



Н. Р. Грицевич<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9627-2099  
Л. І. Степанова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-8833-9409  
Н. С. Нікітіна<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-4209-5741  
В. В. Верещака<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-0978-8028  
О. М. Савчук<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3621-6981

<sup>1</sup>КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД ВИЩОЇ ОСВІТИ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ  
«ЛЬВІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМЕНІ АНДРЕЯ КРУПІНСЬКОГО»  
<sup>2</sup>ННЦ «ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» КИЇВСЬКОГО  
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

## МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ ТА ТКАНИННИЙ ІНГІБІТОР МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У РАНОВОМУ ЛОЖІ ШКІРИ САМОК ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ ДІЇ МЕЛАНІНУ

**Вступ.** У патофізіологічних ускладненнях метаболічного синдрому, зокрема пов'язаних із загоєнням ран, беруть участь матриксні металопротеїнази. Серед сполук, здатних прискорювати загоєння ран, особливе місце займає меланін.

**Мета роботи** – з'ясувати участь металопротеїназ і тканевого інгібітора металопротеїназ у шкірі самок щурів з ожирінням під час загоєння ран за умови їх лікування меланіном.

**Методи та матеріали.** Дослідження проводилися на 40 самках білих нелінійних щурів. Тварин було розділено на 6 груп. Три групи – без ожиріння та три групи із глутамат-індукованим ожирінням (ГІО). Моделювання ран на спинній поверхні здійснювали під загальним наркозом за допомогою тіопенталу натрію. У 4-й групі тварин без ГІО та 6-й групі тварин із ГІО рани щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном (0,1 %). Концентрації металопротеїназ (ММП) і тканинного інгібітора металопротеїназ (ТІМП) визначали, використовуючи відповідні набори реактивів, методом непрямого імуноферментного аналізу.

**Результати й обговорення.** За ГІО, де загоєння ран проходило за наявності меланіну (група 6), концентрація ММП-2 зростала в 1,3 раза щодо контролю (група 4). За ГІО (група 4) концентрація ММП-3 знижується в 1,8 раза щодо контролю (група 1). За ГІО, ГІО і площинній рані, а також ГІО та площинній рані, обробленій меланіном, концентрація ММП-3 практично не змінюється щодо відповідних контролів без ГІО. За ГІО і площинній рані концентрація ММП-9 знижується в 1,6 раза щодо відповідного контрольного значення без ГІО. У щурів контрольної групи із ГІО концентрація ММП-12 знижується в 1,8 раза щодо контролю без ГІО. Концентрація ТІМП за ГІО (група 4) знижується в 1,5 раза щодо контролю без ГІО (група 1).

**Висновки.** 1. Меланін практично не впливає на активності металопротеїназ – ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8 та ММП-12 шкіри ранової поверхні за ожиріння самок щурів. Однак у разі оброблення площинних ран самок щурів з ожирінням гелем меланіном активність ММП-9 зростає, що засвідчує її участь у регенеративних процесах. 2. За ожиріння концентрація тканинного інгібітора металопротеїназ шкіри зростає щодо контрольних показників без ожиріння, однак при цьому меланін не впливає на концентрацію даного інгібітора.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** глутамат-індуковане ожиріння; повношарові вирізані площинні рани; металопротеїнази; тканинний інгібітор металопротеїназ; гель карбополу з меланіном.

**ВСТУП.** Ожиріння – хронічне метаболічне захворювання, поширеність якого невпинно зростає [1; 2]. Воно тісно пов'язане з підвищеним ризиком інших захворювань, зокрема серцево-судинних [2]. Ожиріння призводить до стану кластерного ризику, відомого як метаболічний синдром, який характеризується високим рівнем тригліцеридів у плазмі

крові, низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності у плазмі, високим рівнем глюкози в плазмі натщесерце, високим кров'яним тиском [1].

У патофізіологічних ускладненнях метаболічного синдрому беруть участь матриксні металопротеїнази (колагенази, желатинази, еластази, стромелізини, матрилізини, мембранні металопротеїнази) шляхом деградації та ремоделювання біомолекул позаклітинного матриксу [3–6].

© Н. Р. Грицевич, Л. І. Степанова, Н. С. Нікітіна,  
В. В. Верещака, О. М. Савчук, 2026

Активність матриксних металопротеїназ (ММП) регулюється їх ендogenousними інгібіторами – тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMP), які є здебільшого специфічними до своїх ензимів – ММП. Серед цих TIMP особливо TIMP-1 та TIMP-2 набувають значення за серцево-судинних захворювань, пов'язаних з ожирінням [7; 8]. Баланс між ММП та TIMP є критичним фактором цілісності та функції позаклітинного матриксу [9; 10]. Однак зв'язок між ММП, TIMP та метаболічним синдромом ще не до кінця з'ясовано.

Низка досліджень свідчить, що метаболічний синдром суттєво впливає на важкість загоєння ран [11; 12]. Ожиріння значно ускладнює загоєння ран, оскільки надмірна жирова тканина погіршує кровообіг, доставлення кисню та поживних речовин до пошкодженої ділянки, сприяє запаленню та розвитку інфекцій, підвищує ризик ускладнень і часто асоціюється з діабетом та іншими хронічними захворюваннями, що гальмують регенерацію. Це призводить до триваліших термінів загоєння.

Цілісність шкіри має першорядне значення для збереження загального здоров'я, враховуючи, що травми, захворювання шкіри, опіки, хірургічні процедури можуть призвести до морфологічних і функціональних порушень та емоційних страждань [13–15]. Для загоєння шкіри необхідно послідовно синхронізувати різні типи клітин [16; 17]. Кожен шар шкіри має клітини імунної системи, які контролюють її пошкодження. Кілька видів клітин у різних шарах повинні синхронізувати функціонування на вирішальних етапах для відновлення шкірних ран [18; 19].

Процесу загоєння незначних гострих ран здебільшого сприяє притаманна шкірі регенеративна здатність, яка включає механізми ремоделювання позаклітинного матриксу за участю металопротеїназ і наявність факторів росту [18; 20].

Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, досі існують наявні потреби в галузі вивчення патогенезу та розроблення нових методів загоєння шкірних ран.

В останні роки зусилля вчених спрямовані на вивчення натуральних біологічно активних сполук, здатних пришвидшувати загоєння ран [21]. Серед них особливе місце займає меланін. Меланіни – клас органічних сполук поліфенольної природи, які широко розповсюджені в живій природі, виконують роль пігментів, що надає забарвлення всьому живому. У людини меланін, наприклад, є необхідним для пігментації шкіри та

захисту шкіри та очей від ультрафіолетового опромінення та радіаційного ураження [22–25]. Через природне походження меланінів, низький рівень їх токсичності вони є перспективними для створення засобів щодо лікування шкірних захворювань, ран різного генезу, опіків, а також старіючої шкіри [22–25].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – з'ясувати участь металопротеїназ і тканевого інгібітора металопротеїназ у шкірі самок щурів із глутамат-індукованим ожирінням під час загоєння повношарових вирізаних площинних ран за умови їх лікування гелем карбополу з меланіном.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експериментальні дослідження проведено на 40 статевозрілих самках щурів лінії Вістар масою тіл 220–300 г. Усі процедури та дослідження з тваринами виконували згідно з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Проведення експериментів було погоджено і затверджено комісією з питань біоетики ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 1 від 04.02.2019 р.).

Тварин було розділено на 6 груп. 1-ша група – інтактний контроль – група здорових щурів без моделювання ран; 2-га група – у щурів цієї групи у віці 4 місяці моделювали повношарові вирізани площинні рани, які нічим не обробляли; 3-тя група – у 4-х місячних щурів моделювали повношарові вирізани площинні рани та їх щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном. Щурам 4-ї, 5-ї та 6-ї груп на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й і 10-й дні після народження підшкірно вводили розчин глутамату натрію в дозі 4,0 мг/кг [26]. Для створення однакових умов для всіх тварин щурам 1-ї, 2-ї та 3-ї груп у ті ж самі дні підшкірно вводили фізіологічний розчин у дозі 8 мг/мл. У контрольних щурів 4-ї групи з глутамат-індукованим ожирінням (ГІО) рани не моделювали. У 5-й групі тварин із ГІО у віці 4 місяці моделювали повношарові вирізани площинні рани, які нічим не обробляли, а у 6-й групі тварин з ГІО рани щоденно обробляли гелем карбополу (0,5 %) – універсальним загущувачем для надання розчину желеподібної консистенції (Carbopol 980) з меланіном (0,1 %).

Моделювання ран на спинній поверхні здійснювали під загальним наркозом за допомогою тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг маси тварини (Thiopental sodium, BiochemieGmbH/Austria).

У день повного загоєння ранової поверхні тварин зважували, умертвляли під ефірним наркозом, вимірювали назо-анальну довжину для визначення індексу Лі, виділяли та зважували вісцеральний жир. Усіх щурів перевіряли на наявність ожиріння за допомогою індексу Лі. Його розраховували за формулою: кубічний корінь маси тіла (у грамах) / довжину тіла (у сантиметрах). Якщо індекс Лі виявлявся меншим 0,30, ожиріння було відсутнім. Якщо він дорівнював або був більшим за 0,30, констатували ожиріння [27]. У щурів усіх груп вирізали шкіру в ділянках бувшого ранового ложа.

У тварин контрольної підгрупи зрізали здорову шкіру у відповідних ділянках. Шкіру поміщали у фільтр Еппендорфа, додавши фізіологічний розчин, та зберігали замороженою за  $-40^{\circ}\text{C}$ . Згодом шкіру гомогенізували на холоді у фізіологічному розчині. Отриманий гомогенат фільтрували через чотири шари нейлонової сітки та використовували для визначення вмісту ММП. Вміст ММП визначали в гомогенаті шкіри за допомогою імуноферментного аналізу [28].

Отримані результати піддали статистичному обробленню за допомогою програмного пакету «Statistica 8.0». Спочатку результати перевіряли на нормальний розподіл за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Оскільки дані розподілялися нормально,

використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Для кожної групи було розраховано середнє значення та стандартне відхилення (SD).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Одним із наслідків метаболічних змін у ранових поверхнях, зокрема шкіри, є порушення синтезу та секреції низки ензимів, що може слугувати вагомим патобіохімічним механізмом розвитку чи прогресування ускладнень, пов'язаних із перебудовами екстрацелюлярного матриксу.

У процесі проведених досліджень не було виявлено статистично значущих змін вмісту ММП-1 як у контрольних групах тварин (1, 2 і 3), так і в групах із глутамат-індукованим ожирінням (4, 5 і 6). Також не було достовірної різниці між групами без ожиріння та з ожирінням (табл. 1).

Слід зазначити, що ММП-1 – це ключовий  $\text{Zn}^{2+}$ -залежний ензим, що належить до сімейства матриксних металопротеїназ, основна функція якого – розщеплення колагену (типів I, II, III), важливого компонента позаклітинного матриксу, допомагаючи, таким чином, процесу загоєння ран, ремоделюванню тканин за патологічних станів, зокрема таких, як запалення та розвиток пухлин [29–32].

Концентрації ММП-2 у групі 3 без ожиріння і лікування меланіном знижується в 1,3 раза щодо контролю (група 1) ( $p < 0,05$ ). За глутамат-індукованого ожиріння, де загоєння ран проходило за наявності меланіну (група 6), концентрація ММП-2 зростала в 1,3 раза щодо контролю (група 4) ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1 – Концентрації металопротеїназ у гомогенаті шкіри самок щурів із глутамат-індукованим ожирінням ( $M \pm SD$ )**

♀	Контроль	Контроль + площинна рана	Контроль + площинна рана + Меланін	ГІО	ГІО + площинна рана	ГІО + площинна рана + Меланін
MMP-1	32,56±9,88	31,79±9,94	34,22±15,23	24,02±8,46	29,19±5,71	28,06±7,33
MMP-2	65,74±13,23	57,96±17,18	48,80±20,41*	40,89±19,48*	57,31±18,51	55,48±18,13
MMP-3	78,01±15,15	73,38±24,15	93,48±17,85*	42,58±18,65*	73,60±19,69##	75,01±22,17#
MMP-8	31,80±8,91	37,40±11,57	36,42±12,47	23,02±9,70	28,69±7,59	29,60±7,55
MMP-9	16,27±4,72	10,57±1,71**	16,86±7,44	17,84±8,10	6,74±1,74##,&	18,81±13,00
MMP-12	61,23±11,69	59,66±17,90	56,83±24,26	34,08±15,88**	61,59±14,80##	57,71±14,38#

$M \pm SD$ , \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  у порівнянні з контролем; # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$  у порівнянні з щурами із глутамат-індукованим ожирінням; & –  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контроль+рана; \$ –  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контроль+рана+меланін; @ –  $p < 0,05$  у порівнянні з групою ГІО+рана; ^ –  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контроль+рана.

ММП-2 – це  $Zn^{2+}$  і  $Ca^{2+}$ -залежний ензим, що здатен розщеплювати колаген та інші протеїни сполучної тканини, дозволяючи клітинам рухатися через бар'єри. Також бере участь у нормальних фізіологічних процесах, як-от загоєння ран, ангиогенез [29; 30; 32]. Однак надмірна активність ММП-2 пов'язана з прогресуванням раку, оскільки вона полегшує інвазію пухлинних клітин у сусідні тканини та їх метастазування.

ММП-3 – це  $Zn^{2+}$ -залежний ензим, який відіграє ключову роль у руйнуванні компонентів позаклітинного матриксу. Здатний розщеплювати фібронектин, ламінін, желатин, еластин і колаген IV типу. Не розщеплює колаген I типу безпосередньо. ММП-3 задіяна в процесах загоєння ран, ембріогенезу та нормального оновлення тканин. Бере участь у клітинній диференціації та запальних реакціях [29–32].

Показано, що за глутамат-індукованого ожиріння (група 4) концентрація ММП-3 знижується в 1,8 раза щодо контролю (група 1) ( $p < 0,05$ ). За ГІО та площинної рани (група 5) і площинної рани, обробленої меланіном (група 6), достовірних відмінностей у концентрації ММП-3 між відповідними контрольними групами без ожиріння (групи 2 і 3) не виявлено.

ММП-8 (колагеназа-2) – ензим, який відіграє ключову роль у руйнуванні позаклітинного матриксу та регуляції запальних процесів. Основною функцією ММП-8 є розщеплення колагену I, II та III типів [29–32]. Це критично важливо для моделювання тканин, загоєння ран та міграції клітин. Показано, що за ГІО, ГІО і площинної рани, а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном, його концентрація практично не змінюється щодо відповідних контролів без ожиріння.

Відомо, що ММП-9 – це ензим, що належить до класу матричних металопротеїназ, які розщеплюють протеїни в позаклітинному матриксі, відіграють критичну роль у процесах загоєння ран, ангиогенезі, імунитеті, але також пов'язані з метастазуванням і запальними захворюваннями [29; 30; 32]. Нами показано, що за ГІО (група 4), а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном (група 6), його концентрація практично не змінюється щодо відповідних контролів без ожиріння. За ГІО і площинної рани його концентрація знижується в 1,6 раза щодо відповідного контрольного значення без ожиріння ( $p < 0,01$ ).

ММП-12 – ензим, який відіграє ключову роль у руйнуванні компонентів позаклітинного матриксу та розвитку багатьох захворювань

[29–32]. Секретується здебільшого макрофагами, має потужну здатність розщеплювати еластин, а також колаген IV типу.

Показано, що в щурів контрольної групи із глутамат-індукованим ожирінням концентрація ММП-12 знижується в 1,8 раза щодо контролю без ожиріння ( $p < 0,05$ ). За ГІО і наявності площинної рани, а також за ГІО і наявності площинної рани, обробленої меланіном, концентрація даної металопротеїнази достовірно не змінюється.

На посттрансляційному рівні активність ММП регулюється за участю різних інгібіторів. Тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases) – ензими, що регулюють активність металопротеїназ позаклітинного матриксу [33–35]. ТІМП – це глікопротеїни з молекулярною масою близько 28 кДа.

Показано, що концентрація ТІМП за ГІО (група 4) знижується в 1,5 раза щодо контролю без ожиріння (група 1) (рис. 1). За ГІО і площинної рани (група 5), а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном (група 6), концентрація ТІМП достовірно не змінюється щодо відповідних контрольних значень без ожиріння, групи 2 і 3.

Отже, можна відмітити, що у самок щурів за ГІО знижуються рівні ММП-1, -2, -3, -8 і -12. Одночасно знижується активність ТІМП.

Натепер відомо ряд типів ТІМП. Так, ТІМП-1 зв'язується переважно з колагеназами, але також меншою мірою здатен блокувати й інші ММП. ТІМП-2 – специфічний інгібітор колагеназ (ММП-1, -8 та -13). Усі ТІМП реагують із ММП у стехіометричному відношенні 1:1. ТІМП-1 і ТІМП-2 також утворюють стабільні комплекси із прожелатиназами А та В. Окрім ТІМП-1 і ТІМП-2, натепер схарактеризовано ТІМП-3 і ТІМП-4 [33–35].

Таким чином, процес загоєння ран – складний процес, що включає такі етапи, як міграція клітин, деградація екстрацелюлярного матриксу та реорганізація тканин. Під час реепітелізації ранової поверхні відбувається міграція кератиноцитів, видалення фібринового згустку, який закриває просвіт рани. Здатність епідермісу до скорочення сприяє затягуванню рани [36].

Досліди з використанням клітинних культур показали, що ціла низка ММП бере участь у регуляції міграції кератиноцитів і скороченні епідермісу [36]. Інгібітори ММП гальмують процеси міграції кератиноцитів і затримують загоєння ран [37]. У динаміці загоєння секретуються, активуються та функціонують різні види ММП. Ці ензими локалізуються

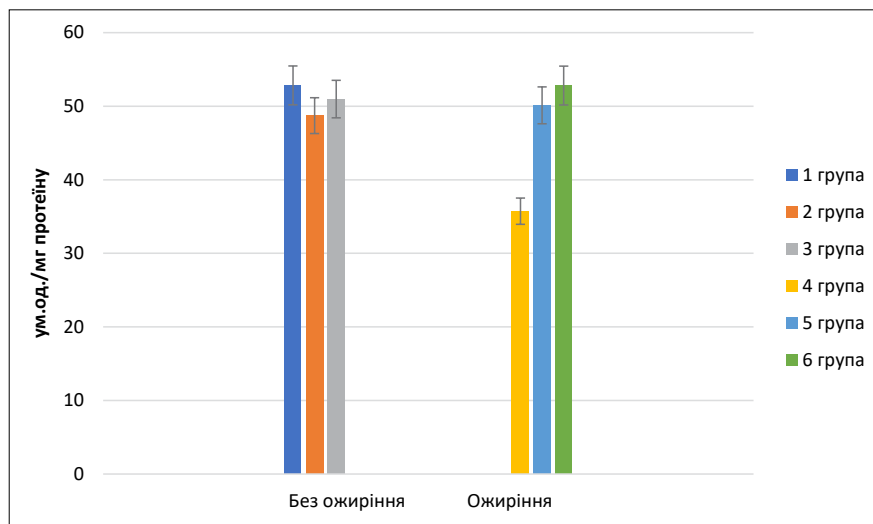


Рис. 1. Концентрація тканинного інгібітора металопротеїназ у гомогенаті шкіри самок щурів із глутамат-індукованим ожирінням ( $M \pm SD$ )

Примітки. 1 – інтактний контроль – група здорових щурів без моделювання ран; 2 – група щурів із моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які нічим не обробляли; 3 – група щурів із моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном; 4 – група контрольних щурів із ГІО без моделювання ран; 5 – група тварин із ГІО і моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які нічим не обробляли; 6 – група тварин з ГІО та моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном.

в певних зонах ран, а їх активація припадає на різні періоди процесу загоєння [38].

Дослідження витяжок із пошкоджених тканин, узятих перед накладанням пов'язок, дозволили встановити, що пік активності, наприклад, ММП-8, припадає на четверту добу захворювання та залишається сталим упродовж тижня [39]. Активність ММП-1 не зафіксована впродовж кількох діб із моменту поранення. Активність ММП-1 починає зростати приблизно через тиждень після активації ММП-8. Встановлено, що активність ММП-8 перевершує цей показник для ММП-1. Це пов'язано з особливостями профілю синтезу зазначених металопротеїназ.

Зразу ж після пошкодження тканини нейтрофіли починають інфільтрувати до рани, що триває впродовж усієї стадії запалення. Ці клітини продукують численні цитокіни та протеїнові фактори, зокрема й деякі металопротеїнази, насамперед ММП-8. Ця обставина може слугувати поясненням більш значної кількості ММП-8 у рані порівняно з кількістю ММП-1. Надалі, на стадії проліферації, починає стрімко зростати рівень колагену III типу, необхідного для процесів ремоделювання. Цей факт може пояснити відносно низьку концентрацію ММП-1 у першу добу.

ММП-1 продукується фібробластами й ендотеліальними клітинами та широко представлена в підгострій стадії загоєння рани. Рівень колагеназної активності досить

стійкий, зрілість матриксу сприяє міграції кератоцитів для загоєння рани шляхом епітелізації. Активності двох желатиназ (ММП-2 та ММП-9) залежить від наповнення рани клітинами запалення [40]. Так, ММП-9 секретується нейтрофілами, тоді як ММП-2 є продуктом синтезу фібробластів. Показано, що активність ММП-2 і ММП-9 зберігається на досить високому рівні навіть після закриття рани, що свідчить про важливу роль желатиназ, яку вони виконують у процесах ремоделювання матриксу та, можливо, рубця. В експериментах, присвячених дослідженню динаміки активності ММП у ранах слизової оболонки ротової порожнини, було продемонстровано, що цей показник для ММП-2 залишався сталим упродовж усього періоду загоєння, тоді як пік активності ММП-9 припадав на другу-четверту добу. Це спостереження дає підстави припустити, що ММП-9 не лише первинно секретується під час розвитку запалення, а й може відігравати певну роль на більш пізніх етапах загоєння і синтезуватися кератиноцитами. Важливо зазначити, що ММП-9 бере участь у таких ключових процесах під час загоєння, як відокремлення кератиноцитів від базальної мембрани та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, що сприяє більш ефективній міграції клітин [41].

На противагу цьому результати, отримані *in vitro* на культурі клітин ранової поверхні,

вказують на те, що кератиноцити здатні до росту та міграції навіть за умов інгібування ММП-9. Проте істотне зниження швидкості росту культури кератиноцитів спостерігалось за інгібування ММП-2 [42]. На основі отриманих даних, певною мірою суперечливих, можна зробити висновок про важливу роль ММП-2 у забезпеченні вивільнення та міграції кератиноцитів через екстрацелюлярний матрикс. Можливо, неузгодження результатів щодо поведінки клітин пов'язано з відмінностями процесів, які відбуваються в рані під час загоєння та за умов культивування тих самих клітин *in vitro*. Отже, процеси, що відбуваються в рані за участю різних ММП, потребують подальших, більш детальних досліджень.

Таким чином, ожиріння характеризується надмірним розростанням жирової тканини, розвиток якої залежить від перебігу клітинних процесів, пов'язаних із популяцією таких клітин, як адипоцити та їх попередники. Накопичення жирової маси спричиняє дисфункцію інших тканин, яке призводить до небезпеки поширення нових патологічних процесів. Ожиріння значно сповільнює загоєння ран через зміну балансу матриксних металопротеїназ, які розщеплюють клітинний матрикс. У разі ожиріння їхня активність змінюється, що призводить до надмірного розпаду тканин, запалення, порушення ангиогенезу та ремоделювання, перетворюючи рани на хронічні. Матриксні металопротеїнази, особливо ММП-2 та ММП-9, є ключовими регуляторами ремоделювання екстрацелюлярного матриксу та запалення за ожиріння [43]. Відповідне співвідношення активностей ММП та ТІМП необхідне для нормального процесу загоєння ран, а їх дисбаланс порушує цей процес.

**ВИСНОВКИ.** 1. Показано, що гель карбополу з меланіном практично не впливає на активності металопротеїназ – ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8 та ММП-12 шкіри ранової поверхні за глутамат-індукованого ожиріння самок щурів. Однак у разі оброблення площинних ран самок щурів з ожирінням гелем карбополу з меланіном активність ММП-9 зростає у 2,8 раза, що засвідчує її участь у регенеративних процесах. 2. За глутамат-індукованого ожиріння концентрація

тканинного інгібітора металопротеїназ шкіри зростає щодо контрольних показників без ожиріння, однак при цьому гель карбополу з меланіном за ожиріння не впливає на концентрацію цього інгібітора.

**ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ:** відсутній.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ:** дослідження проведено за власний кошт, без зовнішнього фінансування.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ:** Первинні дані, що підтверджують результати цього дослідження доступні за обґрунтованим запитом до авторів, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ:** Автори рукопису засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

**ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ:** Усі процедури та дослідження з тваринами виконували згідно з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Проведення експериментів було погоджено і затверджено комісією з питань біоетики ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 1 від 04.02.2019 р.).

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Nakamura T. (2011). The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J. Atheroscler. thromb.*, 18, 629–639. DOI: 10.5551/jat.7922.

2. Ortega, F. B., Lavie, C. J., Blaim, S. N. (2016). Obesity and cardiovascular disease. *Circ. res.*, 118, 1752–1770. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.

3. Laronha, H., Caldeira, J. (2020). Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *CELLS*. 26, 9 (5), 1076. DOI: 10.3390/cells9051076.

4. Chun, T. H., et al. (2010). Genetic link between obesity and MMP14-dependent adipogenic collagen turnover. *Diabetes*, 59, 2484–2494. DOI: 10.2337/db10-0073.
5. Tinahones, F. J., et al. (2012). Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels. *Bmc physiol.*, 12, 4. DOI: 10.1186/1472-6793-12-4.
6. Hopps, E., Caimi, G. (2012). Matrix metalloproteinases in metabolic syndrome. *Eur. j. intern. med.*, 23, 99–104. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.09.012.
7. Boumiza, S., Chahed, K., Tabka, Z., Jacob, M. P., Norel, X., Ozen, G. (2021). MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity. *Sci rep.*, 11 (1), 20052. DOI: 10.1038/s41598-021-99577-2.
8. Caimi, G., et al. (2019). Lipid peroxidation, protein oxidation, gelatinases, and their inhibitors in a group of adults with obesity. *Horm. metab. res.*, 51, 389–395. DOI: 10.1055/a-0887-2770.
9. Molière, S., Jaulin, A., Tomasetto, C.L., Dal-Youcef, N. (2023). Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Natural Inhibitors in Metabolism: Insights into Health and Disease. *Int j mol sci.*, 24 (13), 10649. DOI: 10.3390/ijms241310649.
10. Berg, G., Schreier, L., Miksztovcz, V. (2014). Circulating and adipose tissue matrix metalloproteinases in cardiometabolic risk environments: pathophysiological aspects. *Horm mol biol clin investig.* 17 (2), 79–87. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0069.
11. Malyk, C. B., Osipov, O. C. (2018). Postoperative wound complications in obese patients: risk factors, prevention, early diagnosis. Kharkiv: Publisher O.A. Miroshnychenko, 104 p. [in Ukrainian].
12. Alma, A., Marconi, G. D., Rossi, E., Magnoni, C., Paganelli, A. (2023). Obesity and Wound Healing: Focus on Mesenchymal Stem Cells. *Life*, 13 (3), 717. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13030717>
13. Aragona, M., Dekoninck, S., Rulands, S., Lenglez, S., Mascré, G., Simons, B., D., et al. (2017). Defining stem cell dynamics and migration during wound healing in mouse skin epidermis. *Nat commun*, 2017, 8, 14684. DOI: 10.1038/ncomms14684
14. Díaz-García, D., Filipová, A., Garza-Veloz, I., Martínez-Fierro, M. L. (2021). A beginner's introduction to skin stem cells and wound healing. *Int j mol sci.*, 22, 11030. DOI: 10.3390/ijms222011030
15. Mamun, A. A., Shao, C., Geng, P., Wang, S., Xiao, J. (2024). Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Front. immunol.*, 15, 1395479. DOI: [org/10.3389/fimmu.2024.1395479](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395479)
16. Chou, W. C., Takeo, M., Rabbani, P., Hu, H., Lee, W., Chung, Y.R., et al. (2013). Direct migration of follicular melanocyte stem cells to the epidermis after wounding or UVB irradiation is dependent on Mc1r signaling. *Nat med.*, 19, 924–929. DOI: 10.1038/nm.3194
17. Leclère, F. M. (2017). The use of integra® Dermal regeneration template versus flaps for reconstruction of full-thickness scalp defects involving the calvaria: A cost-benefit analysis. *Aesthetic plast surg.*, 41, 472–473. DOI: 10.1007/s00266-016-0765-z
18. Boyce, S.T., Lalley, A.L. (2018). Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burn trauma*, 6, 4. DOI: 10.1186/s41038-017-0103-y
19. Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., Gurtner, G. C. (2019). Wound healing: A cellular perspective. *Physiol rev.*, 99, 665–706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017
20. Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., Conti, B. (2020). Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*, 12, 1–30. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080735
21. Agrawal, M. (2015). Natural polyphenols based new therapeutic avenues for advanced biomedical applications. *Drug metabolism reviews*, 47 (4), 1–11.
22. Diaz, D. F. Z., Busch, L., Kroger, M., Klein, A. L., Lohan, S. B. et al. (2024). Significance of melanin distribution in the epidermis for the protective effect against UV light. *Scientific reports*, 14, 3488. doi: 10.1038/s41598-024-53941-0.
23. Solano, F. (2020). Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*, 2020, 25 (7), 1537. DOI: 10.3390/molecules25071537.
24. Taburets, O. V., Morgaienko, O. O., Kondratyuk, T. O., Beregova, T. V., Ostapchenko, L. I. (2016). The Effect of “Melanin-Gel” on the Wound Healing. *Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*, 7 (3), 2031–2038.
25. Taburets, O. V., Grinchenko, O. O., Dvorshchenko, K. O., Vereshchaka, V. V., Ostapchenko, L. I. (2017). The effect of melanin on prooxidant-oxidant homeostasis in blood serum under conditions of cut wounds of the skin of shurikens. *Bulletin of problems of biology and medicine*, 1, 191–196. Retrieved from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2017\\_1\\_41](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_1_41). [in Ukrainian].
26. Papier, K., Knuppel, A., Perez-Cornago, A., Watts, E. L., Tong, T. Y. N., Schmidt J. A., Allen, N., Key, T. J., Travis, R.C. (2022). Circulating insulin-like growth factor-I and risk of 25 common conditions: outcome-wide analyses in the UK Biobank study. *Eur j epidemiol.*, 37 (1), 25–34. DOI: 10.1007/s10654-021-00811-y.
27. Azevedo, P. S., Gumieiro, D. N., Polegato, B. F., Pereira, G. J., Silva, I. A., Pio, S. M., Junior, C. P., Junior, E. L., de Paiva, S. A., Minicucci, M. F., Zornoff, L. A. (2017). Goldman score, but not Detsky or Lee indices, predicts mortality 6 months after hip fracture. *Bmc musculoskelet disord.*, 18 (1):134. DOI: 10.1186/s12891-017-1480-x.
28. Crowther, J. R. (2001). The ELISA Guidebook. Totowa, New Jersey: Humana Press. 436 p.
29. Laronha, H., Caldeira, J. (2020). Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*, 9 (5), 1076. DOI: 10.3390/cells9051076.
30. Sekhon, B. S. (2010). Matrix metalloproteinases – An overview. *Research and reports in biology*, 1–20. DOI: 10.2147/RRB.S120434.
31. de Almeida, L. G. N., Thode, H., Eslambolchi, Y., Chopra, S., Young, D. et al. (2022). Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*, 74 (3), 714–770. [ff10.1124/pharmrev.121.000349ff.fhal-03966470f](https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000349ff.fhal-03966470f)
32. Hey, S., Linder, S. (2024). Matrix metalloproteinases at a glance. *J cell sci.*, 137, jcs261898. DOI: 10.1242/jcs.261898.
33. Li, K., Tay, F. R., Yiu, C. K. Y. (2020). The past, present and future perspectives of matrix metalloproteinase inhibitors. *Pharmacol. ther.*, 207, 107465. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107465
34. Raeeszadeh-Sarmazdeh, M., Do, L. D., Hritz, B. G. (2020). Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*, 9, 1313. DOI: 10.3390/cells9051313

35. Krebber, M. M., van Dijk, C. G. M., Vernooij, R. W. M., Brandt, M. M., Emter, C. A., Rau, C. D., Fledderus, J. O., Duncker, D. J., Verhaar, M. C., Cheng, C., Joles, J. A. (2020). Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Extracellular Matrix Remodeling during Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*, 21 (18), 6742. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186742>
36. Bhartiya, P., Masur, K., Shome, D., Kaushik, N., Nguyen, L. N., Kaushik, N. K., & Choi, E. H. (2021). Influence of Redox Stress on Crosstalk between Fibroblasts and Keratinocytes. *Biology*, 10 (12), 1338. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10121338>
37. Stetler-Stevenson, W.G. (2023). The Continuing Saga of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2: Emerging Roles in Tissue Homeostasis and Cancer Progression. *The american journal of pathology*, 193 (10), 1336–1352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.08.001>
38. Toriseva, M., Kahari, V.M. (2009). Proteinases in cutaneous wound healing. *Cell mol life sci.*, 66, 203–224. DOI: 10.1007/s00018-008-8388-4.
39. Widgerow, A. D. (2011). Chronic wound fluid-thinking outside the box. *Wound repair regen.*, 19, 287–291 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00683.x
40. Kandhwal, M., Behl, T., Singh, S., Sharma, N., Arora, S., Bhatia, S., Al-Harrasi, A., Sachdeva, M., Bungau, S. (2022). Role of matrix metalloproteinase in wound healing. *Am j transl res.* 14 (7), 4391–4405.
41. Fang, W.-C., Lan, C.-C. E. (2023). The Epidermal Keratinocyte as a Therapeutic Target for Management of Diabetic Wounds. *International journal of molecular sciences*, 24 (5), 4290. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054290>
42. Raeeszadeh-Sarmazdeh, M., Do, L. D., Hritz, B. G. (2020). Metalloproteinases and their inhibitors: potential for the development of new therapeutics. *Cells*, 9 (5), 1313. DOI: 10.3390/cells9051313.
43. Wiśniewski, K., Choromańska, B., Maciejczyk, M., Dadan, J., Myśliwiec, P. (2025). Modulating Matrix Metalloproteinase Activity in Obesity: Comparative Effects of Bariatric Surgery and GLP-1/GIP-Based Pharmacotherapy. *Journal of clinical medicine*, 14 (21), 7648. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14217648>

Адреса для листування: [hrytsevych@gmail.com](mailto:hrytsevych@gmail.com)

N. R. Hrytsevych<sup>1</sup>, L. I. Stepanova<sup>2</sup>,  
N. S. Nikitina<sup>2</sup>, V. V. Vereshchaka<sup>2</sup>, O. M. Savchuk<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>COMMUNAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION  
OF LVIV REGIONAL COUNCIL "ANDREI KRUPYNSKYI LVIV MEDICAL ACADEMY"  
<sup>2</sup>TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY

## METALLOPROTEINASES AND METALLOPROTEINASES TISSUE INHIBITOR IN THE SKIN WOUND SURFACE OF FEMALE RATS WITH METABOLIC SYNDROME UNDER THE MELANIN ACTION

### Summary

**Introduction.** Matrix metalloproteinases are involved in the pathophysiological complications of metabolic syndrome. Among the compounds capable of accelerating wound healing, melanin occupies a special place.

**The aim of the study** – to determine the participation of metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in the skin of obese female rats in wound healing under the condition of their treatment with melanin.

**Research Methods.** The studies were conducted on 40 female white nonlinear rats. The animals were divided into 6 groups. Three groups – without obesity and three groups with glutamate-induced obesity (GIO). Simulation of wounds on the dorsal surface was carried out under general anesthesia using sodium thiopental at a dose of 60 mg/kg of animal weight. In the 4th group of animals without GIO and the 6th group of animals with GIO, the wounds were treated daily with carbopol gel (0.5 %) with melanin (0.1 %). The concentrations of metalloproteinases (MMP) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) were determined using the appropriate reagent sets by the indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results and Discussion.** No statistically significant changes in the content of MMP-1 were found in the control groups of animals -1, -2 and -3, as well as in the groups with GIO -4, -5 and -6. In GIO, where wound healing took place in the presence of melanin (group 6), the concentration of MMP-2 increased by 1.3 times compared to the control (group 4). In GIO (group 4), the concentration of MMP-3 decreased by 1.8 times compared to the control (group 1). In GIO, GIO and flat wound, as well as GIO and flat wound treated with melanin, the concentration of MMP-3 practically does not change compared to the corresponding controls without GIO. In GIO and flat wound, the concentration of MMP-9 decreases by 1.6 times compared to the corresponding control value without GIO. In rats of the control group with GIO, the concentration of MMP-12 decreases by 1.8 times compared to the control without GIO. The concentration of TIMP in GIO (group 4) decreases by 1.5 times compared to the control without GIO (group 1).

**Conclusions.** 1. Melanin practically does not affect the activity of metalloproteinases – MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8 and MMP-12 of the skin of the wound surface in obese female rats. However, when treating flat wounds of obese female rats with melanin gel, MMP-9 activity increases, which indicates its participation in regenerative processes. 2. In obesity, the concentration of tissue inhibitor of skin metalloproteinases increases relative to control values without obesity, however, melanin does not affect the concentration of this inhibitor.

KEY WORDS: glutamate-induced obesity; full-thickness planar wounds; metalloproteinases; metalloproteinases tissue inhibitor; carbopol gel with melanin.

Дата першого надходження статті до видання: 03.02.2026  
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 29.02.2026  
Дата публікації (оприлюднення) статті: 28.04.2026