

Ткач Аліна Вікторівна, здобувач вищої освіти медичного факультету
Дніпровський державний медичний університет, Україна

Науковий керівник: Сеферова Марина Федорівна, канд. хім. наук, доцент,
викладач кафедри біохімії та медичної хімії
Дніпровський державний медичний університет, Україна

РОЛЬ ПОЛІДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ТА РЕГЕНЕРАЦІЇ ШКІРИ

Вступ. Полінуклеотиди є біологічно активними макромолекулами, які активно досліджуються у контексті регенеративної медицини, дерматології та естетичної косметології. Полідезоксирибонуклеотид (polydeoxyribonucleotide, PDRN) застосовується для покращення загоєння ран завдяки здатності стимулювати міграцію та проліферацію клітин, ангіогенез і зменшувати вираженість запальної реакції [1]. Біохімічні ефекти полінуклеотидів пов'язані з активацією аденозинових A2A-рецепторів, функціонуванням шляху реутилізації нуклеотидів («salvage pathway») та регуляцією синтезу факторів росту [1, 2].

Мета роботи. Проаналізувати сучасні літературні джерела щодо біохімічних механізмів впливу полінуклеотидів на процеси клітинної проліферації та тканинної регенерації шкіри.

Матеріали і методи дослідження. У роботу включено огляд публікацій 2017–2024 рр., присвячених вивченню біохімічних механізмів впливу PDRN на процеси клітинної проліферації та тканинної регенерації шкіри. Пошук публікацій здійснювали в міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus та Google Scholar із використанням ключових слів: «polydeoxyribonucleotide», «PDRN», «skin regeneration», «wound healing», «adenosine A2A receptor», «angiogenesis», «fibroblast proliferation», «MAPK/ERK signaling».

Результати дослідження та їх обговорення. Полідезоксирибонуклеотиди являють собою низькомолекулярні фрагменти ДНК, які слугують джерелом пуринових і піримідинових нуклеотидів для клітинного метаболізму. Одним із провідних механізмів їх дії є активація шляху реутилізації нуклеотидів («salvage pathway») – енергетично ефективного процесу повторного використання продуктів розпаду нуклеїнових кислот. Це забезпечує синтез нуклеотидів, підтримку клітинної проліферації та прискорення регенерації тканин [2].

Експериментальні дослідження показали, що PDRN здатні взаємодіяти з аденозиновими A2A-рецепторами, активація яких ініціює внутрішньоклітинні сигнальні механізми за участю циклоаденозинмонофосфату (цАМФ) і протеїнкіназ. Це супроводжується стимуляцією проліферації фібробластів, кератиноцитів та ендотеліальних клітин [2, 3].

У дослідженнях встановлено, що PDRN сприяють репарації тканин шляхом активації аденозинових A2A-рецепторів, стимуляції ангіогенезу та підвищення експресії фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), що супроводжується покращенням мікроциркуляції й прискоренням загоєння ушкоджених тканин [2, 4]. Крім того, застосування PDRN асоціюється зі

збільшенням експресії колагену I та III типу, що сприяє ремоделюванню позаклітинного матриксу та відновленню структурної цілісності шкіри [3].

Встановлено також, що PDRN чинять цитопротекторний і протизапальний ефекти, зменшуючи прояви оксидативного стресу та пригнічуючи продукцію прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) та інтерлейкіну-6 (interleukin-6, IL-6) [2]. Це сприяє підтриманню клітинного енергетичного метаболізму та створює сприятливі умови для перебігу репаративних процесів.

Крім того, PDRN впливають на внутрішньоклітинні сигнальні механізми, зокрема MAPK/ERK-сигнальний шлях (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase). Цей каскад відіграє важливу роль у регуляції проліферації, диференціації та міграції клітин. Активація аденозинових A_{2A}-рецепторів під впливом PDRN супроводжується стимуляцією Gs-білків. Це призводить до підвищення внутрішньоклітинного рівня цАМФ та активації протеїнкінази A (protein kinase A, PKA). Надалі через каскад фосфорилування активуються сигнальні білки сімейства MAPK, зокрема позаклітинно-регульована кіназа (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2) (схема 1).

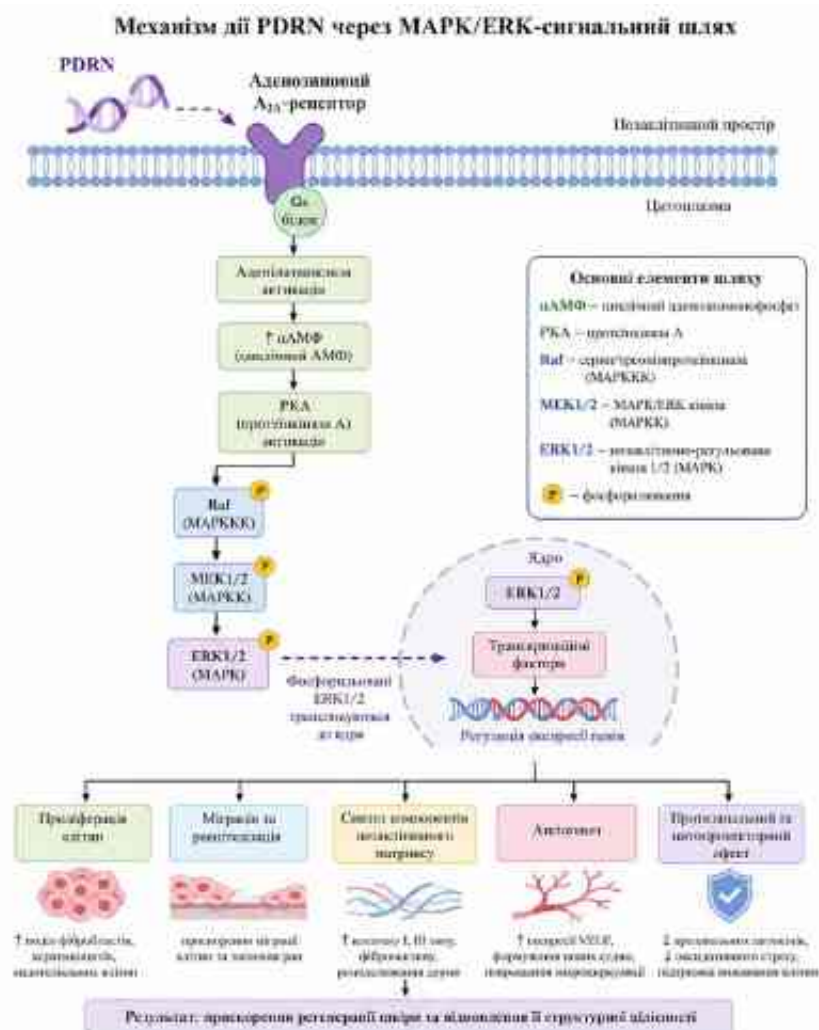


Схема 1. Механізм дії полідезоксирибонуклеотидів (PDRN) через MAPK/ERK-сигнальний шлях

Фосфорильовані ERK1/2 транслокуються до ядра клітини. Там вони регулюють активність транскрипційних факторів, які контролюють експресію генів клітинного циклу, синтез структурних білків і факторів росту. У фібробластах це супроводжується посиленням синтезу колагену I та III типу, фібронектину й інших компонентів позаклітинного матриксу. Такі зміни забезпечують ремоделювання дерми та відновлення структурної цілісності тканин. У кератиноцитах активація ERK-сигналіngu сприяє прискоренню проліферації та міграції клітин, що має важливе значення для процесів реепітелізації ушкодженої шкіри [5].

Крім стимуляції проліферативних процесів, MAPK/ERK-сигнальний шлях бере участь у регуляції клітинної відповіді на оксидативний стрес і запалення. Під впливом PDRN відзначається модифікація активності ERK-залежних сигнальних каскадів, що супроводжується зменшенням продукції прозапальних цитокінів та оптимізацією клітинного метаболізму в умовах ушкодження тканин. Це створює сприятливі умови для репаративної регенерації та функціонального відновлення шкіри. На тлі застосування PDRN також відзначається прискорення реепітелізації та покращення регенерації шкіри [4, 5].

Висновки. Таким чином, аналіз сучасних наукових джерел свідчить, що PDRN є перспективними біологічно активними сполуками, здатними регулювати процеси клітинної проліферації, ангиогенезу та тканинної регенерації. Їх дія реалізується через активацію аденозинових A2A-рецепторів, стимуляцію внутрішньоклітинних сигнальних каскадів і підтримання клітинного метаболізму.

Встановлено, що PDRN сприяють відновленню структурної цілісності шкіри, прискоренню реепітелізації та зменшенню проявів запальної реакції й оксидативного стресу. Важливе значення у реалізації цих ефектів має активація MAPK/ERK-сигнального шляху, який бере участь у регуляції проліферації та функціональної активності клітин.

Отримані дані підтверджують значний потенціал полінуклеотидів у регенеративній та естетичній медицині й обґрунтовують доцільність подальших досліджень їх молекулярних механізмів дії та клінічного застосування.

Список використаних джерел:

1. Colangelo, M. T., Galli, C., & Guizzardi, S. (2020). The effects of polydeoxyribonucleotide on wound healing and tissue regeneration: a systematic review of the literature. *Regenerative medicine*, 15(6), 1801-1821. <https://doi.org/10.2217/rme-2019-0118>
2. Galeano, M., Pallio, G., Irrera, N., Mannino, F., Bitto, A., Altavilla, D., ... & Squadrito, F. (2021). Polydeoxyribonucleotide: a promising biological platform to accelerate impaired skin wound healing. *Pharmaceuticals*, 14(11), 1103. <https://doi.org/10.3390/ph14111103>
3. Veronesi, F., Dallari, D., Sabbioni, G., Carubbi, C., Martini, L., & Fini, M. (2017). Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) from skin to musculoskeletal tissue regeneration via adenosine A2A receptor involvement. *Journal of Cellular Physiology*, 232(9), 2299-2307. <https://doi.org/10.1002/jcp.25663>
4. Bitto, A., Galeano, M., Squadrito, F., Minutoli, L., Polito, F., Dye, J. F., ... & Altavilla, D. (2008). Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury. *Critical care medicine*, 36(5), 1594-1602. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318170ab5c>
5. Shin, S. M., Baek, E. J., Kim, K. H., Kim, K. J., & Park, E. J. (2023). Polydeoxyribonucleotide exerts opposing effects on ERK activity in human skin keratinocytes and fibroblasts. *Molecular Medicine Reports*, 28(2), 148. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13035>