

## АННОТАЦИЯ

Диссертационной работы Дмитриевой Марии Викторовны  
на тему: Эффективность полидезоксирибонуклеотида в комплексном  
лечении неосложненных диабетических язв стопы, представленной на соискание  
степени доктора философии (PhD)  
по специальности 8D10102 – «Медицина»

### Актуальность

По оценкам Международной диабетической федерации, в 2019 году во всем мире насчитывалось 463 миллиона человек, живущих с сахарным диабетом. По прогнозам, распространенность сахарного диабета будет быстро увеличиваться, и в 2045 году число людей, живущих с диабетом, превысит 700 миллионов человек (I.D.F.D. Atlas, 2019). Сообщается, что у людей с сахарным диабетом пожизненный риск развития синдрома диабетической стопы (СДС) составляет около 25%, а риск ампутации нижних конечностей может достигать 40% (N. Ahmad at al 2006, P. Zhang at al, 2017).

Также было выявлено, что почти 50% пациентов с СДС страдают инфекциями стопы (J.J. Hurlow at al, 2018). Около 20% случаев инфицирования диабетической язвы стопы приводят к малой или большой ампутации (B.A. Lipsky et al., 2012). Инфекция диабетической язвы стопы является фактором риска длительно текущей регенерации в диабетической язве, ампутации и преждевременной смертности. По данным международной диабетической федерации высокие показатели заболеваемости и смертности от осложнений СДС связаны с несвоевременной диагностикой осложнений диабетической язвы (I.D.F.D. Atlas, 2019). Если инфекция не обнаружена на ранней стадии и не поставлена под контроль вовремя, она может распространиться из поверхностных тканей в более глубокие структуры, вызывая остеомиелит, отягощая течение заболевания и прогноз (L. Boyanova and I.Mitov, 2013, A.I. Adler at al, 1999). Таким образом, инфекция диабетической язвы стопы является важным первичным событием с которого начинается дальнейшее прогрессирование осложнений СДС при недостаточной эффективности комплексного лечения.

Международная рабочая группа по диабетической стопе сообщает, что тяжесть течения диабетической язвы стопы во многом связана с различиями в комплексном стандартном уходе (S.A. Bus at al, 2016, C.Vommer et al, 2017). Использование инструментов по оценке риска инфицирования диабетической язвы, раннее выявление факторов риска инфицирования диабетической язвы и предикторов инфицирования необходимо для сортировки пациентов по степени риска осложнений диабетической язвы, и выбора адекватного ведения и соответствующей лечебной помощи в зависимости от выявленного риска. Своевременное лечение пациентов с неосложненными диабетическими язвами может быть крайне важно для положительного исхода, не допуская осложнений и риска потери конечности. Считается, что при эффективном вмешательстве в

лечении СДС можно предотвратить ампутации, снизив долгосрочную нагрузку на экономику и систему здравоохранения (J.J. van Netten et al, 2016).

К настоящему времени используются различные методы лечения синдрома диабетической стопы, такие как лекарственные препараты, факторы роста, клеточная терапия, вещества, улучшающие регенерацию в ране, и, по мере дальнейших исследований сложного многофакторного патогенеза сахарного диабета необходимость новых исследований в этой области остается актуальной (M.Toleubayev et al, 2021). Некоторые исследования, особенно в последние несколько лет отмечают эффективность лечебного препарата именно при его локально высокой концентрации в ране (P. Deng et al., 2022, I.I. Álvarez-Rodríguez et al., 2020, H.Galkowska et al, 2006, I.Goren et al, 2006). Полидезоксирибонуклеотид (ПДРН), представляет собой ДНК, полученную из молок лососевых рыб. Описано, что его опосредованное действие через пуриnergические рецепторы улучшает регенерацию тканей (T.-R. Kwon et al., 2019, D. Altavilla et al., 2009, M. Galeano et al, 2008). В этом исследовании планируется разработать новую композицию для местного лечения диабетических ран, основным действующим веществом которой является ПДРН.

Таким образом, более эффективным может быть адекватное наблюдение и лечение не осложненных диабетических язв на амбулаторном этапе, чтобы не допустить возникновения инфицирования и как результат дальнейшего прогрессирования осложнений, которые могут привести к потере конечности и увеличить риск летального исхода. В этом исследовании планируется применить разработанную стратегию мониторинга и профилактики риска развития осложнений СДС для стратификации диабетических язв с отсутствием признаков инфицирования или с низким риском инфицирования и оценить эффективность разработанного способа местного лечения ран в комплексном лечении данной категории пациентов.

#### **Цель исследования**

Улучшить результаты комплексного лечения пациентов с неосложненными диабетическими язвами стопы.

#### **Задачи исследования:**

1. Разработать стратегию мониторинга и профилактики риска развития осложнений синдрома диабетической стопы и оценить ее специфичность и чувствительность.
2. Оценить риск инфицирования диабетической язвы у пациентов с синдромом диабетической стопы.
3. Разработать гидрогелевую композицию ПДРН для местного лечения диабетических язв.
4. Изучить эффективность разработанной гидрогелевой композиции ПДРН для лечения диабетических язв.
5. Провести анализ вторичных исходов;

## **Методы исследования:**

1. Проведение скрининга по разработанной «Форме оценки СДС» для сбора данных, и определения риска инфицирования диабетической язвы.
2. Применение разработанного алгоритма для определения тактики ведения пациентов в зависимости от выявленного риска инфицирования диабетических язв.
3. Лабораторные исследования для подтверждения неинфицированного характера диабетических язв (определение биомаркеров - предикторов инфицирования в сыворотке крови).
4. Микробиологическое исследование биоптата диабетических язв для подтверждения неинфицированного характера диабетических язв (определение степени бактериальной нагрузки в язве).
5. Изучение динамики сокращения площади диабетической язвы.
6. Изучение гистопатологии биоптатов диабетической язвы (описание морфологической картины на всех этапах лечения), количественное изучение фибробластов в биоптатах диабетических язв.
7. Анализ первичных исходов (доля пациентов с полной эпителизацией диабетической язвы после лечения) и вторичных исходов (доля пациентов с инфицированием ранее неэпителизированной диабетической язвы, доля пациентов с рецидивом диабетической язвы после лечения, количество дней антибактериальной терапии, количество пациентов, перенесших ампутацию (малую или большую) в ходе исследования).
8. Статистический анализ.

## **Предмет и объект исследования**

Предмет исследования: Зарегистрированный в РК препарат ПДРН (торговое название (TWAC), который представляет собой жидкое прозрачное вещество 2 мг/мл, 250-350 кДа, предварительно заполненный стеклянный шприц OVS, объем 1 мл, 2 иглы 30G. Yuma medical LP. В качестве носителя основного вещества будет использован гидрогель на основе КМЦ, зарегистрированный в РК (торговое название «Purilon») в гофрированном пластиковом флаконе объемом 5 мл.

Объект исследования: Пациенты, у которых есть диагностированный сахарный диабет II типа, и одна неинфицированная диабетическая язва стопы в соответствии с критериями включения/исключения.

## **Научная новизна результатов исследования**

Результаты данного исследования обосновывают целесообразность внедрения новой стратегии мониторинга и профилактики риска развития осложнений синдрома диабетической стопы и нового способа лечения диабетических язв стопы.

## **Практическая значимость**

Внедрение в клинику полученных в настоящем исследовании данных позволит улучшить эффективность лечения, снизить риск развития осложнений и улучшить прогноз у пациентов с синдромом диабетической стопы.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Обеспечение структурированного наблюдения и ухода за пациентами с СДС, является важным фактором для снижения риска ампутации нижней конечности.

2. Применение разработанного способа местного лечения ран ПДРН вызывает значительное улучшение регенерации в диабетических язвах стопы.

3. Своевременное лечение диабетической язвы стопы, до развития осложнений значительно улучшает исходы у пациентов с СДС.

### **Апробация диссертации**

Основные результаты диссертационной работы доложены на расширенном кафедральном заседании хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии НАО Медицинский университет Астана, 22 июня 2023 года. По результатам диссертационного исследования опубликованы 9 печатных работ (2 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, 2 тезиса в материалах международных конференций, 5 статей в международных рецензируемых изданиях, входящих в базу цитирования Scopus и Web of science, 2 акта внедрения, 1 национальный патент, 2 авторских свидетельства.

### **Выводы:**

1. Это исследование показало, что структурированная стратегия мониторинга и профилактики риска инфицирования диабетической язвы имеет высокую прогностическую способность: номограмма предикторов – площадь под кривой AUC 0,933 с 95% ДИ (9,903;0,962). Полученные результаты предоставляют доказательства, подтверждающие возможность применения данной стратегии у пациентов с диабетом.

2. При первичном скрининге у 116 пациентов из 350 (33,1%) были выявлены клинические признаки инфицирования. Согласно полученным данным статистически значимыми факторам риска инфицирования диабетической язвы стопы были 6 следующих: глубина язвы ОШ 4,2, 95% ДИ (1,031;17,107),  $p < 0,05$ , диабетическая язва в анамнезе ОШ 2,192, 95% ДИ (1,074;4,472),  $p = 0,028$ , заболевание периферических артерий в анамнезе ОШ 16,360, 95% ДИ (9,388;28,507),  $p < 0,001$ , периферическая нейропатия в анамнезе ОШ 4,664, 95% ДИ (2,591;8,396),  $p < 0,001$ , курение ОШ 3,130, 95% ДИ (1,621;6,045),  $p < 0,001$ , хроническая болезнь почек в анамнезе ОШ 2,480, 95% ДИ (1,414-4,351),  $p = 0,002$ . Статистически не значимыми был такой фактор риска, как мужской пол ОШ 0,883, 95% ДИ (0,557;1,400),  $p = 0,597$ .

3. Доля диабетических язв, достигших полной эпителизации в течении периода лечения (12 недель 2 этапа исследования) в группе ПДРН, стабилизированного в гидрогеле составила 56,4%, что на 39,8% больше, чем в контрольной группе, и была статистически значимой ОШ 6,471, 95% ДИ (3,072;13,629),  $p < 0,001$ . При этом эпителизация прогрессивно шла быстрее в

группе ПДРН, стабилизированного в гидрогеле ( $p=0,024$ ), чем в контрольной группе.

4. По шкале оценки гистопатологических изменений в группе ПДРН, стабилизированного в гидрогеле общий балл составил 15,5 ( $p = 0,023$ ), что на 3 балла выше, чем в контрольной группе, также обнаружены значительные различия между группами лечения ( $p=0,050$ ). В результате полуколичественного анализа маркеров гистологических изменений статистически значимые различия были очевидны для грануляционной ткани группы ПДРН, стабилизированной в гидрогеле ( $2,8\pm 0,4$  против  $0,2\pm 0,4$ ;  $p=0,0001$ ). Также в группе лечения ПДРН, стабилизированного в гидрогеле наблюдался рост пролиферативной активности фибробластов в сравнении с контрольной группой ( $p=0.013100$ ).

5. Доля диабетических язв, достигших полной эпителизации в течении периода наблюдения (12 недель 3 этапа исследования) в группе ПДРН, стабилизированного в гидрогеле составила 69 (88,4%) из 78 исходных диабетических язв по сравнению с 40 (51,2%) из 78 в группе стандартной терапии,  $p=0,023$ , и была статистически значимой ОШ 7,283, 95% ДИ (3,194;16,610),  $p=<0,001$ . Шансы развития инфицирования в группе лечения ПДРН, стабилизированного в гидрогеле были ниже, чем в контрольной группе ОШ=0,202, ДИ 95 (0,042;0,966),  $p=0,029$ , случаи назначения антибактериальной терапии в группе лечения ПДРН, стабилизированной в гидрогеле были ниже ОШ 0,222, 95% ДИ (0,089;0,553),  $p=<0,001$ .

#### **Практические рекомендации**

1. Стратегия мониторинга и профилактики риска осложнений синдрома диабетической стопы может использоваться для выявления риска инфицирования диабетической язвы и выбора тактики ведения пациентов с СДС, что приведет к снижению риска осложнений у данной категории пациентов.

2. Разработанный способ лечения диабетических ран с помощью ПДРН, стабилизированного в гидрогеле показал клинически и статистически значимое улучшения регенерации диабетических язв.

#### **Личный вклад докторанта**

Проведен полный цикл клинического исследования. Получены материалы, проведен анализ полученных данных. Выполнена статистическая обработка данных. По результатам исследования опубликован ряд научных трудов.

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, разделов собственных исследований, заключения, выводов и рекомендаций. Объем диссертации – 80 страниц, имеется 15 рисунков и 11 таблиц. Проанализировано 94 источников.



Дмитриева Мария Викторовнаның 8D10102 – «Медицина»  
мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу  
үшін ұсынылған «Диабеттік аяқтың асқынбаған ойық жарасын кешенді емдеуде  
полидезоксирибонуклеотидтің тиімділігі»  
тақырыбында диссертациялық жұмысының  
**АННОТАЦИЯСЫ**

**Зерттеудің өзектілігі**

Халықаралық қант диабеті федерациясы 2019 жылы әлемде қант диабетімен ауыратын 463 миллион адам бар деп есептейді. 2045 жылға қарай қант диабетімен ауыратындардың саны 700 миллионнан асады деп күтілуде қант диабетінің таралуы тез өседі (Atlas 2019). Қант диабетімен ауыратын адамдарда диабеттік табан синдромының (ДТС) даму қаупі өмір бойы шамамен 25% құрайды, ал төменгі аяқтың ампутация қаупі 40% дейін жоғары болуы мүмкін (Ahmad et al. 2016) (Zhang et al. 2017), (Adler et al. 1999).

Сондай-ақ, ДТС бар науқастардың 50% дерлік аяқ инфекцияларынан зардап шегетіні анықталды (Hurlow et al. 2018). Орташа немесе ауыр диабеттік аяқтың ойық жара инфекцияларының шамамен 20% -ы шағын немесе үлкен ампутацияға әкеледі (Lipsky et al. 2012). Диабеттік табан жарасының инфекциясы диабеттік ойық жараның ұзақ мерзімді регенерациясының, ампутацияның және мезгілсіз өлімнің қауіп факторы болып табылады (Boyanova and Mitov 2013).

Диабеттік аяқтың халықаралық жұмыс тобы диабеттік табан жарасының ауырлығы негізінен кешенді стандартты күтімдегі айырмашылықтармен байланысты екенін хабарлайды (S.A. Bus et al, 2016, C.Vommer et al, 2017). Диабеттік ойық жара инфекциясының қауіпін бағалауға арналған құралдарды пайдалану, диабеттік ойық жара инфекциясының қауіп факторларын және инфекцияның болжаушыларын ерте анықтау пациенттерді диабеттік ойық жараның асқину қаупіне қарай триаждау және сәйкес емдеу мен тиісті емдеуді таңдау үшін қажет. анықталған тәуекел. Асқынбаған диабеттік ойық жарасы бар науқастарды уақтылы емдеу асқинуларды және аяқ-қолды жоғалту қауіпін болдырмай, оң нәтиже үшін маңызды болуы мүмкін. ДТС емдеудің тиімді араласуымен ампутацияның алдын алуға, экономика мен денсаулық сақтау жүйесіне ұзақ мерзімді жүктемені азайтуға болады деп саналады (J.J. van Netten et al, 2016).

Бүгінгі күні диабеттік табан синдромын емдеудің әртүрлі әдістері, мысалы, дәрі-дәрмектер, өсу факторлары, жасушалық терапия, жараның регенерациясын жақсартатын заттар және қант диабетінің күрделі мультифакторлық патогенезін одан әрі зерттей отырып, жаңа әдістерді қолдану қажеттілігі туындады. осы саладағы зерттеулер өзекті болып қала береді (M.Toleubayev et al, 2021). Кейбір зерттеулер, әсіресе соңғы бірнеше жылда, жарадағы жергілікті жоғары концентрацияда дәрілік препараттың тиімділігін атап өтеді (P. Deng et al., 2022, I.I. Álvarez-Rodríguez et al., 2020, H.Galkowska et al, 2006, I.Goren et al, 2006).

Полидезоксирибонуклеотид (PDRN) - лосось балықтарының сүтінен алынған ДНҚ. Оның пуринергиялық рецепторлар арқылы жанама әсері тіндердің регенерациясын жақсарту үшін сипатталған (Т.-R. Kwon et al., 2019, D. Altavilla et al., 2009, M. Galeano et al, 2008. Бұл зерттеу диабеттік жараларды жергілікті емдеуге арналған жаңа композицияны әзірлеуді жоспарлап отыр, оның негізгі белсенді ингредиенті PDRN болып табылады.

Осылайша, инфекцияның алдын алу және аяқ-қолдардың жоғалуына әкелетін және өлім қаупін арттыруы мүмкін асқынулардың кейінгі дамуын болдырмау үшін асқынбаған диабеттік ойық жараларды амбулаториялық негізде бақылап, емдеу тиімдірек болуы мүмкін. Бұл зерттеуде инфекция белгілері жоқ немесе жұқтыру қаупі төмен диабеттік ойық жараларды стратификациялау үшін ДТС асқынуларының даму қаупін бақылау және алдын алу бойынша әзірленген стратегияны қолдану және әзірленген жергілікті емдеу әдісінің тиімділігін бағалау жоспарлануда. науқастардың осы санатын кешенді емдеуде жараларды емдеу.

#### **Зерттеудің мақсаты**

Диабеттік аяқтың асқынбаған жарасы бар науқастарды кешенді емдеу нәтижелерін жақсарту.

#### **Зерттеу тапсырмасы**

1. Диабеттік табан синдромының асқынуларының даму қаупін бақылау және алдын алу стратегиясын әзірлеу және оның ерекшелігі мен сезімталдығын бағалау.
2. Диабеттік табан синдромы бар науқастарда диабеттік ойық жара инфекциясының қаупін бағалаңыз.
3. Диабеттік жараларды жергілікті емдеуге арналған PDRN гидрогельдік құрамын жасаңыз.
4. Диабеттік жараларды емдеуге арналған PDRN гидрогельді композициясының әзірленген тиімділігін зерттеу.
5. Екінші нәтижелерге талдау жүргізу;

#### **Зерттеу әдістері**

1. Деректерді жинау және диабеттік ойық жараны жұқтыру қаупін анықтау үшін әзірленген «DSS бағалау формасын» пайдалана отырып скрининг жүргізу.
2. Диабеттік ойық жараны жұқтырудың анықталған қаупіне байланысты пациентті басқару тактикасын анықтау үшін әзірленген алгоритмді қолдану.
3. Диабеттік ойық жараның жұқпаған сипатын растау үшін зертханалық зерттеулер (қан сарысуындағы инфекцияның болжаушы – биомаркерлерін анықтау).
4. Диабеттік ойық жараның инфекциялық емес сипатын растау үшін диабеттік ойық жараның биопсиялық үлгісін микробиологиялық зерттеу (ойық жарадағы бактериялық жүктеменің дәрежесін анықтау).
5. Диабеттік ойық жара аймағының қысқару динамикасын зерттеу.
6. Диабеттік ойық жараның биопсия үлгілерінің гистопатологиясын зерттеу (емдеудің барлық кезеңдеріндегі морфологиялық көріністі сипаттау), диабеттік ойық жараның биопсия үлгілеріндегі фибробласттарды сандық зерттеу.



7. Бастапқы нәтижелерді талдау (емдеуден кейін диабеттік ойық жараның толық эпителиализациясы бар науқастардың үлесі) және қайталама нәтижелердің (бұрын эпителизацияланбаған диабеттік ойық жараны жұқтырған науқастардың үлесі, емдеуден кейін диабеттік ойық жараның қайталануы бар науқастардың үлесі, антибактериалды терапия күндерінің саны, зерттеу кезінде ампутация (кіші) немесе одан да көп болған науқастардың саны.

8. Статистикалық талдау.

### **Зерттеудің объектілері және нысандары**

Зерттеу пәні: Қазақстан Республикасында тіркелген PDRN препараты (саудалық атауы (ТВАК), сұйық мөлдір зат 2 мг/мл, 250-350 қДа, алдын ала толтырылған шыны шприц ОВС, көлемі 1 мл, 2 ине 30Г. Yuma medical LP. Негізгі субстанцияны тасымалдаушы ретінде Қазақстан Республикасында тіркелген (саудалық атауы «Пурилон») 5 мл гофрленген пластик бөтелкедегі ЦМС негізіндегі гидрогель пайдаланылады.

Зерттеу тақырыбы: II типті қант диабеті диагнозы қойылған және қосу/шығару критерийлеріне сәйкес бір жұқпалы емес диабеттік табан ойық жарасы бар науқастар.

### **Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы**

Осы зерттеудің нәтижелері диабеттік табан синдромының асқынуларының даму қаупін бақылау және алдын алудың жаңа стратегиясын және диабеттік табан жарасын емдеудің жаңа әдісін енгізудің орындылығын негіздейді.

### **Тәжірибелік маңыздылығы**

Осы зерттеуде алынған деректерді клиникалық енгізу емдеудің тиімділігін арттырады, асқыну қаупін азайтады және диабеттік табан синдромы бар науқастардың болжамын жақсартады.

### **Қорғауға шығарылған негізгі тұжырымдар**

1. ДТС бар науқастарға құрылымдық мониторинг пен күтімді қамтамасыз ету төменгі аяқтың ампутация қаупін азайтудың маңызды факторы болып табылады.

2. PDRN жараларын жергілікті емдеу үшін әзірленген әдісті қолдану диабеттік табан жарасында регенерацияның айтарлықтай жақсаруын тудырады.

3. Диабеттік аяқтың жарасын уақтылы емдеу, асқынулар дамымай тұрып, ДТС бар науқастарда нәтижелерді айтарлықтай жақсартады.

### **Диссертацияның апробациясы**

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері 2023 жылғы 22 маусымда Астана медицина университетінің ҰАО-ның ангиохирургия және пластикалық хирургия курсымен хирургиялық аурулар кафедрасының кеңейтілген мәжілісінде айтылды. Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша 9 баспа жұмысы (2 мақала Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда, 2 автореферат халықаралық конференциялар, Scopus дәйексөздер базасына және Web of Science жүйесіне енгізілген халықаралық рецензияланған басылымдардағы 5 мақала, 2 енгізу актісі, 1 ұлттық патент, 2 авторлық куәлік.

### **Қорытынды:**

1. Бұл зерттеу диабеттік ойық жара инфекциясының қаупін бақылау және алдын алудың құрылымдық стратегиясының болжамдық қабілеті жоғары екенін көрсетті: болжаушы номограмма – қисық астындағы аудан AUC 0,933 95% CI (9,903;0,962). Нәтижелер қант диабетімен ауыратын науқастарда бұл стратегияның орындылығын растайтын дәлелдер береді.

2. Бастапқы скрининг кезінде инфекцияның клиникалық белгілері 350 науқастың 116-сында (33,1%) анықталды. Алынған мәліметтерге сәйкес, диабеттік табан жарасының инфекциясының статистикалық маңызды қауіп факторлары 6 болды: ойық жара тереңдігі OR 4,2, 95% CI (1,031;17,107),  $p < 0,05$ , диабеттік ойық жара ауруы тарихы OR 2,192, 95% CI (1,074 ;4,472),  $p = 0,028$ , перифериялық артериялық ауру тарихы OR 16,360, 95% CI (9,388;28,507),  $p < 0,001$ , перифериялық нейропатия тарихы OR 4,664, 95% CI (1,9; 23.б.);  $p < 0,001$ , темекі шегу NEMесе 3,130, 95% CI (1,621;6,045),  $p < 0,001$ , созылмалы бүйрек ауруы тарихы OR 2,480, 95% CI (1,414-4,351),  $p = 0,002$ . Тәуекел факторы ерлер жынысы статистикалық маңызды емес OR 0,883, 95% CI (0,557;1,400),  $p = 0,597$ .

3. Гидрогельде тұрақтандырылған PDRN тобында емдеу кезеңінде толық эпителизацияға қол жеткізген диабеттік ойық жаралардың үлесі (зерттеудің 2-ші кезеңінің 12 аптасы) 56,4% құрады, бұл бақылау тобына қарағанда 39,8% артық және статистикалық түрде маңызды NEMесе 6,471, 95% CI (3,072;13,629),  $p < 0,001$ . Сонымен бірге бақылау тобына қарағанда гидрогельде тұрақтандырылған PDRN тобында эпителизация біртіндеп жылдамырақ болды ( $p = 0,024$ ).

4. Гидрогельде тұрақтандырылған PDRN тобындағы гистопатологиялық өзгерістерді бағалау шкаласы бойынша жалпы балл 15,5 ( $p = 0,023$ ) құрады, бұл бақылау тобына қарағанда 3 баллға жоғары және емдеу топтары арасында да айтарлықтай айырмашылықтар анықталды ( $p = 0,050$ ). Гистологиялық өзгерістер маркерлерінің жартылай сандық талдауы нәтижесінде гидрогельде тұрақтандырылған PDRN тобының түйіршіктеу тіндері үшін статистикалық маңызды айырмашылықтар айқын болды ( $2,8 \pm 0,4$  қарсы  $0,2 \pm 0,4$ ;  $p = 0,0001$ ). Сондай-ақ гидрогельде тұрақтандырылған PDRN бар емдеу тобында бақылау тобымен салыстырғанда фибробласттардың пролиферативті белсенділігінің жоғарылауы байқалды ( $p = 0,013100$ ).

5. Гидрогельде тұрақтандырылған PDRN тобында бақылау кезеңінде (зерттеудің 3 фазасының 12 аптасы) толық эпителиализацияға қол жеткізген диабеттік ойық жаралардың үлесі 40 (51,2%) салыстырғанда 78 бастапқы диабеттік ойық жараның 69 (88,4%) құрады. стандартты терапия тобындағы 78,  $p = 0,023$  және статистикалық маңызды OR 7,283, 95% CI (3,194;16,610),  $p < 0,001$  болды. Гидрогельде тұрақтандырылған PDRN емдеу тобында инфекцияның даму мүмкіндігі бақылау тобына қарағанда төмен болды OR = 0,202, CI 95 (0,042;0,966),

$p = 0,029$ , гидрогельде тұрақтандырылған PDRN емдеу тобындағы антибиотикалық терапия жағдайлары төмен болды OR 0,222, 95% CI (0,089;0,553),  $p < 0,001$ .

### **Тәжірибелік ұсыныстар**

1. Диабеттік табан синдромының асқыну қаупін бақылау және алдын алу стратегиясы диабеттік ойық жараны жұқтыру қаупін анықтау және DFS бар науқастарды емдеу тактикасын таңдау үшін пайдаланылуы мүмкін, бұл асқыну қаупінің төмендеуіне әкеледі. науқастардың бұл санаты.

2. Гидрогельде тұрақтандырылған PDRN көмегімен диабеттік жараларды емдеудің әзірленген әдісі диабеттік ойық жараларды қалпына келтіруде клиникалық және статистикалық маңызды жақсартуларды көрсетті.

### **Диссертанттың жеке үлесі**

Клиникалық зерттеулердің толық циклі жүргізілді. Материалдар алынды, алынған мәліметтерге талдау жүргізілді. Статистикалық мәліметтерді өңдеу орындалды. Зерттеу нәтижелері бойынша бірқатар ғылыми еңбектер жарық көрді.

### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы**

Диссертация кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, өз зерттеулерінің бөлімдерінен, қорытындыдан, қорытындылар мен ұсыныстардан тұрады. Диссертацияның көлемі 80 бет, 15 сурет және 11 кесте бар. 94 дереккөзге талдау жасалды.

## ANNOTATION

Of dissertation work of Mariya V. Dmitrieva  
on the topic: "The effectiveness of polydeoxyribonucleotide in the management  
of uncomplicated diabetic foot ulcers" submitted for the degree of  
Doctor of Philosophy (PhD)  
in the specialty 8D10102 - "Medicine"

### Relevance

The International Diabetes Federation estimates that in 2019, there were 463 million people living with diabetes worldwide. The prevalence of diabetes is projected to increase rapidly, with the number of people living with diabetes expected to exceed 700 million by 2045 (I.D.F.D. Atlas, 2019). In people with diabetes, the lifetime risk of developing diabetic foot syndrome (DFU) is reported to be about 25%, and the risk of lower limb amputation can be as high as 40%. (N. Ahmad et al 2006, P. Zhang et al, 2017).

It was also found that almost 50% of patients with DFU suffer from foot infections (J.J. Hurlow et al, 2018). Около 20% случаев инфицирования диабетической язвы стопы приводят к малой или большой ампутации (B.A. Lipsky et al., 2012). Diabetic foot ulcer infection is a risk factor for long-term diabetic ulcer regeneration, amputation, and premature mortality. According to the International Diabetes Federation, high morbidity and mortality rates from complications of diabetic ulcers are associated with untimely diagnosis of complications of diabetic ulcers (I.D.F.D. Atlas, 2019). If the infection is not detected early and controlled promptly, it can spread from the superficial tissues to deeper structures, causing osteomyelitis, aggravating the disease and prognosis. (L. Boyanova and I.Mitov, 2013, A.I. Adler et al, 1999). Thus, infection of a diabetic foot ulcer is an important primary event from which further progression of complications of DFU begins with insufficient effectiveness of complex treatment.

The International Diabetic Foot Working Group reports that the severity of diabetic foot ulcers is largely associated with differences in comprehensive standard care (S.A. Bus et al, 2016, C.Bommer et al, 2017). The use of tools to assess the risk of diabetic ulcer infection, early identification of risk factors for diabetic ulcer infection and predictors of infection are necessary to triage patients according to their risk of diabetic ulcer complications, and select adequate management and appropriate treatment based on the identified risk. Prompt treatment of patients with uncomplicated diabetic ulcers may be critical to a positive outcome while avoiding complications and the risk of limb loss. It is believed that with effective interventions to treat DFU, amputations can be prevented, reducing the long-term burden on the economy and health care system (J.J. van Netten et al, 2016).

To date, various methods of treating diabetic foot syndrome have been used, such as drugs, growth factors, cell therapy, substances that improve regeneration in the wound, and, with further research into the complex multifactorial pathogenesis of diabetes mellitus, the need for new research in this area remains relevant M.Toleubayev et al,

2021). Some studies, especially in the last few years, note the effectiveness of the medicinal drug precisely at its locally high concentration in the wound (P. Deng et al., 2022, I.I. Álvarez-Rodríguez et al., 2020, H.Galkowska et al., 2006, I.Goren et al., 2006). Полидезоксирибонуклеотид (ПДРН), представляет собой ДНК, полученную из молок лососевых рыб. Описано, что его опосредованное действие через пуриnergические рецепторы улучшает регенерацию тканей (T.-R. Kwon et al., 2019, D. Altavilla et al., 2009, M. Galeano et al., 2008). Polydeoxyribonucleotide (PDRN) is DNA obtained from the milt of salmon fish. Its indirect action through purinergic receptors has been described to improve tissue regeneration.

Thus, it may be more effective to adequately monitor and treat uncomplicated diabetic ulcers on an outpatient basis to prevent infection and further progression of complications that can lead to limb loss and increase the risk of death. In this study, it is planned to apply the developed strategy for monitoring and preventing the risk of developing complications of DFU to stratify diabetic ulcers with no signs of infection or with a low risk of infection and to evaluate the effectiveness of the developed method of local treatment of wounds in the complex treatment of this category of patients.

#### **Purpose of the study**

To improve the results of complex treatment of patients with uncomplicated diabetic foot ulcers.

#### **Research objectives:**

1. Develop a strategy for monitoring and preventing the risk of developing complications of diabetic foot syndrome and assess its specificity and sensitivity.
2. Assess the risk of diabetic ulcer infection in patients with diabetic foot syndrome.
3. Develop a hydrogel composition of PDRN for local treatment of diabetic ulcers.
4. To study the effectiveness of the developed hydrogel composition PDRN for the treatment of diabetic ulcers.
5. Conduct an analysis of secondary outcomes;

#### **Research methods:**

1. Conducting screening using the developed “DSS Assessment Form” to collect data and determine the risk of infection of a diabetic ulcer.
2. Application of the developed algorithm to determine patient management tactics depending on the identified risk of infection of diabetic ulcers.
3. Laboratory studies to confirm the non-infected nature of diabetic ulcers (determination of biomarkers - predictors of infection in blood serum).
4. Microbiological examination of a biopsy sample of diabetic ulcers to confirm the non-infected nature of diabetic ulcers (determining the degree of bacterial load in the ulcer).
5. Study of the dynamics of reduction in the area of diabetic ulcers.
6. Study of the histopathology of biopsy specimens of diabetic ulcers (description of the morphological picture at all stages of treatment), quantitative study of fibroblasts in biopsy specimens of diabetic ulcers.

7. Analysis of primary outcomes (proportion of patients with complete epithelialization of a diabetic ulcer after treatment) and secondary outcomes (proportion of patients with infection of a previously non-epithelialized diabetic ulcer, proportion of patients with recurrence of a diabetic ulcer after treatment, number of days of antibacterial therapy, number of patients who underwent amputation (minor) or more) during the study.

8. Statistical analysis.

#### **Subject and object of research**

Subject of the study: The drug PDRN (trade name (TWAC)) registered in the Republic of Kazakhstan, which is a liquid transparent substance 2 mg/ml, 250-350 kDa, pre-filled glass syringe OVS, volume 1 ml, 2 needles 30G. Yuma medical LP. B A hydrogel based, registered in the Republic of Kazakhstan (trade name “Purilon”) in a corrugated plastic bottle with a volume of 5 ml will be used as a carrier of the main substance.

Subject of the study: Patients who have diagnosed type II diabetes mellitus and one uninfected diabetic foot ulcer according to the inclusion/exclusion criteria.

#### **Scientific novelty of the research results**

The results of this study justify the feasibility of introducing a new strategy for monitoring and preventing the risk of developing complications of diabetic foot syndrome and a new method of treating diabetic foot ulcers.

#### **Practical significance**

The clinical implementation of the data obtained in this study will improve the effectiveness of treatment, reduce the risk of complications and improve the prognosis of patients with diabetic foot syndrome.

#### **Main provisions submitted for defense:**

1. Providing structured monitoring and care for patients with DFU is an important factor in reducing the risk of lower limb amputation.
2. The use of the developed method for local treatment of PDRN wounds causes a significant improvement in regeneration in diabetic foot ulcers.
3. Timely treatment of diabetic foot ulcers, before complications develop, significantly improves outcomes in patients with DFU.

#### **Approbation of the dissertation**

The main results of the dissertation work were reported at an extended departmental meeting of surgical diseases with a course of angiosurgery and plastic surgery of the NAO Astana Medical University, June 22, 2023. Based on the results of the dissertation research, 9 printed works were published (2 articles in publications recommended by the Committee for Quality Assurance in Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, 2 theses in materials of international conferences, 5 articles in international peer-reviewed publications included in the Scopus citation database and Web of science, 2 acts of implementation, 1 national patent, 2 copyright certificates.

## **Conclusions:**

1. This study showed that a structured strategy for monitoring and preventing the risk of diabetic ulcer infection has a high predictive ability: predictor nomogram - area under the curve AUC 0.933 with 95% CI (0.903;0.962). The results provide evidence supporting the feasibility of this strategy in patients with diabetes.

2. During the initial screening, clinical signs of infection were detected in 116 patients out of 350 (33.1%). According to the data obtained, statistically significant risk factors for infection of a diabetic foot ulcer were the following 6: ulcer depth OR 4.2, 95% CI (1.031;17.107),  $p < 0.05$ , history of diabetic ulcer OR 2.192, 95% CI (1.074 ;4.472),  $p = 0.028$ , history of peripheral arterial disease OR 16.360, 95% CI (9.388;28.507),  $p < 0.001$ , history of peripheral neuropathy OR 4.664, 95% CI (2.591;8.396),  $p < 0.001$ , smoking OR 3.130, 95% CI (1.621;6.045),  $p < 0.001$ , history of chronic kidney disease OR 2.480, 95% CI (1.414-4.351),  $p = 0.002$ . The risk factor male gender was not statistically significant; OR was 0.883, 95% CI (0.557;1.400),  $p = 0.597$ .

3. The proportion of diabetic ulcers that achieved complete epithelialization during the treatment period (12 weeks of stage 2 of the study) in the PDRN group stabilized in hydrogel was 56.4%, which was 39.8% more than in the control group, and was statistically significant OR 6.471, 95% CI (3.072;13.629),  $p < 0.001$ . At the same time, epithelization was progressively faster in the PDRN group stabilized in the hydrogel ( $p = 0.024$ ) than in the control group.

4. According to the scale for assessing histopathological changes in the PDRN group stabilized in hydrogel, the total score was 15.5 ( $p = 0.023$ ), which is 3 points higher than in the control group, and significant differences were also found between treatment groups ( $p = 0.050$ ). As a result of semi-quantitative analysis of histological change markers, statistically significant differences were evident for granulation tissue of the PDRN group stabilized in the hydrogel ( $2.8 \pm 0.4$  vs  $0.2 \pm 0.4$ ;  $p = 0.0001$ ). Also, in the treatment group with PDRN stabilized in the hydrogel, an increase in the proliferative activity of fibroblasts was observed in comparison with the control group ( $p = 0.013100$ ).

5. The proportion of diabetic ulcers that achieved complete epithelialization during the observation period (12 weeks of phase 3 of the study) in the PDRN group stabilized in hydrogel was 69 (88.4%) of 78 initial diabetic ulcers compared to 40 (51.2%) of 78 in the standard therapy group,  $p = 0.023$ , and had a statistically significant OR of 7.283, 95% CI (3.194;16.610),  $p < 0.001$ . The chances of developing infection in the PDRN treatment group stabilized in a hydrogel were lower than in the control group OR = 0.202, CI 95 (0.042;0.966),  $p = 0.029$ , cases of antibiotic therapy in the PDRN treatment group stabilized in a hydrogel were lower OR 0.222, 95% CI (0.089;0.553),  $p < 0.001$ .

## **Practical recommendations**

1. A strategy for monitoring and preventing the risk of complications of diabetic foot syndrome can be used to identify the risk of infection of a diabetic ulcer and select tactics for managing patients with DFU, which will lead to a reduction in the risk of complications in this category of patients.

2. The developed method for treating diabetic wounds using PDRN stabilized in a hydrogel showed clinically and statistically significant improvements in the regeneration of diabetic ulcers.

**Doctoral student's personal contribution**

A full cycle of clinical research was carried out. Materials were received and the data obtained were analyzed. Statistical data processing was performed. Based on the results of the study, a number of scientific papers have been published.

**Scope and structure of the dissertation**

The dissertation consists of an introduction, literature review, sections of your own research, conclusion, conclusions and recommendations. The volume of the dissertation is 80 pages, there are 15 figures and 11 tables. 94 sources analyzed.