

4. Генетичні особливості процесів загоєння ран шкіри у трансгенних мишей лінії *FVB K14sIGF1* зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом

Анна Бугера

Національний університет харчових технологій

Вступ: При діабетичній патології існує проблема загоєння ран. Процес відновлення тканини шкіри складається з кількох стадій (запалення, проліферації та дозрівання). У цьому задіяні клітини різних підтипів: тромбоцити, нейтрофіли, макрофаги, кератиноцити, фібробласти, ендотеліальні і нервові клітини, лімфоцити і т.д. Участь окремих популяцій клітин та роль різних гормонів, факторів росту, що приймають участь у цьому процесі, викликають великий інтерес [1]. Мета роботи – вивчити на моделі стрептозотоцин-індукованого діабету у *K14sIGF1* трансгенних мишей лінії *FVB* (тварини з гіперекспресією гена *IGF-1* в кератиноцитах) швидкість загоєння ран шкіри та рівні експресії мРНК прозапальних цитокінів й інсулін подібного фактору росту 1 (*IGF-1*) [2].

Матеріали та методи: Діабет викликався у мишей дикого типу та *K14/mIGF-1* трансгенних *FVB* мишей, шляхом введення стрептозотоцину внутрішньобрюшинно з розрахунку 50 мг/кг, упродовж 5 днів. Через 3 тижні тваринам під кетаміновою анестезією наносили 4 рани штампом діаметром 5 мм. Рани забирались на 5 і 8 добу після нанесення. Вони ділилися на дві частини, половина зразка оброблялася згідно гістологічного протоколу, а інша – була заморожена і зберігалася при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до моменту аналізу РНК. При цьому шкіра і тканина гранульоми зберігалася і оброблялася окремо. Виділення РНК, зворотну транскрипцію і ампліфікацію зразків проводили згідно методик, наданих виробником реактивів. Аналіз результатів проводили за допомогою електрофорезу в агарозному гелі [3].

Результати: Попередніми дослідженнями (група молодих тварин) встановлено, що рівень експресії гена *IGF-1* вище в грануляційній тканині у трансгенних мишей з діабетом. У трансгенних тварин спостерігали підвищення рівня експресії ендотеліального фактору росту (*VEGF*) та фактору некрозу пухлин α (*TNF α*).

Наявність трансгену *IGF-1* прискорює проліферацію епітеліальних клітин, підвищуючи активність протизапальних цитокінів, що може бути використане для застосування *IGF-1* у терапевтичних цілях з метою прискорення загоєння ран шкіри, зокрема, при діабетичній патології.

Досліджено, що загальний рівень експресії *IGF-1* рівня експресії гена тенденцію до зниження в неушкодженій шкірі мишей дикого типу з діабетом і має тенденцію до збільшення у діабетичних трансгенних мишей порівняно з інтактними тваринами. Було виявлено, що на 5 і 8 добу після травми експресія гену *IGF-1* був вищою (на 0,7 та 0,5 у.о. відповідно) в шкірі діабетичних мишей дикого типу порівняно з 0 добу. Встановлено, що *K14m/IGF1* миші з діабетом характеризуються значним збільшенням експресії *IGF-1* в гранульомній тканині на 8 добу після травми порівняно з мишами дикого типу, а також, що довжина відкритої рани у мишей з діабетом була вищою (0,7 мкм) у тварин дикого типу і трансгенних тварин з діабетом порівняно з інтактними мишами на 5 добу після травми (0,3 мкм).

Висновки: Виявлено, що основною причиною незагоєння ран у хворих на цукровий діабет є недостатня кількість кровоносних судин та їх пошкодження. Дія IGF-1 може вплинути на міграцію кератиноцитів через/ або антигенез в рані.

Література

1. *Takahashi S., Tochigi M., Moriwaki A., Takeuchi S.* Insulin-like Growth Factor 1 (Expression in the Uterus of Streptozotocin (STZ)-treated Diabetic Mice // *Americal journal of physiology.* – 2013. – P. 1522-1555.

2. *Semenova E., Koegel H., Hasse S., Klatte J.E., Slonimsky E., Bilbao D., Paus R., Werner S., Rosenthal N.* Overexpression of mIGF-1 in keratinocytes improves wound healing and accelerates hair follicle formation and cycling in mice // *The American J. Pathology.* – 2008. – №173(5). – P. 1295–1310.

3. *Yang H., Wright J.R.* Human beta-cells are exceedingly resistant to streptozotocin *in vivo* // *Endocrinology.* – 2002. – Vol. 143, № 7. – P. 2491-2495.