

Вміст факторів росту та фактора 1 α , індукованого гіпоксією, в рановому ложі шкіри щурів із метаболічним синдромом

Н.Р. Грицевич¹, Н.С. Нікітіна², Л.І. Степанова², О.М. Савчук², В.В. Верещака²

¹Вищий навчальний комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівська медична академія імені Андрея Крупинського»;

²Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; e-mail: vvv090675@gmail.com

Незначні травми у здорових людей зазвичай добре заживають, але більші рани або наявність різних фізіологічних (вік) або патологічних станів (метаболічний синдром, ожиріння, діабет і рак) можуть перешкоджати цьому процесу. Метою нашої роботи було визначення в рановому ложі щурів із метаболічним синдромом факторів, що можуть впливати на тривалість загоєння, а саме факторів росту ендотелію та нервів (VEGF, NGF відповідно) та фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1 α). Експерименти проведено на 80 білих нелінійних лабораторних щурах віком 4 міс, яких після народження розділили на 2 групи по 40 осіб у кожній (20 самців і 20 самиць). Щурам I групи на 2, 4, 6, 8 і 10-ту добу після народження підшкірно вводили фізіологічний розчин у дозі 8 мкг/мл. Щурам II групи в ці самі терміни робили ін'єкцію розчину глютамаму натрію в дозі 4,0 мг/кг. У віці 4 міс тваринам обох груп моделювали різані рани. Контролем були інтактні щури. Матеріалом для біохімічних досліджень слугувала шкіра в ділянках, де було ранове ложе. У щурів контрольної групи вирізали шкіру в тих самих місцях, як і у тварин дослідних груп. Шкіру гомогенізували та імуноферментним методом визначали в ній вміст VEGF, NGF і HIF-1 α . У неоперованих щурів-самців із метаболічним синдромом у шкірі зростали ці показники порівняно зі значеннями контрольних тварин без синдрому. У неоперованих самиць із метаболічним синдромом вміст VEGF зменшувався при одночасному зростанні вмісту NGF та HIF-1 α . У рановому ложі тварин із метаболічним синдромом після закриття ранової поверхні вміст VEGF і HIF-1 α зростає, а вміст NGF залишається без змін щодо значень у неоперованих щурів. Одержані результати свідчать про залучення факторів росту VEGF і NGF та HIF-1 α у подовження тривалості гоєння різаних ран у щурів із метаболічним синдромом та можуть бути залученими у механізми розвитку деяких післяопераційних ускладнень. Ключові слова: різані рани; шкіра; метаболічний синдром; фактори росту; фактор 1 α , індукований гіпоксією.

ВСТУП

Після появи ранового процесу загоєння потребує активації і координації комплексу внутрішньо- і міжклітинних шляхів [1]. Хоча незначні травми у здорових людей зазвичай добре заживають, більші рани або наявність різних фізіологічних або хворобливих станів (тобто вік, ожиріння, діабет і рак) можуть перешкоджати загоєнню [2, 3]. Запізніле закриття рани є серйозною медичною проблемою, яка знижує якість життя пацієнтів [4].

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2023

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023

ISSN 2522-9028 Фізіол. журн., 2023, Т. 69, № 6

Неповне розуміння клітино-молекулярних механізмів загоєння ран призвело до відсутності ефективних методів лікування ран, які не загоюються. Існує недостатня кількість препаратів для прискорення цього процесу і зменшення утворення рубців [5].

Найчастіше одним із факторів, що сприяє хронізації ранового процесу та розвитку ускладнень є ожиріння [2, 3], яке ще у 1997 р. Всесвітня організація охорони здоров'я визнала глобальною епідемією [6]. З того часу

поширеність ожиріння лише зросла [7] але паралельно збільшувався рівень захворюваності на метаболічний синдром, одним із ключових компонентів якого є ожиріння [8]. За даними літератури, поширеність метаболічного синдрому в середньому становить 24%, а у людей старших за 60 років – 40% [9]. Проблема вивчення впливу метаболічного синдрому на гоєння ранового процесу набуло особливої уваги в зв'язку з війною, яку веде росія проти України.

Досліджуючи причини післяопераційних ускладнень процесу гоєння ранової поверхні, нами раніше було встановлено, що у 3-місячних щурів після повної реепітелізації ранового ложа вміст у ньому фактора росту ендотелію судин (VEGF), фактора росту нервів (NGF) та фактора, індукованого гіпоксією 1α (HIF- 1α) були більшими порівняно зі значеннями в інтактних щурів [10]. Також нами було показано, що вміст цих факторів залежав від віку і суттєво зростав у 12-місячних щурів. Ми дійшли висновку, що однією із причин післяопераційних ускладнень процесу гоєння ран є зміни у вмісті VEGF, NGF і HIF- 1α у рановому ложі. Враховуючи рівень поширеності метаболічного синдрому, важливо проаналізувати роль указаних факторів у процесі гоєння та можливих ускладненнях реепітелізації. У пошуковій базі PubMed нами виявлено за ключовими словами «метаболічний синдром і VEGF у шкірі і гоєння ран» 0 праць, за ключовими словами «метаболічний синдром і NGF у шкірі і гоєння ран» – 2 праці, за ключовими словами «метаболічний синдром і HIF- 1α в шкірі і гоєння ран» – 3 праці. Це мізерна кількість статей. Наприклад, за пошуковими словами «метаболічний синдром» у PubMed нині налічується 106885 праць. Знайдена література не дає можливості залучити її до вирішення поставленої проблеми, оскільки вони мало пов'язані з процесами гоєння та їх ускладненнями. Коли ми розширюємо пошук і забираємо слова гоєння ран або в шкірі, мало що змінюється. Це свідчить про актуальність запланованих досліджень.

Метою роботи було визначити вміст факторів росту та фактора 1α , індукованого гіпоксією, в рановому ложі шкіри щурів із метаболічним синдромом.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено відповідно до рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), правил Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE), а також рекомендацій «Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006). Прилади, що використовувалися під час наукових досліджень, підлягали щорічному метрологічному контролю.

Експерименти проведено на 80 білих нелінійних лабораторних щурах віком 4 міс, яких після народження розділили на 2 групи по 40 осіб у кожній (20 самців і 20 самиць). Щурам I групи на 2, 4, 6, 8 і 10-ту добу після народження підшкірно вводили фізіологічний розчин в дозі 8 мг/мл. Щурам II групи в ці самі терміни робили ін'єкцію розчину глутамату натрію в дозі 4,0 мг/кг [11]. У віці 4 міс тваринам обох груп моделювали різані рани (по 10 самців і 10 самиць). Контролем були інтактні щури у кожній із груп.

У день повного загоєння ранової поверхні тварин зважували і вимірювали назоанальну довжину. Далі їх декапітували під ефірним наркозом. За допомогою глюкометра On Call Extra (США) в крові визначали концентрацію глюкози. Стандартним методом (упродовж години інкубували при 38°C, а потім центрифугували 15 хв при 1000g) отримували сироватку крові та досліджували в ній концентрацію інсуліну, вміст холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та основи одержаних значень розраховували концентрацію ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Концент-

рацію загального холестерину, тригліцеридів та ЛПВЩ у сироватці крові вимірювали спектрофотометричним методом за допомогою біохімічного аналізатора MicroLab 300 з використанням стандартних наборів для їх визначення виробництва «PLIVA-Lachema Diagnostika» (Чехія). Вміст інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою набору Rat/Mouse Insulin для імуноферментного аналізу («Linco Research», США). Обчислювали індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) [12].

Усіх щурів перевіряли на наявність ожиріння за допомогою індексу Лі, якщо він виявлявся меншим або дорівнював 0,30, ожиріння було відсутнім, якщо більшим – констатували ожиріння [13]. Далі виділяли вісцеральний жир та зважували його. У тварин дослідних груп вирізали шкіру в ділянках бувшого ранового ложа, у щурів контрольних груп – у тих самих місцях. Шкіру гомогенізували та імуноферментним методом визначали вміст факторів росту VEGF, NGF та HIF-1 α . Дослідження були проведені в трьох повторях, оскільки одночасно залучити до експериментів втричі більше тварин не було технічної можливості.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета програм Statistica 8. Для перевірки розподілу результатів у вибірках на нормальність був застосо-

ваний тест W критерій Шапіро–Уїлка. Аналіз одержаних результатів показав, що вони нормально розподілені, тому для оцінки рівності дисперсій був застосований критерій Левана, а для перевірки на достовірність – критерій t Стьюдента для незалежних вибірок. Розраховували середнє значення (M) і стандартне квадратичне відхилення (SD). Значущими вважали відмінності при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ-

У результаті проведених досліджень встановлено, що у самців і самиць віком 16 тиж, яким у ранньому неонатальному періоді вводили глутамат натрію, маса тіла була більшою порівняно з контролем (на 59,8 і 49,6% відповідно, $P < 0,001$; табл. 1). При цьому маса вісцерального жиру збільшилась на 345,9 і 559,6% відповідно ($P < 0,001$). Ми зробили висновок про розвиток як загального, так і вісцерального глутаматіндукованого ожиріння (ГІО), що було підтверджено визначенням індексу Лі, який у самців сягав $0,36 \pm 0,02$, а у самиць – $0,31 \pm 0,01$. При цьому назоанальна довжина у них була достовірно меншою порівняно з контролем внаслідок зменшення секретії гормону росту [14, 15]. Слід відмітити, що в інших повторях розвивалося лише вісцеральне ожиріння, значення показників біохімічних досліджень збігалися.

Таблиця 1. Антропометричні показники у щурів із глутаматіндукованим ожирінням (M \pm SD)

Антропометричні показники	Контроль	Введення глутамату натрію
Маса самців, г	290,60 \pm 13,10	464,40 \pm 20,10***
Маса самиць, г	250,20 \pm 5,26	374,40 \pm 10,03***
Назоанальна довжина, см		
самців	24,80 \pm 0,79	19,3 \pm 1,4*
самиць	23,50 \pm 1,48	22,86 \pm 0,78
індекс Лі		
самців	0,26 \pm 0,01	0,36 \pm 0,02***
самиць	0,26 \pm 0,02	0,31 \pm 0,01
Маса вісцерального жиру, г		
самців	3,86 \pm 0,20	17,21 \pm 1,50***
самиць	2,82 \pm 0,41	18,60 \pm 1,52***

Примітка: тут і в табл. 2–4 * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$ порівняно з контролем.

Другим показником розвитку метаболічного синдрому є наявність інсулінорезистентності, яка визначається за індексом НОМА-IR. Для цього ми дослідили концентрацію глюкози та інсуліну. У щурів із ГЮ концентрація глюкози в крові зростала: у самців на 36,9% ($P < 0,05$), а у самиць – на 35,0% ($P < 0,05$; табл. 2).

Концентрація інсуліну у щурів із ГЮ була суттєво більшою порівняно зі значеннями контрольних щурів аналогічного віку: у самців вона вірогідно зросла на 183,6%, а у самиць – на 167,7%. Індекс НОМА-IR збільшувався у самців і самиць із ГЮ на 313,3 і на 259,0% відповідно ($P < 0,001$), що свідчить про розвиток інсулінорезистентності.

У щурів самців із ГЮ були зареєстровані зміни в ліпідному обміні (табл. 3). Концентрація тригліцеридів і загального холестерину зростали на 129,2 та 48,4% відповідно ($P < 0,001$), а концентрація ЛПНЩ і ЛПДНЩ – на 65,5 та 147,2% ($P < 0,001$). Концентрація ЛПВЩ зменшувалася на 35,0% ($P < 0,05$). Аналогічні зміни відбувались у самиць із ГЮ. Порівняно з контролем концентрація тригліцеридів і загального холестерину у них вірогідно збільшилася на 118,8 та 61,8% відповідно. На тлі зменшення концентрації ЛПВЩ на 35,0% ($P < 0,05$) концентрація ЛПНЩ і ЛПДНЩ зростала на 65,5% ($P < 0,01$) та 147,2% ($P < 0,001$) відповідно.

Одержані результати узгоджуються з даними літератури, за якими ГЮ у щурів супроводжується дисліппротеїнемією та гі-

пертригліцеридемією, що разом із виявленим вісцеральним ожирінням і інсулінорезистентністю є ознаками метаболічного синдрому. Це дає змогу стверджувати, що ми працюємо із щурами з метаболічним синдромом.

Надалі ми досліджували можливі причини післяопераційних ускладнень процесу гоєння ранової поверхні. Вище наголошувалося, що зміни у вмісті VEGF, NGF і HIF-1 α у рановому ложі можуть бути спричинені післяопераційними ускладненнями. Слід відмітити, що повне загоєння різаних ран на передній черевній стінці у щурів без метаболічного синдрому відбувалося на $13,0 \pm 1,0$ день, а у щурів з метаболічним синдромом ця тривалість зростала на 30,8% ($P < 0,05$). Встановлено, що у самців без метаболічного синдрому вміст VEGF і HIF-1 α у рановому ложі після закриття ранової поверхні вірогідно збільшувався на 69,4 та 10,1% відповідно (табл. 4).

Відомо, що ангиогенез посилюється у відповідь на пошкодження тканини, тому одержані результати узгоджуються з даними літератури щодо зростання вмісту VEGF у шкірі після закриття ранової поверхні [16]. При цьому вміст NGF не зазнавав суттєвих змін. У самців із метаболічним синдромом у неоперованій ділянці шкіри порівняно з контролем підвищувався вміст VEGF, NGF, HIF-1 α на 35,4, 13,1 та на 40,3% відповідно ($P < 0,05$). Після закриття ранової поверхні у самців із метаболічним синдромом вміст VEGF та HIF-1 α був більшим на 13,0 і 13,7%

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну із глутаматіндукованим ожирінням ($M \pm SD$)

Показники	Контрольна група	Введення глутамату натрію
Концентрація глюкози, ммоль/л		
самці	4,53 \pm 0,40	6,20 \pm 0,84*
самиці	4,68 \pm 0,35	6,32 \pm 0,56*
Концентрація інсуліну, мк.од/мл		
самці	3,71 \pm 0,36	10,52 \pm 1,98***
самиці	2,91 \pm 1,08	7,79 \pm 1,90***
НОМА-IR		
самці	0,75 \pm 0,27	3,10 \pm 0,82***
самиці	0,61 \pm 0,18	2,19 \pm 0,94***

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну (ммоль/л) у щурів із глютаматіндукованим ожирінням (M ± SD)

Показники	Контроль	Глутаматіндуковане ожиріння
Тригліцериди		
самці	1,30 ± 0,18	2,98 ± 0,18***
самиці	1,44 ± 0,22	3,15 ± 0,36***
Загальний холестерин		
самці	4,88 ± 0,35	7,24 ± 0,36***
самиці	4,56 ± 0,42	7,38 ± 0,52**
Ліпопротеїди дуже низької щільності		
самці	0,72 ± 0,16	1,78 ± 0,22***
самиці	0,66 ± 0,12	1,90 ± 0,17***
Ліпопротеїди високої щільності		
самці	1,83 ± 0,24	1,19 ± 0,18**
самиці	1,94 ± 0,28	1,08 ± 0,20*
Ліпопротеїди низької щільності		
самці	2,75 ± 0,32	4,55 ± 0,30***
самиці	2,66 ± 0,35	4,86 ± 0,37***

($P < 0,05$) відповідно щодо значень у неоперованих самців із метаболічним синдромом. При цьому вміст NGF не зазнавав достовірних змін. У оперованих самиць без метаболічного синдрому вміст VEGF, NGF та HIF-1 α в рановому ложі зростав на 35,4, 24,6 та 9,7% відповідно ($P < 0,05$).

Порівняно з інтактним контролем, у самиць із метаболічним синдромом вміст VEGF у неоперованій ділянці шкіри зменшувався на 25,1% ($P < 0,05$) при одночасному зростанні вмісту NGF та HIF-1 α на 28,7 та 36,0% відповідно ($P < 0,05$). Залишається відкритим питання про зменшення вмісту VEGF у шкірі

неоперованих самиць із метаболічним синдромом. Єдине, що ми можемо припустити – це пригнічення процесу ангиогенезу так потрібного для процесу гоєння ранової поверхні.

У самиць із метаболічним синдромом вміст VEGF та HIF-1 α у рановому ложі після закриття ранової поверхні був більшим на 51,3 і 16,3% ($P < 0,05$) відповідно, ніж у неоперованих самиць із метаболічним синдромом. При цьому вміст NGF достовірно не змінювався.

Відомо, що гіпоксія стимулює фіброз тканин активацією HIF-1 α [17]. В умовах гіпоксії

Таблиця 4. Вміст (ум.од./мг білка) факторів росту та фактора, індукованого гіпоксією-1 α , у рановому ложі після закриття ранової поверхні у щурів із метаболічним синдромом (M ± SD)

Показники	Контроль	Закриття ранової поверхні	Метаболічний синдром	Метаболічний синдром після закриття ранової поверхні
Самці				
VEGF	81,7 ± 1,7	138,4 ± 9,0**	110,6 ± 9,3*	125,0 ± 7,0#
NGF	118,2 ± 7,1	120,1 ± 5,6	98,0 ± 6,3*	129,4 ± 8,2
HIF-1 α	89,0 ± 5,8	98,0 ± 6,3*	124,9 ± 8,8*	142,0 ± 7,0#
Самиці				
VEGF	108,3 ± 7,4	146,6 ± 8,0**	81,1 ± 8,3*	122,7 ± 9,1##
NGF	99,5 ± 5,6	124,0 ± 6,8*	128,1 ± 5,9*	126,5 ± 12,6
HIF-1 α	84,8 ± 2,4	93,0 ± 6,1*	115,3 ± 8,7*	134,2 ± 11,9#

* $P < 0,001$ порівняно з контролем; # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$ порівняно з неоперованими щурами з метаболічним синдромом.

більшість еукаріотних клітин можуть змінити свою первинну метаболічну стратегію з переважно мітохондріального дихання на посилений гліколіз для підтримки вмісту АТФ. Це індуковане гіпоксією перепрограмування метаболізму є ключовим для енергетичних потреб клітин під час гострого гіпоксичного стресу. На рівні транскрипції метаболічний перемикач може регулюватися декількома шляхами, включаючи HIF- 1α , який індукує підвищену експресію гліколітичних ферментів [18]. Таким чином, можна стверджувати про наявність гіпоксичного стану в рановому ложі після повного закриття ранової поверхні у щурів обох статей з і без метаболічного синдрому. Що стосується зростання вмісту HIF- 1α в шкірі неоперованих тварин з метаболічним синдромом, нам слід вказати на встановлені факти про те, що гіпоксія та запалення часто є супутніми ознаками тканинного мікрооточення при широкому спектрі запальних захворювань [19]. Метаболічний синдром, як і ожиріння – системне запалення, котре характеризується зростанням вмісту прозапальних цитокінів у тканинах та плазмі крові, серед яких фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) і інтерлейкін- 1β (ІЛ- 1β) роблять внесок у регуляцію HIF-залежного сигналіngu в місцях запалення [19, 20].

Незважаючи на зростання кількості доказів про залучення NGF та його рецепторів до регуляції процесу загоєння ран [21–23], ми не бачили зростання його вмісту у щурів-самців без метаболічного синдрому в рановому ложі після закриття ранової поверхні. Очевидно, збільшений вміст VEGF і HIF- 1α та, можливо інших факторів росту, цитокінів та хемокінів у ділянці ранової поверхні забезпечувало нормальний перебіг реепітелізації.

У неоперованих самців із метаболічним синдромом вміст NGF у шкірі був більшим на 13,1% ($P < 0,05$) порівняно з інтактним контролем. Зростання було незначним, але і тварини були без ушкодження шкіри. У самців із метаболічним синдромом після закриття ранової поверхні цей показник у

рановому ложі був таким самим як і у неоперованих самців із метаболічним синдромом. У самиць без метаболічного синдрому в рановому ложі після закриття ранової поверхні навпаки вміст NGF збільшувався на 24,6% ($P < 0,05$), що узгоджується з даними літератури, за якими у мишей з вирізаними площинними ранами значно підвищується рівень експресії NGF у сироватці крові та ушкоджених тканинах шкіри мишей [24].

Як і у самців, у самиць із метаболічним синдромом вміст NGF у неушкодженій шкірі підвищувався на 28,7% ($P < 0,05$) порівняно з інтактним контролем. Виникає запитання, з чим це пов'язано? Адже шкіра була неушкодженою. У фізіологічних умовах NGF стійко експресується в тканинах шкіри різними типами клітин, включаючи кератиноцити, фібробласти та тучні клітини, що є важливим для підтримки гомеостазу шкіри [25]. Раніше нами було показано, що у жінок із метаболічним синдромом змінюється функціональний стан шкіри [26], що і може бути причиною надмірної експресії NGF у шкірі щурів із метаболічним синдромом. У самиць із метаболічним синдромом після закриття ранової поверхні вміст NGF у рановому ложі був таким самим як у неоперованих самиць із метаболічним синдромом. Відсутність змін у вмісті NGF у рановому ложі у самиць і самців може бути однією із причин подовження тривалості загоєння ран у щурів із метаболічним синдромом.

ВИСНОВКИ

1. У 4-місячних щурів (самців і самиць) після введення глутамату натрію в ранньому неонатальному періоді розвивалось ожиріння, в тому числі і вісцеральне, також виявлено дисліпопротеїнемію та гіпертригліцеридемію та розвиток інсулінорезистентності, що є ознаками метаболічного синдрому. Одержані результати підтверджують адекватний вибір моделі метаболічного синдрому у щурів.

2. У неоперованих щурів самців із глу-

таматіндукованим метаболічним синдромом у шкірі зростає вміст VEGF, NGF і HIF-1 α порівняно зі значеннями у контрольних тварин без метаболічного синдрому. У неоперованих самиць із метаболічним синдромом вміст VEGF зменшувався при одночасному зростанні вмісту NGF та HIF-1 α .

3. Порівняно з неоперованими щурами з метаболічним синдромом (самцями і самицями) у рановому ложі тварин із метаболічним синдромом після закриття ранової поверхні вміст VEGF і HIF-1 α зростає, а вміст NGF залишався без змін.

4. Одержані результати свідчать про залучення факторів росту VEGF і NGF та HIF-1 α у подовження тривалості гоєння різаних ран у щурів із метаболічним синдромом та можуть бути залученими у механізми розвитку деяких післяопераційних ускладнень.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

N.R. Hrytsevych¹, N.S. Nikitina², L.I. Stepanova², O.M. Savchuk², V.V. Vereshchaka²

CONTENT OF GROWTH FACTORS AND HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1A IN THE WOUND BED OF THE SKIN OF RATS WITH METABOLIC SYNDROME

¹Higher Educational Communal Institution of Lviv Regional Council "Andrey Krupynsky Lviv Medical Academy", Lviv; ²Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv; e-mail: vvv090675@gmail.com

Minor injuries in healthy people usually heal well, but larger wounds or the presence of various physiological (age) or pathological conditions (metabolic syndrome, obesity, diabetes, and cancer) can impede this process. The aim of our work was to determine the factors that may influence the duration of healing (growth factors and hypoxia-induced factor 1 α) in the wound bed of rats with metabolic syndrome. The experiments were conducted on 80 white non-linear laboratory rats, aged 4-5 months, which were divided after birth into 2 groups

of 40 animals each (20 males and 20 females). Group I rats were subcutaneously injected with saline at a dose of 8 μ g/ml on days 2, 4, 6, 8, and 10 after birth. Group II rats were administered a sodium glutamate solution at a dose of 4.0 mg/kg at the same time. At the age of 4 months, animals of both subgroups were modeled with incised wounds. The control animals were rats in each of the groups in which wounds were not modeled. The material for biochemical studies was the skin in the areas of the former wound bed. Rats in the control group had their skin excised at the same sites as those in the experimental groups. The skin was homogenized and the content of growth factors of endothelial and nerve cells (VEGF, NGF, respectively) and hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) was determined by immuno-enzymatic method. In unoperated male rats with metabolic syndrome, the skin content of VEGF, NGF, and HIF-1 α increased compared to control animals without the syndrome. In unoperated females with metabolic syndrome, VEGF levels decreased with a simultaneous increase in NGF and HIF-1 α . In the wound bed of animals with metabolic syndrome, after the closure of the wound surface, the content of VEGF and HIF-1 α increased, and the content of NGF remained unchanged compared with the values in unoperated rats. The results obtained indicate the involvement of growth factors VEGF and NGF and HIF-1 α in prolonging the duration of healing of incised wounds in rats with metabolic syndrome. At the same time, these growth factors and HIF-1 α may be involved in the mechanisms of development of some postoperative complications.

Key words: cut wounds; skin; metabolic syndrome; growth factors; hypoxia-inducible factor 1 α .

REFERENCES

1. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453:314-21.
2. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014;6:265-6.
3. 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 Dec;10:21732.
4. Margolis DJ, et al. Economic burden of diabetic foot ulcers and amputations. Preprint at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65152> (2011).
5. Richmond NA, et al. US-National Institutes of Health-funded research for cutaneous wounds in 2012. *Wound Repair Regen*. 2013;21:789-92.
6. Kalmykova YuS. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in young people: current state of the problem. *Rehabilit Recreat*. 2023;14:49-55.
7. World Health Organisation Obesity and Overweight. [(accessed on 10 November 2022)]. Available online:
8. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
9. Byilovol OM, Kovalyova OM, Popova SS, Tveretyinov

- OB. Obesity in practice of cardiologist and endocrinologist. Ternopol: TDMU. 2009.
10. Mankovsky BN. Metabolic syndrome: prevalence, diagnosis, principles of therapy. Art Jubilat. 2015;9:30-7.
 11. Hrytsevych NR, Vereschaka VV, Stepanova LI, Nikitina NS, Beregova TV. Content of growth factors and hypoxia-inducible factor 1- α in the skin of rats of different age after wound healing. Fiziol Zh. 2021; 67(6):40-5. [Ukrainian].
 12. Sanabria ER, Pereira MF, Dolnikoff MS, Andrade IS, Ferreira AT, Cavalheiro EA, Fernandes MJ. Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. Brain Res Bull 2002, 59:47-51.
 13. Vogeser M, Konig D, Frey I, Predel HG, Parhofer KG, Berg A. Fasting serum insulin and the homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) in the monitoring of lifestyle interventions in obese persons. Clin Biochem 2007, 40:964-8.
 14. Bernardis LL, Patterson BD: Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. J Endocrinol 1968, 40:527-8.
 15. Alves PL, Abdalla FMF, Alpointi RF, Silveira PF. Anti-obesogenic and hypolipidemic effects of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist derived from the saliva of the Gila monster. Toxicology. 2017 Sept 1:135:1-11.
 16. Savcheniuk O, Kobyliak N, Kondro M, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T. Short-term periodic consumption of multiprobiotic from childhood improves insulin sensitivity, prevents development of non-alcoholic fatty liver disease and adiposity in adult rats with glutamate-induced obesity. BMC Complement Altern Med. 2014 Jul 16:14:247.
 17. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. J Cell. Biochem. 2022 Dec;123(12):1938-65.
 18. Kim J, Kim B, Kim SM, Yang CE, Song SY, Lee WJ, Lee JH. Hypoxia-induced epithelial-to-mesenchymal transition mediates fibroblast abnormalities via ERK activation in cutaneous wound healing. Int J Mol Sci. 2019 May; 20(10):2546.
 19. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. J Physiol. 2021 Jan;559(1):27-37.
 20. Malkod MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines. Cells. 2021 Sep 7;10(9):2340.
 21. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen A, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabet Res Clin Pract. 2014 Aug;105(2):141-50.
 22. Gostynska N, Pannella M, Rocco ML, Giardino L, Aloe L, Calza L. The pleiotropic molecule NGF regulates the in vitro properties of fibroblasts, keratinocytes, and endothelial cells: Implications for wound healing. Am J Physiol Cell Physiol. 2020;318:C360-71.
 23. Chen JC, Lin BB, Hu HW, Lin C, Jin WY, Zhang FB, Zhu YA, Lu CJ, Wei XJ, Chen RJ. NGF accelerates cutaneous wound healing by promoting the migration of dermal fibroblasts via the PI3K/Akt-Rac1-JNK and ERK pathways. Biomed Res Int. 2014;2014(547187).
 24. Ishikawa S, Takeda A, Akimoto M, Kounoike N, Uchinuma E, Uezono Y. Effects of neuropeptides and their local administration to cutaneous wounds in sensory-impaired areas. J Plast Surg Hand Surg. 2014;48:143-7.
 25. Matsuda H, Koyama H, Sato H, Sawada J, Itakura A, Tanaka A, Matsumoto M, Konno K, Ushio H, Matsuda K. Role of nerve growth factor in cutaneous wound healing: Accelerating effects in normal and healing-impaired diabetic mice. J Exp Med. 1998;187:297-306.
 26. Marconi A, Terracina M, Fila C, Franchi J, Bonté F, Romagnoli G, Maurelli R, Failla CM, Dumas M, Pincelli C. Expression and function of neurotrophins and their receptors in cultured human keratinocytes. J Invest Dermatol. 2003;121:1515-21.
 27. Hrytsevych NR, Vereschaka VV. Functional state of skin in women with metabolic syndrome. Exp Clin Physiol Med. 2023. [in press].

*Матеріал надійшов
до редакції 12.09.2023*