges in Standardizing PRP and SVF Use. *Journal of Clinical Research.* 2022; 6 (4): 222-234.
11. Dhurat R., Sukesh M.S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J. Cutaneous. Aesthetic. Surg.* 2014; 7 (4): 189-197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>
12. Foster T.. The Efficacy of PRP and SVF Combinations in Chronic Wound Management. *Journal of Surgery.* 2023; 18 (4): 218-231.

13. Garcia M. Innovations in Regenerative Medicine. *Frontiers in Medicine*. 2020; 20 (6): 146-164.
14. Hosgood G. Stages of wound healing and their clinical relevance. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2006; 36 (4): 667-685. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.02.006>
15. Jangpromma N. In Vitro and in Vivo Wound Healing Properties of Plasma and Serum from *Crocodylus siamensis* Blood. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26 (6): 1140-1147. <https://doi.org/10.4014/jmb.1601.01054>
16. Jee C. H. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *J. Vet. Sci.* 2016; 17 (1): 79-87. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.1.79>
17. Josh F., Kobe K., Tobita M., Tanaka R., Suzuki K., Ono K. Accelerated and safe proliferation of human adipose-derived stem cells in medium supplemented with human serum. *J. Nippon. Med. Sch.* 2012; 79: 444-452. <https://doi.org/10.1272/jnms.79.444>
18. Kanashiro G.P., Cassu R.N. Anestesia em animais selvagens e de laboratório. *Manual de terapêutica veterinária*. São Paulo: Roca; 2008: 728-745.
19. Kim H. Platelet-Rich Plasma in Regenerative Surgery. *BMJ Open*. 2018; 4 (2): 114-117.
20. Kosaka K., Takayama N., Paul S.K. iPSC-derived megakaryocytes and platelets accelerate wound healing and angiogenesis. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2024; 15: 364. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03966-z>
21. Koschwanez H.E., Broadbent E. The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations. *Br. J. Health. Psychol.* 2011; 16: 1-32.
22. Kwan P.O., Tredget E.E. Etiological principles of scar and contracture. *Hand. Clin.* 2017; 33 (2): 277-292.
23. Laidling S.R., Francisca J.F., Faruk M., Palissei A.S., Warsingih S.B., Bukhari A., Massi M.N., Islam A.A. Combination of platelet-rich plasma and stromal vascular fraction on the level of transforming growth factor- β in rat subjects experiencing deep dermal burn injury. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2020; 60: 737-742.
24. Lee D. SVF and PRP: Mechanisms of Action in Wound Healing. *Lancet*. 2019; 4 (1): 174-179.
25. Lemo N. Cutaneous reepithelialization and wound contraction after skin biopsies in rabbits: a mathematical model for healing and remodelling index. *Vet. Arh.* 2010; 80: 637-652.
26. Majeed A.A., Abood D.A. Histological assessment of the efficiency of rabbit serum in healing skin wounds. *Vet. World*. 2019; 12 (10): 1650-1656. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1650-1656>
27. Martin A. Future Perspectives in Regenerative Medicine. *Clinical Medicine*. 2023; 16 (3): 391-410.
28. Ranieri M., Marvulli R., D'Alesio E. Effects of Intra-dermal Therapy (Mesotherapy) on Bilateral Cervicobrachial Pain. *J. Personalized Med.* 2024; 14 (1): 122. <https://doi.org/10.3390/jpm14010122>
29. Nachira D. Successful Therapy of Esophageal Fistulas by Endoscopic Injection of Emulsified Adipose Tissue Stromal Vascular Fraction. *Gastroenterology*. 2021; 160 (4): 1026-1028. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.063>
30. Nauta A.C., Gurtner G.C., Longaker M.T. Adult stem cells in small animal wound healing models. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols*. New York: Humana Press; 2013: 81-98.
31. Nguyen A., Guo J., Banyard D.A., Fadavi D., Toranto J.D., Wirth G.A., Paydar K.Z., Evans G.R., Widgerow A.D. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2016; 69 (2): 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.015>
32. Olsson M., Jarbrink K., Divakar U., Bajpai R., Upton Z., Schmidtchen A., Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration*. 2019; 27: 114-125. <https://doi.org/10.1111/wrr.12683>
33. Pak I., Askarov M., Klyuyev D., Tak M.S., Batenova U., Yeskermessov D., Kamyshanskiy Y. PRP Pre-treatment of the Implantation Zone Improves the Survival Rate of Fat Autograft. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2025; 13: 1545419. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1545419>
34. Papazoglou E.S. Image analysis of chronic wounds for determining the surface area. *Wound Repair Regen.* 2010; 18 (4): 349-358. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00594.x>
35. Pavletic M.M. *Atlas of Small Animal Reconstructive Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 12-19.
36. Planz V., Franzen L., Windbergs M. Novel in vitro approaches for the simulation and analysis of human skin wounds. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2015; 28: 91-96.
37. Romanelli M. Use of diagnostics in wound management. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. 2013; 7: 106-110.
38. Sabol F. Immunohistological changes in skin wounds during the early periods of healing in a rat model. *Veterinarni Medicina*. 2012; 57: 77-82.
39. Swaim S.F., Henderson R.A. *Small Animal Wound Management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 1-12.
40. Tajima S., Tobita M., Orbay H., Hyakusoku H., Mizuno H. Direct and indirect effects of a combination of adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration. *Tissue Eng.* 2014; 21: 895-905. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2014.0336>
41. Aghaloo T.L., Moy P.K., Freymiller E.G. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002; 60 (10): 1176-1181.
42. Tsubota K. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999; 106 (10): 1984-1989. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90412-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90412-8)
43. Wilson P. The Role of SVF in Chronic Wound Healing. *Clinical Research Journal*. 2021; 48 (6): 149-148.
44. Xu P. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. *Burns. Trauma*. 2020; 8: tkaa028. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa028>
45. Zhang L. *PRP and Its Applications in Wound Healing*. Heliyon; 2021: 512.
46. Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018; 71 (5): 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.01.005>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Prikaz Ministra zdravooхранeniya Respubliki Kazakhstan ot 11 dekabrya 2020 goda № QR DSM-248/2020. «Ob utverzhdenii pravil provedeniya klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv i medicinskih izdelij, kliniko-laboratornykh ispytaniy medicinskih izdelij dlja diagnostiki vne zhivogo organizma (in vitro) i trebovaniya k klinicheskim bazam i okazaniya gosudarstvennoj usluzhi Vydacha razresheniya na provedenie klinicheskogo issledovaniya i (ili) ispytaniya farmakologicheskikh i lekarstvennykh sredstv, medicinskih izdelij». Zaregistrirovano v Ministerstve justicii Respubliki Kazakhstan 14 dekabrya 2020 goda №21772. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info>
2. Standart nadležashhej laboratornoj praktiki (GLP). Prikaz Ministra zdravooхранeniya i social'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 27 maja 2015 goda № 392 «Ob utverzhdenii nadležashhih farmacevticheskikh praktik». Zaregistrirovano v Ministerstve justicii Respubliki Kazakhstan 30 iyunja 2015 goda №11506. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506>
3. Masson-Meyers D.S., Andrade T.A., Leite S.N., Frade M.A. Citotoksichnost' i ranozazhivljajushhie svojstva oleorezina Copaifera langsdorffii u krolikov. *Int. J. Nat. Prod. Sci.* 2013; 3: 10–20.
4. Abramov Y., Golden B., Sullivan M., et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(1): 80–86. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00188.x>
5. Allgoewer A., Mayer B. Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach. *Altern. Lab. Anim.* 2017; 45 (2): 83–90.
6. Brown K. Chronic Wounds and Innovations in Healing. *ScienceDirect.* 2019; 24 (3): 138–142.
7. Butler M. *Animal Cell Culture*. Switzerland: Cell Engineering. Springer; 2016: 345.
8. Carter R. Integration of PRP and SVF for Tissue Regeneration. *Nature Communications.* 2022; 12 (4): 245–249.
9. Dupras J., Vachon P., Cuvelliez S., Blais D. Anesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with or without xylazine. *Can. Vet. J.* 2001; 42 (6): 455–460.
10. Davis R. Challenges in Standardizing PRP and SVF Use. *Journal of Clinical Research.* 2022; 6 (4): 222–234.
11. Dhurat R., Sukesh M.S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J. Cutaneous. Aesthetic. Surg.* 2014; 7 (4): 189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>
12. Foster T. The Efficacy of PRP and SVF Combinations in Chronic Wound Management. *Journal of Surgery.* 2023; 18 (4): 218–231.
13. Garcia M. Innovations in Regenerative Medicine. *Frontiers in Medicine.* 2020; 20 (6): 146–164.
14. Hosgood G. Stages of wound healing and their clinical relevance. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2006; 36 (4): 667–685. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.02.006>
15. Jangpromma N. In Vitro and in Vivo Wound Healing Properties of Plasma and Serum from *Crocodylus siamensis* Blood. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26 (6): 1140–1147. <https://doi.org/10.4014/jmb.1601.01054>
16. Jee C. H. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *J. Vet. Sci.* 2016; 17 (1): 79–87. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.1.79>
17. Josh F., Kobe K., Tobita M., Tanaka R., Suzuki K., Ono K. Accelerated and safe proliferation of human adipose-derived stem cells in medium supplemented with human serum. *J. Nippon. Med. Sch.* 2012; 79: 444–452. <https://doi.org/10.1272/jnms.79.444>
18. Kanashiro G.P., Cassu R.N. Anestesia em animais selvagens e de laboratório. *Manual de terapêutica veterinária*. São Paulo: Roca; 2008: 728–745.
19. Kim H. Platelet-Rich Plasma in Regenerative Surgery. *BMJ Open.* 2018; 4 (2): 114–117.
20. Kosaka K., Takayama N., Paul S.K. iPSC-derived megakaryocytes and platelets accelerate wound healing and angiogenesis. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2024; 15: 364. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03966-z>
21. Koschwanez H.E., Broadbent E. The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations. *Br. J. Health. Psychol.* 2011; 16: 1–32.
22. Kwan P.O., Tredget E.E. Etiological principles of scar and contracture. *Hand. Clin.* 2017; 33 (2): 277–292.
23. Laidding S.R., Francisca J.F., Faruk M., Palissei A.S., Warsingih S.B., Bukhari A., Massi M.N., Islam A.A. Combination of platelet-rich plasma and stromal vascular fraction on the level of transforming growth factor-β in rat subjects experiencing deep dermal burn injury. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2020; 60: 737–742.
24. Lee D. SVF and PRP: Mechanisms of Action in Wound Healing. *Lancet.* 2019; 4 (1): 174–179.
25. Lemo N. Cutaneous reepithelialization and wound contraction after skin biopsies in rabbits: a mathematical model for healing and remodelling index. *Vet. Arh.* 2010; 80: 637–652.
26. Majeed A.A., Abood D.A. Histological assessment of the efficiency of rabbit serum in healing skin wounds. *Vet. World.* 2019; 12 (10): 1650–1656. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1650-1656>
27. Martin A. Future Perspectives in Regenerative Medicine. *Clinical Medicine.* 2023; 16 (3): 391–410.
28. Ranieri M., Marvulli R., D'Alesio E. Effects of Intradermal Therapy (Mesotherapy) on Bilateral Cervicobrachial Pain. *J. Personalized Med.* 2024; 14 (1): 122. <https://doi.org/10.3390/jpm14010122>
29. Nachira D. Successful Therapy of Esophageal Fistulas by Endoscopic Injection of Emulsified Adipose Tissue Stromal Vascular Fraction. *Gastroenterology.* 2021; 160 (4): 1026–1028. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.063>
30. Nauta A.C., Gurtner G.C., Longaker M.T. Adult stem cells in small animal wound healing models. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols*. New York: Humana Press; 2013: 81–98.
31. Nguyen A., Guo J., Banyard D.A., Fadavi D., Toronto J.D., Wirth G.A., Paydar K.Z., Evans G.R., Widgerow A.D.

Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2016; 69 (2): 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.015>

32. Olsson M., Jarbrink K., Divakar U., Bajpai R., Upton Z., Schmidtchen A., Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration.* 2019; 27: 114-125. <https://doi.org/10.1111/wrr.12683>

33. Pak I., Askarov M., Klyuyev D., Tak M.S., Batenova U., Yeskermessov D., Kamyshanskiy Y. PRP Pre-treatment of the Implantation Zone Improves the Survival Rate of Fat Autograft. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2025; 13: 1545419. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1545419>

34. Papazoglou E.S. Image analysis of chronic wounds for determining the surface area. *Wound Repair Regen.* 2010; 18 (4): 349-358. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00594.x>

35. Pavletic M.M. *Atlas of Small Animal Reconstructive Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 12-19.

36. Planz V., Franzen L., Windbergs M. Novel in vitro approaches for the simulation and analysis of human skin wounds. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2015; 28: 91-96.

37. Romanelli M. Use of diagnostics in wound management. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2013; 7: 106-110.

38. Sabol F. Immunohistological changes in skin wounds during the early periods of healing in a rat model. *Veterinarni Medicina.* 2012; 57: 77-82.

39. Swaim S.F., Henderson R.A. *Small Animal Wound Management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 1-12.

40. Tajima S., Tobita M., Orbay H., Hyakusoku H., Mizuno H. Direct and indirect effects of a combination of adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration. *Tissue Eng.* 2014; 21: 895-905. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2014.0336>

41. Aghaloo T.L., Moy P.K., Freymiller E.G. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2002; 60 (10): 1176-1181.

42. Tsubota K. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology.* 1999; 106 (10): 1984-1989. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90412-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90412-8)

43. Wilson P. The Role of SVF in Chronic Wound Healing. *Clinical Research Journal.* 2021; 48 (6): 149-148.

44. Xu P. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. *Burns. Trauma.* 2020; 8: tkaa028. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa028>

45. Zhang L. *PRP and Its Applications in Wound Healing*. Heliyon; 2021: 512.

46. Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018; 71 (5): 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.01.005>

Поступила 19.07.2024

Направлена на доработку 28.09.2024

Принята 19.11.2024

Опубликована online 30.06.2025

M. S. Askarov¹, I. L. Pak¹, U. G. Batenova^{2*}, D. B. Yeskermessov², D. A. Klyuyev², Ye. K. Kamyshanskiy³

PREOPERATIVE USE OF PLATELET-RICH PLASMA IN COMBINATION WITH STROMAL VASCULAR FRACTION IN TREATMENT OF LONG NON-HEALING WOUNDS

¹Department of Surgical Diseases of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Pathological Anatomy Unit of the Clinic of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

***Ulpan Galymkyzy Batenova** – Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: batenovaulpan@gmail.com

Aim. Comparative morphometric, histological, and histochemical evaluation of the efficacy of combined application of stromal vascular fraction (SVF) and platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of long non-healing wounds in an experimental model.

Materials and methods. A randomized experimental study was conducted on 32 rabbits. Excisional wounds with a diameter of 2 cm were created on the animals' backs. The animals were randomly divided into four groups: control group (standard treatment), group with preoperative treatment using physiological saline, group with preoperative PRP+SVF injection, and group with both preoperative and postoperative PRP+SVF injections. The effectiveness was assessed using morphometric, histological, and histochemical methods.

Results. The combined use of PRP and SVF enhanced angiogenesis, stimulated collagen synthesis, and reduced inflammatory cell infiltration.

Conclusion. The combined use of PRP and SVF significantly improves tissue regeneration quality and may be an effective method for the treatment of chronic wounds.

Key words: chronic wounds; PRP; SVF; wound healing; regenerative medicine

М. С. Аскаргов¹, И. Л. Пак¹, Ұ. Ғ. Бәтенова^{2*}, Д. Б. Ескермесов², Д. А. Ключев², Е. К. Камышанский³

ТРОМБОЦИТТЕРМЕН БАЙЫТЫЛҒАН ПЛАЗМАНЫ ҰЗАҚ УАҚЫТ ЕМДЕЛМЕЙТІН ЖАРАЛАРДЫ ЕМДЕУДЕ ТАМЫРЛЫ-СТРОМАЛЬДЫ ФРАКЦИЯМЕН БІРГЕ ОПЕРАЦИЯ АЛДЫНДАҒЫ ҚОЛДАНУ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ хирургиялық аурулар кафедрасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институты (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

³«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ клиникасының патологиялық-анатомиялық блогы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

***Ұлпан Ғалымқызы Бәтенова** – «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институты; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: batenovaulpan@gmail.com

Мақсаты. Экспериментте ұзақ уақыт жазылмайтын жараларды емдеуде тромбоциттерге бай плазма (PRP) мен стромальды-қантамырлық фракцияның (SVF) біріктірілген қолданылуының тиімділігін салыстырмалы морфометриялық, гистологиялық және гистохимиялық бағалау.

Материалдар мен әдістер. Экспериментальды зерттеу 32 қоянда жүргізілді. Жануарлардың арқа жағында 2 см диаметрі бар эксцизионды жаралар жасалды. Жануарлар кездейсоқ төрт топқа бөлінді: бақылау тобы (стандартты емдеу), физиологиялық ерітіндімен алдын ала өңдеу тобы, PRP+SVF алдын ала обработкасы бар топ және PRP+SVF алдын ала және кейінгі обработкасы бар топ. Эффе́ктивтілікті бағалау морфометриялық, гистологиялық және гистохимиялық әдістермен жүргізілді.

Нәтижелер. PRP және SVF қолдану ангиогенезді арттырды, коллаген түзілуін ынталандырды және қабыну жасушаларының санын азайтты.

Қорытынды. PRP және SVF комбинирленген қолданылуы тіндердің регенерация сапасын айтарлықтай жақсартды және созылмалы жараларды емдеуде тиімді әдіс болуы мүмкін.

Кілт сөздер: созылмалы жаралар; PRP; SVF; жараның жазылуы; регенеративті медицина