

КОНЦЕНТРАЦІЯ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У РАНОВОМУ ЛОЖІ ШКІРИ ЩУРІВ-САМЦІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ ДІЇ ГЕЛЮ КАРБОПОЛУ З МЕЛАНІНОМ

Грицевич Н.Р.¹, Нікітіна Н.С.², Степанова Л.І.², Верещака В.В.²

¹Львівська медична академія імені Андрея Крупинського, м. Львів, Україна

²ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Ключові слова: глутамат-індуковане ожиріння, повношарові вирізани площинні рани, металопротеїнази, гель карбополу з меланіном.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 1 (117). С. 16-23.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.1.117.2026.3

E-mail:

hrytsevych@gmail.com
nataliianikitina@knu.ua
v.vereshchaka@knu.ua

Резюме. Ожиріння стає все більш поширеним серед населення світу. Воно пов'язане з розвитком низки захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця, цукровий діабет та метаболічний синдром. Існує безліч порочесів в організмі, на які впливає ожиріння, зокрема, воно може спричинити незадовільне загоєння ран. Незважаючи на прогрес у розумінні загоєння ран як у здорових, так і у хворих на діабет людей, багато що невідомо про загоєння ран у пацієнтів з ожирінням. Оскільки зростаюча частина населення ідентифікує себе як таку, що страждає на ожиріння, розуміння основних механізмів і способів подолання незадовільного загоєння ран має першорядне значення. Відомо, що матричні металопротеїнази залучені у всі фази регенерації ранового процесу, особливо у фазу ремоделювання.

Мета роботи - з'ясування участі металопротеїнів у шкірі щурів-самців із ожирінням при загоєнні площинних ран за умови їх лікування меланіном.

Матеріал і методи. Дослідження проводилися на 40 самцях білих нелінійних щурів. Тварини розподілені на шість 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 (загушувач) з меланіном (0,1 %). Концентрації металопротеїназ (ММР) визначали, використовуючи відповідні набори реактивів, методом непрямого імуноферментного аналізу (ELISA) за стандартним протоколом.

Результати. Показано, що у щурів контрольної групи з ожирінням концентрація ММР-1 зростає в 1,4 раза щодо контролю без ожиріння. При ожирінні та наявності площинної рани концентрація даної металопротеїнази зростає в 1,8 раза, а при ожирінні і наявності площинної рани, обробленою меланіном, концентрація даного фактора зростає в 1,6 раза щодо відповідних значень без ожиріння. Концентрації ММР-2 при ожирінні теж зростають, як у контролі, так і при площинній рані та площинній рані, обробленій меланіном, в 1,4, 2,2 і 1,6 раза, відповідно. Показано, що при ожирінні концентрація ММР-3 зростає в 1,4 раза щодо контролю. При площинній рані та площинній рані, обробленій меланіном, зростає в 2,1 і 1,7 раза, відповідно. Показано, що при ожирінні, ожирінні і площинній рані, а також ожирінні та площинній рані, обробленій меланіном, концентрація ММР-8 зростає в 1,5, 2,0 та 1,5 раза щодо контролю, відповідно. При ожирінні і площинній рані, а також ожирінні та площинній рані, обробленій меланіном, концентрація ММР-9 зростає в 2,5 та 1,2 раза, відповідно, щодо контрольних значень. У щурів контрольної групи з ожирінням концентрація ММР-12 зростає в 1,4 раза щодо контролю без ожиріння. При ожирінні і наявності площинної рани концентрація даної металопротеїнази зростає в 1,9 раза, а при ожирінні і наявності площинної рани, обробленою меланіном, концентрація даного фактора зростає в 1,5 раза щодо відповідних значень без ожиріння. Показано, що концентрація усіх тканинних інгібіторів металопротеїназ при ожирінні зростає. Так, при ожирінні, ожирінні і площинній рані, а також ожирінні та площинній рані, обробленій меланіном, концентрація тканинного інгібітору металопротеїназ зростає в 1,2, 2,0 та 1,6 раза щодо контролю.

Висновки. 1. У щурів-самців із глутамат-індукованим ожирінням порушується процес загоєння повношарових вирізаних площинних ран. Гель карбополу з меланіном проявляє виражену дерматотропну дію, яка супроводжувалась достовірним зростанням металопротеїназ – ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9 та ММП-12, що засвідчує їх участь як інтегральної складової системи загоєння ран шкіри. 2. При глутамат-індукованому ожирінні концентрація тканинного інгібітору металопротеїназ зростає щодо контрольних показників без ожиріння, однак, при цьому, гель карбополу з меланіном при ожирінні не впливає на концентрацію даного інгібітору.

CONCENTRATION OF METALLOPROTEINASES IN THE WOUND BED OF THE SKIN OF MALE RATS WITH METABOLIC SYNDROME UNDER THE ACTION OF CARBOPOL GEL WITH MELANIN

Hrytsevych N.R., Nikitina N.S., Stepanova L.I., Vereshchaka V.V.

Key words: glutamate-induced obesity, full-thickness excised planar wounds, metalloproteinases, carbopol gel with melanin.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 1 (117). P. 16-23.

Resume. Obesity is becoming increasingly common in the world's population. It is associated with the development of a number of diseases, including coronary heart disease, diabetes mellitus, and metabolic syndrome. There are many processes in the body that are affected by obesity, in particular, it can cause poor wound healing. Despite progress in understanding wound healing in both healthy and diabetic people, much is unknown about wound healing in obese patients. As a growing proportion of the population identifies itself as obese, understanding the underlying mechanisms and ways to overcome poor wound healing is of paramount importance. Matrix metalloproteinases are known to be involved in all phases of wound regeneration, especially in the remodeling phase.

Objective of the study - to determine the involvement of metalloproteins in the skin of obese male rats in the healing of full-thickness excised planar wounds treated with melanin.

Materials and methods. The study was conducted on 40 male white non-linear rats. The animals were divided into 6 groups. Three groups - non-obese and three groups with glutamate-induced obesity. 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 6th group of animals with glutamate-induced obesity, the wounds were treated daily with carbopol gel (thickener) with melanin (0.1%). The concentrations of metalloproteinases (MMP) were determined using the appropriate reagent sets by the indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method according to a standard protocol.

Results. It was shown that in rats of the control group with obesity, the concentration of MMP-1 increases by 1.4 times compared to the control without obesity. In obesity and the presence of full-thickness excised planar wounds, the concentration of this metalloproteinase increases by 1.8 times, and in obesity and the presence of a full-thickness excised planar wound treated with melanin, the concentration of this factor increases by 1.6 times compared to the corresponding values without obesity. MMP-2 concentrations in obesity also increase, both in the control and in the full-thickness excised planar wound and the full-thickness excised planar wound treated with melanin, by 1.4, 2.2 and 1.6 times, respectively. It has been shown that in obesity, the concentration of MMP-3 increases by 1.4 times compared to the control. In the full-thickness excised planar wound and the full-thickness excised planar wound treated with melanin, it increases by 2.1 and 1.7 times, respectively. It was shown that in obesity, obesity and a full-thickness excised planar wound, as well as obesity and a full-thickness excised planar wound treated with melanin, the concentration of MMP-8 increases by 1.5, 2.0 and 1.5 times compared to controls, respectively. In obesity and full-thickness excised planar wound, as well as obesity and a full-thickness excised planar wound treated with melanin, the concentration of MMP-9 increases by 2.5 and 1.2 times, respectively, compared to control values. In rats of the control group with obesity, the concentration of MMP-12 increases by 1.4

Оригінальні дослідження

times compared to controls without obesity. In obesity and the presence of a flat wound, the concentration of this metalloproteinase increases by 1.9 times, and in obesity and the presence of a wound treated with melanin, the concentration of this factor increases by 1.5 times compared to the corresponding values without obesity. It was shown that the concentration of all tissue inhibitors of metalloproteinases increases in obesity. Thus, in obesity, obesity and full-thickness excised planar wound, as well as obesity and full-thickness excised planar wound treated with melanin, the concentration of tissue inhibitor of metalloproteinases increases by 1.2, 2.0 and 1.6 times compared to controls.

Conclusions. *In male rats with glutamate-induced obesity, the healing process of full-thickness excised flat wounds is impaired. Carbopol gel with melanin exhibits a pronounced dermatotropic effect, which was accompanied by a significant increase in metalloproteinases - MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 and MMP-12, which indicates their participation as an integral component of the skin wound healing system. In glutamate-induced obesity, the concentration of tissue inhibitor of metalloproteinases increases relative to controls without obesity, however, carbopol gel with melanin in obesity does not affect the concentration of this inhibitor.*

Вступ. Упродовж останніх кількох десятиліть ожиріння стало охоплювати все більшу кількість населення в усьому світі. Так, приблизно третина населення світу класифікується як таке, що має надмірну масу тіла, або ожиріння [1, 2]. У дорослих ожиріння визначається як індекс маси тіла 30,0 кг/м² або більше [2-4]. Ожиріння становить до 7% загальних витрат на охорону здоров'я в розвинених країнах [3].

Ожиріння пов'язане з розвитком низки захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця, цукровий діабет, гіпертонію та, навіть, деякі форми раку, а також зі зниженням тривалості життя [3-5]. Затримка загоєння ран, що спостерігається, наприклад, у пацієнтів із цукровим діабетом, зазвичай є наслідком ожиріння. Вона може бути пов'язана зі змінами в макро- та мікросудинній системі, зниженням продукування факторів росту та низькою якістю грануляційної тканини [6,7]. Через значне зростання ожиріння у всьому світі важливо зрозуміти роль, яку це захворювання може відігравати в загоєнні ран.

Внаслідок ожиріння в організмі відбувається низка фізіологічних змін. Так, наприклад, фібробласти не здатні продукувати колаген у краях рани у пацієнтів з ожирінням, оскільки їм для належного функціонування потрібен відповідний парціальний тиск кисню, який при ожирінні є недостатнім [1, 8]. У серцево-судинній системі існує надмірне навантаження на серце для постачання кисню до всіх тканин організму. У пацієнтів із тривалим ожирінням зрештою може розвинутиися серцева недостатність, що призводить до зниження серцевого викиду, зменшення об'єму крові та порушення кровообігу. Відомо, що жирова тканина погано васкуляризована та більш схильна до ішемії та гіпоксії порівняно з епідермісом [9,10]. Враховуючи фізіологічні зміни, що спостерігаються при ожирінні, ймовірно, що вони можуть мати прямий вплив на процес загоєння ран, зокрема шкірних [11]. У цілому, актуальність проблеми загоєння ран останніми роками суттєво зростає і через велику кількість поранених у війнах

[12].

Для загоєння шкірних ран необхідно послідовно синхронізувати різні типи клітин, оскільки кожен шар шкіри має клітини імунної системи, які контролюють її пошкодження [13-16]. Процесу загоєння незначних гострих ран здебільшого сприяє притаманна шкірі регенеративна здатність, яка включає клітинні механізми, ремоделювання позаклітинного матриксу та наявність факторів росту [17, 18].

Наявні дані, що в цих процесах задіяні матриксні металопротеїнази (ММП) шкіри [19,20]. ММП належать до родини Zn²⁺-залежних ендопептидаз, що беруть участь у ремоделюванні сполучної тканини шляхом руйнування її органічних компонентів за фізіологічних значень рН. ММП функціонують у позаклітинному середовищі та розкладають як матриксні, так і нематриксні протеїни. Вони відіграють центральну роль у морфогенезі, загоєнні ран, відновленні та ремоделюванні тканин у відповідь на травму чи, наприклад, інфаркт міокарда [19, 20]. Вони є багатодоменими протеїнами і їхня активність регулюється тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП).

Позаклітинний матрикс постійно змінюється, його компоненти безперервно продукуються, відкладаються, деградують та змінюються. ММП є ключовою групою ензимів, що беруть участь у цьому процесі [20, 21]. Для пришвидшення процесу загоєння ран проводиться пошук нових ефективних дерматотропних засобів. Останніми роками зусилля вчених спрямовані на вивчення натуральних біологічно активних сполук, здатних інтенсифікувати гоєння ран [22]. Серед них особливе місце посідає меланін [23-26]. Меланіни – клас органічних сполук поліфенольної природи, які широко розповсюджені в живій природі [23-26]. Через природне походження меланінів, низький рівень їх токсичності, вони є перспективними для створення засобів для лікування ран різного генезу, опіків, шкірних захворювань чи старіючої шкіри [23-26].

Мета роботи – з'ясувати участь металопротеїназ у шкірі щурів-самців з ожирінням при загоєнні площинних ран, за умови їх лікування препаратом меланіну.

Матеріал і методи. Усі експерименти проводилися відповідно до Директиви Європейської ради від 24 листопада 1986 року щодо догляду та використання лабораторних тварин (86/609/ЄЕС), схваленої Першим Національним конгресом із біоетики (вересень 2001 р.) та затвердженої Етичним комітетом ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Дослідження проводилися на білих нелінійних щурах-самцях ($n=40$). Тварини були розподілені на шість груп. 1-ша група – інтактний контроль - група здорових щурів без моделювання ран; 2-га група - у щурів даної групи у віці чотири місяці моделювали повношарові вирізані площинні рани, які нічим не обробляли; 3-тя група - у 4-місячних щурів даної групи моделювали повношарові вирізані 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 [27]. Для створення однакових умов для всіх тварин щурам 1-ї, 2-ї і 3-ї груп в ті ж самі дні підшкірно вводили фізіологічний розчин у дозі 8 мг/мл. У контрольних щурів 4-ї групи з ГЮ рани не моделювали. У 5-й групі тварин із ГЮ у віці чотири місяці моделювали повношарові вирізані площинні рани, які нічим не обробляли, а у 6-й групі тварин з ГЮ рани щоденно обробляли гелем карбополу (0,5 %) - загущувачем для надання розчину желеподібної консистенції з меланіном (0,1 %).

Моделювання ран на спинній поверхні здійснювали під загальним наркозом за допомогою тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг маси тварини.

У день повного загоєння ранової поверхні тварин зважували, умертвляли під ефірним наркозом, вимірювали назо-анальну довжину, виділяли та зважували вісцеральний жир. Всіх щурів перевіряли на наявність ожиріння за допомогою індексу Лі [28]. Якщо він дорівнював або був більшим за 0,30, констатували ожиріння [28]. У щурів всіх груп вирізали шкіру в ділянках бувшого ранового ложа.

У тварин контрольної підгрупи зрізали здорову шкіру у відповідних ділянках. Шкіру поміщали у фізіологічний розчин та зберігали замороженою при -40°C . За необхідності шкіру розморожували та гомогенізували на льодяній бані у фізіологічному розчині. Отриманий гомогенат фільтрували та використовували для визначення вмісту ММП.

Вміст ММП визначали в гомогенаті шкіри за допомогою імуноферментного аналізу [29].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного пакета «Statistica 8.0». Результати спочатку перевіряли на нормальний розподіл за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Оскільки дані розподілялися нормально, використовували t -критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Для кожної групи розраховано

середнє значення та стандартне відхилення (SD).

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених досліджень (табл. 1), показано, що у щурів контрольної групи із глутамат-індукованими ожирінням концентрація ММП-1 зростає в 1,4 раза щодо контролю без ожиріння ($p<0,05$). При ГЮ і наявності площинної рани концентрація даної металопротеїнази зростає в 1,8 раза ($p<0,01$), а при ГЮ і наявності площинної рани, обробленої меланіном, концентрація даного фактора зростає в 1,6 раза щодо відповідних значень без ожиріння ($p<0,05$).

Слід відзначити, що ММП-1 - це ключовий Zn^{2+} -залежний ензим, що належить до сімейства матричних металопротеїназ, основна функція якого – розщеплення колагену (типів I, II, III), які є важливими компонентами позаклітинного матриксу і задіяні у процесах загоєння ран, ремоделювання тканин при патологічних станах, таких, як запалення чи розвиток пухлин [30-33].

Концентрації ММП-2 при ГЮ теж зростають як у контролі, так і при площинній рані та площинній рані, обробленій меланіном, в 1,4, 2,2 і 1,6 раза ($p<0,05$, $p<0,001$ та $p<0,001$), відповідно.

ММП-2 - це Zn^{2+} -залежний ензим, що здатен розщеплювати не тільки колаген, а й інші протеїни сполучної тканини, і дозволяє клітинам рухатися. Також він бере участь у таких фізіологічних процесах, як загоєння ран, ангіогенез і проліферація тканин [30, 31, 33]. Однак надмірна активність ММП-2 пов'язана з прогресуванням пухлин, оскільки вона полегшує інвазію пухлинних клітин у прилеглі тканини та їхнє метастазування.

ММП-3 - це Zn^{2+} -залежний ензим, що відіграє ключову роль у руйнуванні компонентів позаклітинного матриксу: розщепленні фібронектину, ламініну, желатину, еластину та колагену IV типу. Однак він не розщеплює колаген I типу безпосередньо. Ця металопротеїназа задіяна у процесах загоєння ран, ембріогенезі та фізіологічному оновленні тканин, бере участь у клітинній диференціації та запальних реакціях [30-33].

Показано, що при ГЮ концентрація ММП-3 зростає в 1,4 раза щодо контролю ($p<0,05$). При площинній рані та площинній рані, обробленій меланіном, зростає у 2,1 і 1,7 раза ($p<0,001$ та $p<0,001$), відповідно.

ММП-8 (колагеназа-2) - ензим, що відіграє провідну роль у руйнуванні позаклітинного матриксу та регуляції запальних процесів. Основною функцією ММП-8 є розщеплення колагену (I, II та III типів) [30-33]. Це критично важливо для моделювання тканин, загоєння ран та міграції клітин. Показано, що при ГЮ, ГЮ і площинній рані, а також ГЮ та площинній рані, обробленій меланіном, його концентрація зростає в 1,5, 2,0 та 1,5 раза щодо контролю ($p<0,05$, $p<0,01$, та $p<0,05$), відповідно.

Відомо, що ММП-9 – це ензим, що належить до класу матричних металопротеїназ, які розщеплюють протеїни в позаклітинному матриксі. Він відіграє

Таблиця 1

**Концентрації металопротеїназ у гомогенаті шкіри
щурів-самців із глютамат-індукованим ожирінням (M±SD)**

♂	Контроль	Контроль + площинна рана	Контроль + площинна рана + Меланін	ГЮ	ГЮ + площинна рана	ГЮ + площинна рана + Меланін
ММП- 1	20,3±5,5	19,3±5,9	21,7±8,9	29,3±11,0*	35,3±7,1&&	33,8±6,3\$
ММП- 2	40,7±11,8	34,9±6,8	48,5±16,2^	57,2±17,2*	76,0±14,5#,&&&	78,9±16,1#,\$\$
ММП- 3	46,8±13,6	45,1±10,2	58,6±17,2	63,7±22,7*	94,6±17,1##,&&&	102,2±18,0###,\$\$\$
ММП- 8	20,1±6,1	18,6±5,5	25,0±8,6^	29,7±10,6*	37,5±6,7&&	38,7±6,9\$
ММП- 9	17,4±4,1	8,5±2,5**	11,2±2,8^	16,5±5,2	21,3±5,1&&&	13,6±2,9@
ММП- 12	36,6±7,7	40,6±12,5	45,0±17,9	52,8±17,7*	78,0±19,6#,&&	69,9±11,6\$\$

*M±SD, * - p<0,05; ** - p<0,01, *** - p<0,001 щодо контрольних значень; # - p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001 порівняно із тварини із ГЮ. && p<0,01, &&& - p<0,001 порівняно з контрольною групою+рана; \$ - p<0,05, \$\$ p<0,01, \$\$\$ - p<0,001 порівняно з контрольною групою+рана+меланін; @ - p<0,05 порівняно з групою ожиріння+рана; ^ - p<0,05 порівняно з контрольною групою+рана*

критичну роль у процесах загоєння ран, ангиогенезі, імунитеті, але також пов'язаний із метастазуванням [30, 31, 33]. Нами показано, що при ГЮ його концентрація практично не змінюється (p>0,05). При ГЮ і площинній рані, а також ГЮ та площинній рані, обробленій меланіном, його концентрація зростає в 2,5 та 1,2 рази (p<0,001 та p<0,05), відповідно, щодо контрольних значень.

ММП-12 – ензим, що відіграє найважливішу роль у руйнуванні компонентів позаклітинного матриксу та розвитку багатьох патологічних процесів [30-33]. Має потужну здатність розщеплювати еластин, а також колаген IV типу. Він секретується здебільшого макрофагами.

Показано, що у щурів контрольної групи із ГЮ концентрація ММП-12 зростає в 1,4 рази щодо контролю без ожиріння (p<0,05). При ГЮ і наявності площинної рани концентрація даної металопротеїнази зростає в 1,9 рази (p<0,01), а при індукованому ожирінні і наявності площинної рани, обробленою меланіном, концентрація даного фактора зростає в 1,5 рази щодо відповідних значень без ожиріння (p<0,001).

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 [34, 35]. Так, ТІМП-1 зв'язується здебільшого з колагеназами, але також меншою мірою здатен інгібувати й інші ММП. ТІМП-2 – специфічний інгібітор колагеназ (ММП-1, -8 та -13). Усі ТІМП реагують з ММП у стехіометричному відношенні 1:1. ТІМП-1 і ТІМП-2 також утворюють стабільні комплекси із прожелатиназами. Окрім ТІМП-1 і ТІМП-2, на сьогодні виявлено та описано ТІМП-3 і ТІМП-4 [34-36].

Показано, що концентрація усіх ТІМП при ГЮ зростає (рис. 1). Так, при ГЮ, ГЮ і площинній рані, а також ГЮ та площинній рані, обробленій меланіном, концентрація ТІМП зростає в 1,2 (p>0,05), 2,0 (p<0,01) та 1,6 (p<0,05) рази щодо контролю.

Таким чином, загоєння ран – складний процес, що

включає такі етапи, як міграція клітин, деградація екстрацелюлярного матриксу та реорганізація тканин. При реепітелізації ранової поверхні відбувається міграція кератиноцитів, видалення фібринового

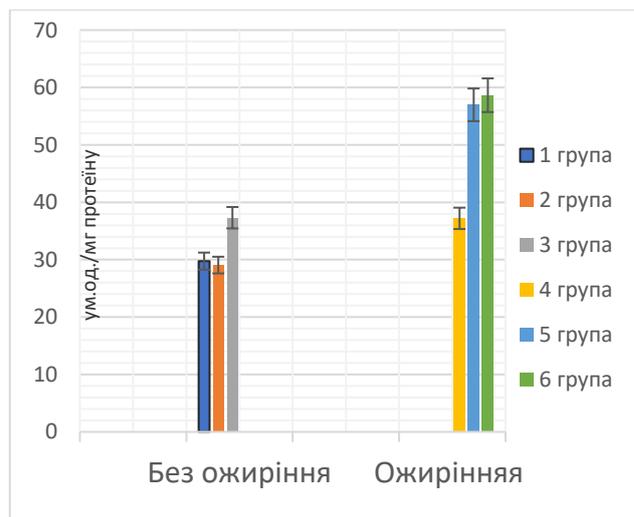


Рис. 1. Концентрація тканинного інгібітору металопротеїназ у гомогенаті шкіри щурів-самців з ожирінням (M±SD): 1 - інтактний контроль - група здорових щурів без моделювання ран; 2 - група щурів із моделюванням вирізаних площинних ран, які нічим не обробляли; 3 - група щурів із моделюванням вирізаних площинних рани, які щоденно обробляли меланіном; 4 - група контрольних щурів із ГЮ без моделювання рани; 5 - група тварин із ГЮ і моделюванням вирізаних площинних ран, які нічим не обробляли; 6 - група тварин з ГЮ та моделюванням вирізаних площинних рани, які щоденно обробляли меланіном

згустку, який закриває просвіт рани. Здатність епідермісу скорочуватись призводить до затягування рани [37].

Досліди із використанням клітинних культур показали, що в регуляції міграції кератиноцитів і скороченні епідермісу бере участь ціла низка ММП [37]. Інгібітори ММП гальмують процеси міграції

кератиноцитів і затримують загоєння ран [38]. У процесі загоєння ран, ММП функціонують синергічно з компонентами плазміногена/плазмінової системи. Відсутність плазміну також негативно впливає на процеси клітинної міграції. У процесі загоєння рани секретуються, активуються та функціонують різні типи ММП. Ці ензими локалізуються у відповідних зонах рани, а їх активація припадає на різні етапи процесу загоєння [39].

Судячи з літератури, предметом досліджень загоєння ран найчастіше стають рани після опіків, післяопераційні рани та рановий ексудат. Так, дослідження витяжок із пошкоджених тканин дозволили встановити, що пік активності, наприклад ММП-8, припадає на четверту добу захворювання та залишається сталим упродовж тижня [40]. Активність ММП-1 не виявлена упродовж кількох діб із моменту поранення. Рівень ММП-1 починає зростати приблизно через тиждень після активації ММП-8. Це, ймовірно, пов'язано з особливостями відповідного порядку синтезу зазначених металопротеїназ.

Після пошкодження тканини нейтрофіли починають інфільтруватись до рани у перші години і це триває впродовж усієї стадії запалення. Нейтрофіли продукують численні цитокіни, зокрема й деякі металопротеїнази, першою чергою ММП-8. Ця особливість може слугувати поясненням більш значної кількості ММП-8 у рані порівняно з кількістю ММП-1. У подальшому, на стадії проліферації, починає стрімко зростати рівень колагену III типу, необхідного для процесів ремоделювання і цим можна пояснити відносно низьку концентрацію ММП-1 упродовж першої доби.

ММП-1, що продукується фібробластами й ендотеліальними клітинами, здебільшого наявна в підготовчій стадії загоєння рани. Активності ММП-2 та ММП-9 (желатинази) залежать від наповнення рани клітинами запалення [41]. Як відомо, ММП-9 секретується нейтрофілами, тоді як ММП-2 є продуктом синтезу фібробластів. Показано, що активності ММП-2 і ММП-9 зберігають високими рівні навіть після закриття рани, що свідчить про

важливу їх роль, яку вони виконують у процесах ремоделювання матриксу. При дослідженні динаміки активності ММП у ранах слизової оболонки ротової порожнини, продемонстровано, що активність ММП-2 залишається сталою впродовж усього періоду загоєння, тоді як пік активності ММП-9 припадає на другу-четверту добу. Слід зазначити, що ММП-9 бере участь у таких важливих процесах при загоєнні ран, як відокремлення кератиноцитів від базальної мембрани та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, що призводить до більш активної міграції клітин [42].

На противагу цьому результату, отримані *in vitro* на культурі клітин ранової поверхні, вказують на те, що кератиноцити здатні до росту та міграції навіть за умов інгібування ММП-9 [43]. У цілому, процеси, що відбуваються в рані за участі різних ММП, потребують подальших, більш глибоких досліджень.

Висновки. 1. У шурів-самців із глутамат-індукованим ожирінням порушується процес загоєння повношарових вирізаних площинних ран. Гель карбополу з меланіном проявляє виражену дерматотропну дію, яка супроводжувалась достовірним зростанням металопротеїнів – ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9 та ММП-12, що засвідчує участь металопротеїназ як інтегральної складової системи загоєння ран шкіри.

2. При глутамат-індукованому ожирінні концентрація тканинного інгібітору металопротеїназ зростає щодо контрольних показників без ожиріння, однак, при цьому, гель карбополу з меланіном при ожирінні не впливає на концентрацію даного інгібітору.

Перспективи подальших досліджень. Здійснити подібні дослідження на шкірі самиць шурів і детальніше дослідити роль інших тканинних інгібіторів металопротеїназ у загоєнні ран.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів, зокрема фінансових, особистісних чи інших, що могли би вплинути на представлене дослідження і його результати.

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

References

1. Cotterell A, Griffin M, Downer MA, Parker JB, Wan D, Longaker MT. Understanding wound healing in obesity. *World J Exp Med.* 2024;14(1):86898. DOI: 10.5493/wjem.v14.i1.86898.
2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019;92:6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
3. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2087-102. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.052.
4. Li H, Shi Z, Chen X, Wang J, Ding J, Geng S, et al. Relationship between obesity indicators and hypertension-diabetes comorbidity in an elderly population: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):789. DOI: 10.1186/s12877-023-04510-z.
5. Alma A, Marconi GD, Rossi E, Magnoni C, Paganelli A. Obesity and Wound Healing: Focus on Mesenchymal Stem Cells. *Life (Basel).* 2023;13(3):717. DOI: 10.3390/life13030717.
6. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1219-22. DOI: 10.1172/JCI32169.
7. Wilson JA, Clark JJ. Obesity: impediment to wound healing. *Crit Care Nurs Q.* 2003;26(2):119-32. DOI: 10.1097/00002727-200304000-00006.
8. Pierpont YN, Dinh TP, Salas RE, Johnson EL, Wright TG, Robson MC, et al. Obesity and surgical wound healing: a current review. *ISRN Obes.* 2014;2014:638936. DOI: 10.1155/2014/638936.
9. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):26-34. DOI: 10.1016/j.mam.2011.10.011.
10. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453(7193):314-21. DOI:

Оригінальні дослідження

10.1038/nature07039.

11. Melnyk O, Vorobets D, Chaplyk V, Vorobets M, Fafula R, Besedina A, et al. Profile of antibiotic resistance of the main infectious contaminants on the wound surface of wounded men in the Russian-Ukrainian war. *Wiad Lek.* 2025;78(2):295-302. DOI: 10.36740/WLek/197142.

12. Díaz-García D, Filipová A, Garza-Veloz I, Martinez-Fierro ML. A beginner's introduction to skin stem cells and wound healing. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11030. DOI: 10.3390/ijms222011030.

13. Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Front Immunol.* 2024;15:1395479. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1395479.

14. Chou WC, Takeo M, Rabbani P, Hu H, Lee W, Chung YR, et al. Direct migration of follicular melanocyte stem cells to the epidermis after wounding or UVB irradiation is dependent on Mc1r signaling. *Nat Med.* 2013;19(7):924-9. DOI: 10.1038/nm.3194.

15. Leclère FM. 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.* 2017;41:472-73. DOI: 10.1007/s00266-016-0765-z.

16. Boyce ST, Lalley AL. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burn Trauma.* 2018;6:4. DOI: 10.1186/s41038-017-0103-y.

17. Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nusgart M, et al. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds. *Value Heal.* 2018;21(1):27-32. DOI: 10.1016/j.jval.2017.07.007.

18. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562-573. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.

19. Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.* 2021;288(24):7162-82. DOI: 10.1111/febs.15701.

20. Noro J, Vilaça-Faria H, Reis RL, Pirraco RP. Extracellular matrix-derived materials for tissue engineering and regenerative medicine: A journey from isolation to characterization and application. *Bioact Mater.* 2024;34:494-519. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.01.004.

21. Wang Z, Wang Y, Bradbury N, Bravo CG, Schnabi B, Di Nardo A. Skin wound closure delay in metabolic syndrome correlates with SCF deficiency in keratinocytes. *Sci Rep.* 2020;10(1):21732. DOI: 10.1038/s41598-020-78244-y.

22. Solano F. 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.

23. Taburets OV, Morgaienko OO, Kondratyuk TO, Beregova TV, Ostapchenko LI. The Effect of "Melanin-Gel" on the Wound Healing. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS).* 2016;7(3):2031-38.

24. Diaz DFZ, Busch L, Kroger M, Klein AL, Lohan SB, Vierkotten L, et al. Significance of melanin distribution in the epidermis for the protective effect against UV light. *Scientific Reports.* 2024;14:3488. DOI: 10.1038/s41598-024-53941-0.

25. Mucha M, Skrzydlewska E, Gegotek A. Natural protection against oxidative stress in human skin melanocytes. *Commun Biol.* 2025;8:1283. DOI: 10.1038/s42003-025-08725-1.

26. Çolak R. İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2007;3:10-7.

27. Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968;40(4):527-28. DOI: 10.1677/joe.0.0400527.

28. Crowther JR. *The ELISA Guidebook.* Totowa, New Jersey: Humana Press; 2001. 436 p.

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

30. Sekhon BS. Matrix metalloproteinases – an overview. *Research and Reports in Biology.* 2010;2010:1-20. DOI: 10.2147/RRB.S120434.

31. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, Chopra S, Young D, Gill S, et al. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2022;74(3):714-68. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000349.

32. Hey S, Linder S. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci.* 2024;137(2):jcs261898. DOI: 10.1242/jcs.261898.

33. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827-39. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.

34. Li K, Tay FR, Yiu CKY. The past, present and future perspectives of matrix metalloproteinase inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2020;207:107465. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107465.

35. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells.* 2020;9(5):1313. DOI: 10.3390/cells9051313.

36. Tandara AA, Mustoe TA. MMP- And TIMP-Secretion by Human Cutaneous Keratinocytes and Fibroblasts – Impact of Coculture and Hydration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;64(1):108-16. DOI: 10.1016/j.bjps.2010.03.051.

37. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1803(1):55-71. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003.

38. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(4):225-34. DOI: 10.1089/wound.2014.0581.

39. Widgerow AD. Chronic wound fluid-thinking outside the box. *Wound Repair Regen.* 2011;19(3):287-91. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00683.x.

40. Sabino F, dem Keller U. Matrix metalloproteinases in impaired wound healing. *Metalloproteinases In Medicine.* 2015;2:1-8. <https://doi.org/10.2147/MNM.S68420>

41. Grillon C, Matejuk A, Nadim M, Lamerant-Fayel N, Kieda C. News on microenvironmental physioxia to revisit skin cells targeting approaches. *Exp Dermatol.* 2012;21(10):723-28. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01551.x.

42. Levin M, Udi Y, Solomonov I, Sagi I. Next generation matrix metalloproteinase inhibitors – Novel strategies bring new prospects. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(11):1927-39. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.009.

Відомості про авторів

Грицевич Н.Р. – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургічних дисциплін і невідкладних станів Львівської медичної академії імені Андрея Крупинського, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9627-2099>.

Нікітіна Н.С. – д-р філософії, асистент кафедри біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4209-5741>.

Степанова Л.І. – канд.біол.наук, старший дослідник кафедри біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8833-9409>.

Верещака В.В. – д-р мед. наук, доцент кафедри біомедицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0978-8028>.

Information about the authors

Hrytsevych N. R. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Surgical Disciplines and Emergencies, Andrey Krupynsky Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9627-2099>.

Nikitina N. S. – PhD, Assistant Professor at the Department of Biochemistry, Educational Science Center “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4209-5741>.

Stepanova L.I. – Ph.D., Senior Researcher at the Department of Biochemistry, Educational Science Center “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8833-9409>.

Vereshchaka V. V. – MD, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Biomedicine, Educational Science Center “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0978-8028>.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 10.02.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 24.02.2026 р.
Дата публікації: 19.03.2026 р.*