

Н. Р. Грицевич¹, Н. С. Нікітіна², Л. І. Степанова², Т. І. Галенова², В. В. Верещака²¹ ЛЬВІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМЕНІ АНДРЕЯ КРУПІНСЬКОГО,² КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ORCID: 0000-0002-9627-2099

ORCID: 0000-0003-4209-5741

ORCID: 0000-0002-8833-9409

ORCID: 0000-0003-2973-2646

ORCID: 0009-0001-0552-1134

ФАКТОРИ РОСТУ ТА HIF-1 α В РАНОВОМУ ЛОЖІ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Вступ. Процес гоєння ран шкіри починається одразу після ураження і є динамічним та складним біологічним процесом. Причини того, що рани не закриваються, загалом досі незрозумілі. У цьому плані найбільшу увагу привертають до себе фактори росту – клас сигнальних молекул, які необхідні для регуляції різноманітних клітинних процесів, зокрема й проліферації, диференціації, ангіогенезу, виживання, запалення та відновлення тканин або фіброзу.

Мета дослідження – з'ясувати концентрації факторів росту у шкірі при загоєнні повношарових вирізаних площинних ран у щурів різної статі із глутамат-індукованим ожирінням за умови їх лікування гелем карбополу з меланіном.

Методи дослідження. Новонароджені самці і самки окремо були рандомізовано розділені на 6 груп. Три групи без ожиріння та три групи із глутамат-індукованим ожирінням. Моделювання ран на спинній поверхні здійснювали під загальним наркозом за допомогою тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг маси тварини. У 6-й групі тварин із глутамат-індукованим ожирінням рани щоденно обробляли гелем карбополу (0,5 %) – універсальним загущувачем для надання розчину желеподібної консистенції (Carborol 980) з меланіном (0,1 %). Рівень факторів росту визначали за допомогою відповідних наборів реактивів, методом непрямого імуноферментного аналізу (ELISA) за стандартним протоколом

Результати й обговорення. Показано, що в щурів контрольної групи із глутамат-індукованим ожирінням концентрація інсуліноподібного фактору росту (IGF) зростає в 1,5 раза щодо контролю без ожиріння. За наявності глутамат-індукованого ожиріння і площинної рани концентрація даного фактору росту зростає в 1,9 раза, а в разі індукованого ожиріння і наявності площинної рани, обробленої меланіном, концентрація даного фактору зростає в 1,7 раза щодо відповідних значень без ожиріння. Концентрації епідермального фактору росту (EGF) за глутамат-індукованого ожиріння теж зростають, як у контролі, так і за наявності площинної рани та площинної рани, обробленої меланіном, в 1,4, 2,2 і 1,6 раза відповідно. Показано, що за глутамат-індукованого ожиріння концентрація факторів росту фібробластів зростає в 1,6 раза щодо контролю. За наявності площинної рани та площинної рани, обробленої меланіном, вона зростає у 2,0 і 1,8 раза відповідно. У самців і самок із глутамат-індукованим ожирінням щоденна обробка ран гелем карбополу з меланіном прискорювала загоєння ран, у цьому процесі задіяні фактори росту (IGF, EGF, FGF, PDGF, TGF, NGF, VEGF), концентрація яких вірогідно зростає щодо контрольних значень без ожиріння.

Висновки. У самців і самок із глутамат-індукованим ожирінням щоденна обробка ран гелем карбополу з меланіном прискорювала загоєння ран і суттєво зменшувала площу уражень упродовж експерименту. У цьому процесі задіяні фактори росту, концентрація яких достовірно зростає.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: глутамат-індуковане ожиріння; повношарові вирізани площинні рани; гель карбополу з меланіном; фактори росту.

ВСТУП. Відомо, що ожиріння, зокрема абдомінальне/вісцеральне ожиріння, є станом підвищеної інсулінорезистентності та хронічного запалення [1], а також значно

порушеного загоєння шкірних ран [2]. У сучасній літературі наголошується, що причини того, що рани не закриваються, загалом досі незрозумілі, а сучасні методи лікування обмежені [3].

Процес гоєння ран шкіри починається одразу після ураження і є динамічним та

складним біологічним процесом, що включає декілька фаз. Початкова фаза – це фаза гемостазу, запалення і міграції тривалістю 2–3 дні від початку травмування. Під час цієї фази відбувається дегрануляція тромбоцитів і мобілізація нейтрофілів до місця ураження, після чого мобілізуються інші лейкоцити, як-от макрофаги, що продукують фактори росту й цитокіни [1; 2].

У цьому плані найбільшу увагу привертають до себе фактори росту. Фактори росту – це клас сигнальних молекул, які необхідні для регуляції різноманітних клітинних процесів, зокрема й проліферації, диференціації, ангиогенезу, виживання, запалення та відновлення тканин або фіброзу [4].

Відомо, що різні фактори росту можуть виконувати різноманітні функції в підтримці належної клітинної проліферації, диференціації, апоптозу та гомеостазу [5; 6].

Інсуліноподібні фактори росту (IGF) 1 та 2 відносять до анаболічних протеїнів, що беруть участь у рості, а також опосередковують виникнення багатьох анаболічних і мітогенних ефектів гормону росту [7; 8]. Було ідентифіковано три різні рецептори IGF: рецептор інсуліну, IGF-1R та IGF-2R [9]. Інсуліновий рецептор та IGF-1R мають приблизно 60 % подібності за структурою амінокислот. IGF-1R відіграє важливу роль у рості та диференціації клітин [10].

Гіперінсулінемія підвищує рівень вільного IGF-1 у сироватці крові та знижує рівень протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-3), у сироватці крові. Гіперінсулінемія та підвищений рівень IGF-1 безпосередньо призводять до росту епітеліальних і фібробластичних клітин шляхом активації рецепторів [11; 12].

Актуальним є дослідження процесу загоєння за розвитку ожиріння та пошук нових ефективних дерматотропних засобів. Важливо відмітити, що кожний з дерматотропних препаратів діє у визначену фазу ранового процесу, відповідно до його патогенезу. Наявна необхідність у створенні/пошуку препаратів, що діятимуть у всі фази ранового процесу.

Останніми роками зусилля вчених спрямовані на вивчення натуральних біологічно активних сполук, здатних прискорювати гоєння ран і впливати на інші захворювання. Серед них особливе місце належить меланіну [13–15]. Аналіз літератури показує, що перспективними в даному напрямі є препарати на основі меланіну.

Меланіни – це клас органічних сполук поліфенольної природи, які поширені

в живому світі: у рослинах, тваринах, найпростіших і бактеріях, де насамперед виконують роль пігментів, що надають забарвлення всьому живому. У людини меланін міститься в меланоцитах волосяних фолікул і епідермісу шкіри, у райдужній оболонці ока, чорній субстанції мозку й іншому, він є необхідним для пігментації шкіри, захисту шкіри й очей від ультрафіолетового опромінення та радіаційного ураження [13].

Через природне походження меланінів, низький рівень їхньої токсичності вони, як і всі фенольні сполуки, є перспективними для створення засобів для шкіри, що старіє, лікування шкірних захворювань, а також ран різного генезу, опіків [5; 6]. Серед усіх меланінів нашу увагу привернув меланін, продуцентом якого є чорні дріжджеподібні гриби *Pseudonadsoniella brunnea* (штам X1-M), які були висіяні зі зразків вертикальних скель острова Галіндез Аргентинського архіпелагу, де розташована Українська антарктична станція «Академік Вернадський», і які люб'язно були надані нам для досліджень. Було показано, що меланін, продуцентом якого є *Pseudonadsoniella brunnea*, суттєво прискорює загоєння площинно-вирізаних і гнійно-некротичних ран [16; 17]. Проте в літературі відсутні дані про вплив меланіну на рановий процес у щурів різної статі із глутамат-індукованим ожирінням та концентрації факторів росту.

Мета дослідження – з'ясувати концентрації факторів росту у шкірі при загоєнні повношарових вирізаних площинних ран у щурів різної статі із глутамат-індукованим ожирінням за умови їх лікування гелем карбополу з меланіном.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводились на білих нелінійних лабораторних щурах ($n = 64$) віком 4 місяці, відповідно до рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються з дослідними й іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р.), за правилами Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE), а також за рекомендаціями «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006 р.).

Щури були народжені 8 самками з різницею в 1–2 дні. Новонароджених самців і самок окремо було рандомізовано розділено на 6 груп. 1-ша група – інтактний контроль – група здорових щурів без моделювання ран ($n = 10$); 2-га група – у щурів даної

групи віком 4 місяці моделювали повношарові вирізани площинні рани, які нічим не обробляли ($n = 11$); 3-тя група – у 4-місячних щурів даної групи моделювали повношарові вирізани площинні рани, їх щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном ($n = 11$).

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 глютаму натрію в дозі 4,0 мг/кг [9]. Для створення однакових умов для всіх тварин щурам 1-ї, 2-ї і 3-ї груп у ті самі дні підшкірно вводили фізіологічний розчин у дозі 8 мкг/мл. У контрольних щурів 4-ї групи із глютамат-індукованим ожирінням (далі – ГІО) рани не моделювали ($n = 10$). У 5-й групі тварин із ГІО віком 4 місяці моделювали повношарові вирізани площинні рани, які нічим не обробляли ($n = 11$), а у 6-й групі тварин із ГІО рани щоденно обробляли гелем карбополу (0,5 %) – універсальним загущувачем, для надання розчину желеподібної консистенції (Carbopol 980), з меланіном (0,1 %) ($n = 11$).

Моделювання ран на спинній поверхні здійснювали під загальним наркозом за допомогою тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг маси тварини (Thiopental sodium, Biochemie GmbH/Austria). На 1-й, 3-й, 6-й, 9-й, 14-й, 18-й, 21-й та 24-й дні в усіх групах тварин вимірювали площу ранової поверхні в мм².

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 за 0,30, ожиріння було відсутнім. Якщо він дорівнював або був більшим за 0,30, ми констатували ожиріння [18]. У щурів усіх груп вирізали шкіру в ділянках колишнього ранового ложа.

Рівень факторів росту визначали за допомогою відповідних наборів реактивів, методом непрямого імуноферментного аналізу (ELISA), за стандартним протоколом [19]. У лунки мікропланшета вносили по 100 мкл гомогенату шкіри (попередньо розведеного 1:100 в 0,05 М Трис-НCl буфері з рН 7,4), інкубували з відповідними специфічними первинними антитілами (Santa Cruz, USA). Після цього додавали вторинні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Sigma-Aldrich, США). Для появи кольорової реакції додавали о-фенілендіамін з додаванням H₂O₂ (Sigma, USA); реакцію розвивали 7 хв

у темряві за кімнатної температури та зупиняли додаванням 1,5 М H₂SO₄. Визначення оптичної густини проводили на спектрофотометрі (мікропланшетному рідері) (BioTek, USA) за довжини хвилі 492 нм. Результати виражали в умовних одиницях на 1 мг протеїну (ум. од./мг протеїну).

Результати досліджень піддавали статистичній обробці з використанням методів варіаційної статистики у програмі "Statistica 8.0". Отримані дані тестували на нормальність розподілу за допомогою тесту Шапіро – Вілка. Оскільки результати виявились нормально розподіленими, для порівняння вибірок був використаний t-критерій Стюдента. Результати досліджень представлені як M + SD.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.

У результаті проведених досліджень, наведених у таблиці 1, показано, що в щурів контрольної групи із глютамат-індукованим ожирінням концентрація інсуліноподібного фактору росту (далі – IGF) зростає в 1,5 раза щодо контролю без ожиріння. За наявності глютамат-індукованого ожиріння та площинної рани концентрація даного фактору росту зростає в 1,9 раза, а за індукованого ожиріння і наявності площинної рани, обробленої меланіном, концентрація даного фактору зростає в 1,7 раза щодо відповідних значень без ожиріння. Зазначимо, що IGF відіграє ключову роль у рості та розвитку організму, опосередковує більшість фізіологічних ефектів гормону росту в периферичних тканинах, стимулює ріст і розвиток тканин [20; 21].

Концентрації епідермального фактору росту (далі – EGF) за наявності глютамат-індукованого ожиріння теж зростають, як у контролі, так і за площинної рани та площинної рани, обробленої меланіном, в 1,4, 2,2 і 1,6 раза відповідно. EGF – важливий фактор, що стимулює ріст і проліферацію клітин, відіграє важливу роль у регенерації шкіри, продукуванні колагену й еластину, пришвидшує загоєння ран [22].

Фактори росту фібробластів (далі – FGF) належать до родини факторів росту, що беруть участь в ангиогенезі та загоєні ран. Показано, що за наявності глютамат-індукованого ожиріння його концентрація зростає в 1,6 раза щодо контролю. За наявності площинної рани та площинної рани, обробленої меланіном, вона зростає у 2,0 і 1,8 раза відповідно.

Базовий фактор росту фібробластів (далі – b-FGF), також відомий як фактор

Таблиця 1 – Концентрація факторів росту в гомогенаті шкіри щурів із глутамат-індукованим ожирінням ($M \pm SD$)

♂	Контроль	Контроль + площинна рана	Контроль + площинна рана + гель карбополу з меланіном	ГІО	ГІО + площинна рана	ГІО + площинна рана + гель карбополу з меланіном
IGF	30,00 ± 6,18	33,41 ± 7,48	37,45 ± 12,92	45,30 ± 15,91*	62,94 ± 12,07 ^{#, &&&}	63,10 ± 14,80 ^{#, \$\$\$}
EGF	36,90 ± 11,69	35,61 ± 11,03	43,98 ± 15,98	51,47 ± 18,12	77,72 ± 17,69 ^{###, &&&}	71,57 ± 11,64 ^{#, \$\$}
FGF	29,59 ± 6,99	33,00 ± 9,31	38,34 ± 14,65	47,51 ± 15,72**	68,29 ± 12,17 ^{###, &&&}	71,26 ± 11,18 ^{###, \$\$\$}
PDGF	33,67 ± 8,62	37,17 ± 9,25	41,59 ± 17,51	52,21 ± 17,31*	71,66 ± 11,76 ^{#, &&&}	74,81 ± 14,41 ^{#, \$\$}
TGF	31,66 ± 7,97	33,55 ± 7,98	39,41 ± 13,12	53,41 ± 16,56**	69,39 ± 11,87 ^{&&&}	68,74 ± 14,84 ^{\$\$\$}
NGF	7,96 ± 1,60	3,53 ± 0,89***	6,10 ± 3,07 [^]	7,86 ± 2,60	8,03 ± 2,91 ^{&&}	6,31 ± 1,71
VEGF	14,40 ± 4,41	6,00 ± 1,58**	13,19 ± 5,52 ^{^^}	14,84 ± 4,51	15,35 ± 4,98 ^{&&}	11,39 ± 4,84

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

росту фібробластів 2, або FGF- β , продукується ендотеліальними клітинами та фібробластами та впливає на фібробласти й ендотеліальні клітини. Як і інші члени родини FGF, b-FGF відіграє важливу роль у рості клітин, відновленні тканин і ангиогенезі. Виявлено, що b-FGF є найпотужнішим фактором стимуляції росту серед інших, що ін'єкція b-FGF спричиняє незначне набрякове утворення гранульованої тканини [23].

Повідомлялось також, що b-FGF збільшує кількість фібробластів шкіри людини (далі – HDF) [24]. Ця проліферація, індукована b-FGF, пригнічувалася інгібітором Jun N-кінцевої кінази (далі – JNK) SP600125 та інгібіторами мітоген-активованої протеїнкінази (далі – MEK) PD98059 та U0126. Окрім того, b-FGF підвищував рівні фосфорилування позаклітинної сигнально-регульованої кінази 1/2 (ERK1/2) та Jun N-кінцевої кінази 1 (JNK1). Обробка ERK1, ERK2 або JNK1 siRNA значно пригнічувала b-FGF-індуковану проліферацію. Автори показали, що шляхи ERK1/2 та JNK відіграють важливу роль у b-FGF-опосередкованому ефекті в HDF. Окрім того, було зроблено висновок, що контроль сигналізації ERK1/2 та/або JNK може забезпечити новий терапевтичний засіб для лікування хронічних виразок шкіри [24].

Фактор росту тромбоцитів (далі – PDGF) є одним із багатьох факторів росту, які регулюють ріст і поділ клітин. Показано, що за наявності ГІО, ГІО і площинної рани, а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном, його концентрація зростає в 1,5, 1,9 та 1,8 раза щодо контролів.

Відомо, що трансформувальний фактор росту – бета (TGF- β) – білок (представник цитокінів), що контролює проліферацію, клітинне диференціювання та інші функції.

У нормальних клітинах TGF- β діє через свій сигнальний шлях, блокує клітинний цикл на G1-стадії, зупиняє, таким чином, проліферацію [25]. Нами показано, що за наявності ГІО, ГІО і площинної рани, а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном, його концентрація зростає в 1,7, 2,0 та 1,7 раза щодо контрольних значень.

Концентрація фактору росту нервів (NGF) за наявності ГІО достовірно зростає тільки в разі площинної рани, у 2,3 раза. Зауважимо, що NGF – білок, що за функціями належить до інгібіторів протеаз, факторів росту, інгібіторів металоферментів. Він відіграє ключову роль у розвитку, підтримці життєздатності та функціонуванні окремих нейронів. Його дисфункція пов'язана з різними захворюваннями, зокрема й хронічним болем [26].

Фактор росту ендотелію судин (далі – VEGF) є підсімейством факторів росту. Його концентрація теж достовірно зростає у 2,5 раза тільки за наявності площинної рани. Відомо, що цей фактор стимулює утворення нових кровоносних судин (ангіогенез). Його основні функції включають створення судин під час ембріонального розвитку та після травм, а також забезпечення колатерального кровообігу [27].

Фактор, що індукується гіпоксією – 1-альфа (далі – HIF-1 α) не належить до факторів росту. Однак він відіграє центральну роль у регуляції метаболізму, сприяє ангиогенезу, регулює регенеративні процеси [28]. Показано, що його концентрація за ГІО теж зростає (рис. 1).

Так, за наявності ГІО, ГІО і площинної рани, а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном, його концентрація зростає в 1,4, 1,9 та 1,5 раза щодо контролю. Відомо, що цей білок є субодиницею

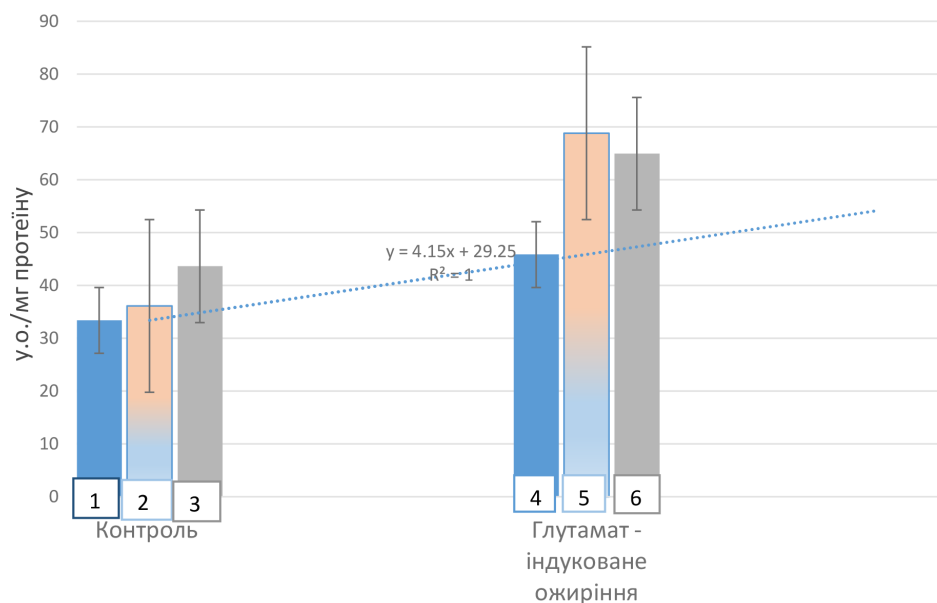


Рис. 1. Концентрація HIF-1α в гомогенаті шкіри щурів із глутамат-індукованим ожирінням (M ± SD).

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 із ГІО та моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном

гетеродимерного фактору транскрипції. Він вважається основним регулятором транскрипції, клітинної та прогресуючої відповіді на гіпоксію [29]. Бере участь у таких біологічних процесах, як ангиогенез і еритропоез, що забезпечує доступ кисню до гіпоксичних тканин [30]. Упродовж процесу гоєння ран численні фактори росту відіграють роль у контролі проліферації і диференціації клітин.

ВИСНОВКИ. У щурів обох статей із глутамат-індукованим ожирінням порушувався процес загоєння повношарових вирізаних площинних ран. Гель карбополу з меланіном справляв виражену дерматотропну дію, яка супроводжувалась достовірним зростанням факторів росту – IGF, EGF, FGF, PDGF, TGF, NGF, VEGF.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ:

МОН України фінансував виконання прикладного дослідження «Розробка нових м'яких пов'язок та методик їх застосування при лікуванні ран».

Номер державної реєстрації: 0118U002056; власні кошти.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ CrediT:

Грицевич Н. Р. – концептуалізація, дослідження, написання – оригінальний проект, перегляд і редагування;

Степанова Л. І. – методологія;

Нікітіна Н. С. – формальний аналіз;

Галенова Т. І. – дослідження;

Верещака В. В. – адміністрування проєкту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Guo S., Dipietro L. A. Factors affecting wound healing. *J. DENT. RES.* 2010. V. 89. P. 219–29. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Reinke J. M., Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 2012. № 49. P. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Hameedalddeen A., Liu J., Batres A., Graves G. S., Graves D. T. FOXO1, TGF-beta regulation and wound

healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15. P. 16257–16269. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150916257>

- Matwiejuk M., Myśliwiec H., Chabowski A., Flisiak I. An Overview of Growth Factors as the Potential Link between Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Clin Med.* 2023. V. 13. № 1. P. DOI: 10.3390/jcm13010109.
- Wang X.-R., Wang W.-J., Yu X., Hua X., Ouyang F., Luo Z.-C. Insulin-Like Growth Factor Axis Biomarkers and Gestational Diabetes Mellitus : A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2019. № 10. P. 444. DOI: 10.3389/fendo.2019.00444

6. Wang Z., Wang Y., Bradbury N., Bravo C. G., Schnabi B., Di Nardo A. Skin wound closure delay in metabolic syndrome correlates with SCF deficiency in keratinocytes. *Sci Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 21732. DOI: 10.1038/s41598-020-78244-y

7. Keleş M., Tırkeli M. İnsülin benzeri büyüme faktörü sistemi ve kanser. *Tip Araştırmaları Dergisi.* 2005. № 3. P. 39–43.

8. Altas A., Kuzu F., Arpacı D., Unal M., Can M., Barut F., Kokturk F., Ilikhan S. U., Bayraktaroglu T. The Clinical Values of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Blood and Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol.* 2017. № 2017. P 3145234. DOI: 10.1155/2017/3145234.

9. Zolak R. İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2007. № 3. P. 10–17.

10. Harbili S. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tip Dergisi.* 2008. № 18. P. 177–184.

11. Tamega A. A., Aranha A. M. P., Guiotoku M. M., et al. Associação entre acrocardons e resistência a insulina. *An Bras Dermatol.* 2010. V. 85. № 1. P. 25–31.

12. Maaran A. T., Prathiba P. Acanthosis nigricans and skin tags as markers of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2020. V. 7. № 6. P. 270–274. DOI: 10.18410/jebmh/2020/57

13. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules.* 2020. V. 25. № 7. P. 1537. DOI: 10.3390/molecules25071537

14. Agrawal M. Natural polyphenols based new therapeutic avenues for advanced biomedical applications. *Drug Metabolism Reviews.* 2015. V. 47. № 4. P. 1–11.

15. Taburets O. V., Morgaienko O. O., Kondratyuk T. O., Beregova T. V., Ostapchenko L. I. The Effect of "Melanin-Gel" on the Wound Healing. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS).* 2016. V. 7. № 3. P. 2031–2038.

16. Diaz D. F. Z., Busch L., Kroger M., Klein A. L., Lohan S. B., et al. Significance of melanin distribution in the epidermis for the protective effect against UV light. *Scientific Reports.* 2024. V. 14. P. 3488.

17. Табурець О. В., Грінченко О. О., Дворщенко К. О., Верещак В. В., Остапченко Л. І. Вплив меланіну на прооксидантно-оксидантний гомеостаз у сироватці крові за умов різаної рани шкіри шурів. *Вісник проблем біології та медицини.* 2017. № 1. С. 191–196.

18. Bernardis L. L., Patterson B. D. Correlation between "Lee index" and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968. № 40. P. 527–528.

19. Crowther J. R. The ELISA Guidebook. Totowa, New Jersey : Humana Press Inc., 2001, 436 p.

20. Bartke A. Growth Hormone and Aging: Updated Review. *World J Mens Health.* 2019. V. 37. № 1. P. 19–30. DOI: 10.5534/wjmh.180018

21. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Molecular Pathology.* 2001. V. 54. № 5. P. 311–316. DOI: 10.1136/mp.54.5.311

22. Tito C., Masciarelli S., Calotti G., Fazi F. EGF receptor in organ development, tissue homeostasis and regeneration. *Journal of Biomedical Science.* 2025. V. 32. P. 6952.

23. Takehara K. Growth regulation of skin fibroblasts. *Journal of Dermatological Science.* 2000. № 1. P. S70–S77.

24. Mokito T., Jinnin M., Muchemwa F. C., et al. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation of human dermal fibroblasts via the ERK1/2 and JNK pathways. *British Journal of Dermatology.* 2010. V. 162. № 4. P. 717–723. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09581.x

25. Massague J. How cells read TGF- β signals. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 2000. № 1. P. 169–178.

26. Kale A., Joshi S., Pillai A., Naphade N., Raju M., Nasrallah Mahadik S. P. Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naïve psychotic patients. *Schizophrenia Research.* 2009. V. 115. №2–3. P. 209–214. DOI: 10.1016/j.schres.2009.07.022

27. Amo Y., Masuzawa M., Hamada Y., Katsuoka K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. *British Journal of Dermatology.* 2004. V. 150. № 1. P. 160–161. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05751.x

28. Pagani A., Kirsch B.M., Hopfner U., Aitzetmueller M. M., Brett E. A., Thor D., Mela P., Machens H. G., Duscher D. Deferiprone Stimulates Aged Dermal Fibroblasts Via HIF-1 α Modulation. *Aesthetic Surgery Journal.* 2020. V. 41. № 4. P 514–524. DOI: 10.1093/asj/sjaa142

29. Iyer N. V., Kotch L. E., Agani F., Leung S. W., Laughner E., Wenger R. H., Gassmann M., Gearhart J.D., Lawler A.M., Yu A.Y., Semenza G.L. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes & Development.* 1998. V. 12. № 2. P. 149–162. DOI: 10.1101/gad.12.2.149

30. Lee J. W., Bae S. H., Jeong J. W., Kim S. H., Kim K. W. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions. *Experimental and Molecular Medicine.* 2004. V. 36. № 1. P. 1–12. DOI: 10.1038/emmm.2004.1

REFERENCES

- Guo, S., & Dipietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 89, 219–229. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>.
- Reinke, J.M., & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 49, 35–43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Hameedalddeen, A., Liu, J., Batres, A., Graves, G. S., & Graves, D. T. (2014). FOXO1, TGF-beta regulation and wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 15, 16257–16269. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150916257>
- Matwiejuk, M., Myśliwiec, H., Chabowski, A., & Flisiak, I. (2023). An Overview of Growth Factors as the Potential Link between Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Clin Med.* 13 (1), 109. 10.3390/jcm13010109
- Wang, X.-R., Wang, W.-J., Yu, X., Hua, X., Ouyang, F., & Luo, Z.-C. (2019). Insulin-Like Growth Factor Axis Biomarkers and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 10, 444. DOI: 10.3389/fendo.2019.00444
- Wang, Z., Wang, Y., Bradbury, N., Bravo, C.G., Schnabi, B., & Di Nardo, A. (2020). Skin wound closure delay in metabolic syndrome correlates with SCF deficiency in keratinocytes. *Sci Rep*, 10 (1), 21732. DOI: 10.1038/s41598-020-78244-y
- Keleş, M., & Tırkeli, M. (2005). İnsülin benzeri büyüme faktörü sistemi ve kanser. *Tip Araştırmaları Dergisi*, 3, 39–43.
- Altas, A., Kuzu, F., Arpacı, D., Unal, M., Can, M., Barut, F., Kokturk, F., Ilikhan, S.U., & Bayraktaroglu, T. (2017). The Clinical Values of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Blood and Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol*, 2017, 3145234. DOI: 10.1155/2017/3145234
- Zolak, R. (2007). İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 3, 10–17.
- Harbili, S. (2008). İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tip Dergisi*, 18, 177–184.
- Tamega, A. A., Aranha, A. M. P., & Guiotoku, M. M., et al. (2010). Associação entre acrocordons e resistência a insulina. *An Bras Dermatol*, 85 (1), 25–31.
- Maaran, A. T., & Prathiba, P. (2020). Acanthosis nigricans and skin tags as markers of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. *J. Evid. Based Med. Health*, 7 (6), 270–274. DOI: 10.18410/jebmh/2020/57
- Solano, F. (2020). Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*, 25 (7), 1537. DOI: 10.3390/molecules25071537
- Agrawal, M. (2015). Natural polyphenols based new therapeutic avenues for advanced biomedical applications. *Drug Metabolism Reviews*, 47 (4), 1–11.
- 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 (RJPBCS)*, 7 (3), 2031–2038.
- 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.
- Taburets, O. V., Hrinchenko, O. O., Dvorshchenko, K. O., Vereshchaka, V. V., & Ostapchenko, L. I. (2017). Vplyv melaninu na prooksydantno-oksydantnyi homeostaz u syrovatski krovi za umov rizadoi rany shkiry shchuriv [Effect of melanin on prooxidant-antioxidant homeostasis in blood serum under conditions of incised skin wound in rats]. *Visnyk problem biologii ta medytsyny*, (1), 191–196. [in Ukrainian].
- Bernardis, L. L., & Patterson, B. D. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol*, 40, 527–528.
- Crowther, J. R. (2001). The ELISA Guidebook. Totowa, New Jersey : Humana Press, 436 p.
- Bartke, A. (2019). Growth Hormone and Aging: Updated Review. *World J Mens Health*, 37 (1), 19–30. DOI: 10.5534/wjmh.180018
- Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Molecular Pathology*, 54 (5), 311–316. DOI: 10.1136/mp.54.5.311
- Tito, C., Masciarelli, S., Calotti, G., & Fazi, F. (2025). EGF receptor in organ development, tissue homeostasis and regeneration. *Journal of Biomedical Science*, 32, 6952.
- Takehara, K. (2000). Growth regulation of skin fibroblasts. *Journal of Dermatological Science*, 1, S70–S77.
- Mokito, T., Jinnin, M., & Muchemwa, F. C., et al. (2010). Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation of human dermal fibroblasts via the ERK1/2 and JNK pathways. *British Journal of Dermatology*, 162 (4), 717–723. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09581.x
- Massague, J. (2009). How cells read TGF- β signals. *Nature rev. Mol. Cell. Biol.* 1, 169–178.
- Kale, A., Joshi, S., Pillai, A., Naphade, N., Raju, M., Nasrallah, H., & Mahadik S. P. (2009). Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naïve psychotic patients. *Schizophrenia Research*, 115 (2–3), 209–214. DOI: 10.1016/j.schres.2009.07.022
- Amo, Y., Masuzawa, M., Hamada, Y., & Katsuoka, K. (2004). Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. *British Journal of Dermatology*, 150 (1), 160–161. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05751.x
- Pagani, A., Kirsch, B.M., Hopfner, U., Aitzetmueller, M. M., Brett, E. A., Thor, D., Mela, P., Machens, H.G., & Duscher, D. (2020). Deferiprone Stimulates Aged Dermal Fibroblasts Via HIF-1 α Modulation. *Aesthetic Surgery Journal*, 41 (4), 514–524. DOI: 10.1093/asj/sjaa142
- Iyer, N. V., Kotch, L. E., Agani, F., Leung, S. W., Laughner, E., Wenger, R. H., Gassmann, M., Gearhart, J. D., Lawler, A. M., Yu, A. Y., & Semenza, G. L. (1998). Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes & Development*, 12 (2), 149–162. DOI: 10.1101/gad.12.2.149
- Lee, J. W., Bae, S. H., Jeong, J. W., Kim, S. H., & Kim K. W. (2004). Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. *Experimental and Molecular Medicine*, 36 (1), 1–12. DOI: 10.1038/em.2004.1. PMID 15031665

Адреса для листування: hrytsevych@gmail.com

CONTENT OF GROWTH FACTORS AND HIF-1A IN THE WOUND BED OF RATS WITH METABOLIC SYNDROME

Summary

Introduction. The process of skin wound healing begins immediately after injury and is a dynamic and complex biological process. The reasons why wounds do not close are still largely unclear. In this regard, growth factors, a class of signaling molecules that are essential for the regulation of a variety of cellular processes, including proliferation, differentiation, angiogenesis, survival, inflammation, and tissue repair or fibrosis, have attracted the most attention.

The Aim of the Study. To determine the concentrations of growth factors in the skin during the healing of full-thickness excisional flat wounds in rats of different sexes with glutamate-induced obesity, provided that they were treated with carbopol gel with melanin.

Research Methods. Newborn males and females were randomly divided into 6 groups. Three groups – non-obese and three groups with glutamate-induced obesity. Simulation of wounds on the dorsal surface was performed under general anesthesia using sodium thiopental at a dose of 60 mg/kg of animal weight. In the 6th group of animals with glutamate-induced obesity, wounds were treated daily with carbopol gel (0,5 %) – a universal thickener to give a solution a jelly-like consistency (Carbopol 980) with melanin (0,1 %). The level of growth factors was determined using the appropriate reagent sets by indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to a standard protocol.

Results and Discussion. It was shown that in control rats with glutamate-induced obesity, the concentration of insulin-like growth factor (IGF) increases 1.5 times compared to non-obese controls. In glutamate-induced obesity and the presence of a planar wound, the concentration of this growth factor increases by 1,9 times, and in induced obesity and the presence of a planar wound treated with melanin, the concentration of this factor increases by 1,7 times compared to the corresponding values without obesity. Epidermal growth factor (EGF) concentrations in glutamate-induced obesity also increase, both in control and in flat wound and flat wound treated with melanin, by 1,4, 2,2, and 1,6 times, respectively. It has been shown that in glutamate-induced obesity, the concentration of fibroblast growth factors increases 1,6 times compared to control. In a flat wound and a flat wound treated with melanin, it increases by 2,0 and 1,8 times, respectively. In males and females with glutamate-induced obesity, daily wound treatment with carbopol gel with melanin accelerated wound healing, and this process involved growth factors, the concentration of which significantly increased relative to non-obese controls.

Conclusions. In males and females with glutamate-induced obesity, daily wound treatment with carbopol gel with melanin accelerated wound healing and significantly reduced the area of lesions throughout the experiment. Growth factors are involved in this process, the concentration of which increases significantly.

KEY WORDS: glutamate-induced obesity; full-thickness excised planar wounds; carbopol gel with melanin; growth factors.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2025

Стаття прийнята 18.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025

