

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"
Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research & Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ
KLINICHNA TA EKSPERIMENTAL'NA PATOLOGIYA
CLINICAL & EXPERIMENTAL PATHOLOGY

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XXIV, № 1 (91), 2025

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.**
Заснований у квітні 2002 року

Свідцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.
Ідентифікатор медіа R30-03395
**(Витяг з Реєстру суб'єктів у сфері медіа-
ресервуватів Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення
від 28.03.2024 № 1037)**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
С.С. Ткачук

Заступник головного редактора
О.І. Годованець

Відповідальний секретар
О.С. Хухліна

Секретар Г.М. Лапа

Наукові редактори випуску
Булик Р.Є.
Ткачук О.В.
Федів О.І.

Редакційна рада
Булик Р.Є.
Власик Л.І.
Дейнека С.Є.
Денисенко О.І.
Ілашук Т.О.
Колоскова О.К.
Коновчук В.М.
Кравченко О.В.
Масікевич Ю.Г.
Олійник І.Ю.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сидорчук Л.П.
Сорокман Т.В.
Ткачук О.В.
Федів О.І.
Цигикало О.В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ
Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua; lapagalina46@gmail.com

Офіційний web-сайт журналу: <http://ser.bsmu.edu.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки
ім. В.І. Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line

Реферати статей публікуються в **"Українському реферативному журналі"**, серія "Медицина"

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

А.В. АБРАМОВ (Запоріжжя, Україна)
І.В. ГЕРУШ (Чернівці, Україна)
Д. КЕРІМОГЛУ (Геттінген, Німеччина)
Й. ДОМОГАЛА-КУЛАВІК (Варшава, Польща)
Ю.М. КОЛЕСНИК (Запоріжжя, Україна)
Д. КРЕЦОЮ (Бухарест, Румунія)
Н. Б. КУЗНЯК (Чернівці, Україна)
М. МАРК (Тімішоара, Румунія)
В.А. МІХНЬОВ (Київ, Україна)
М.Г. ПРОДАНЧУК (Київ, Україна)
О.Г. РЕЗНИКОВ (Київ, Україна)
В.Ф. САГАЧ (Київ, Україна)
І. І. СОКОЛОВА (Харків, Україна)
Г. ТОМАДЗЕ (Тбілісі, Грузія)
М.Д. ТРОНЬКО (Київ, Україна)
Л.-Г. ХАЛІЧ (Ясси, Румунія)
М.Р. ХАРА (Тернопіль, Україна)
В.В. ЧОП'ЯК (Львів, Україна)
І. ЧХАІДЗЕ (Тбілісі, Грузія)
В.О. ШИДЛОВСЬКИЙ (Тернопіль, Україна)
В.О. ШУМАКОВ (Київ, Україна)

EDITORIAL BOARD

Andrii ABRAMOV (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ig.V. GERUSH (Chernivtsi, Ukraine)
Cemil KERIMOGLU (Göttingen, Germany)
Joanna DOMAGALA-KULAWIK (Warsaw, Poland)
Yuri KOLESNIK (Zaporizhzhia, Ukraine)
Dragos CRETOIU (Bucharest, Romania)
Nataliia KUZNIAK (Chernivtsi, Ukraine)
Monica MARC (Timisoara, Romania)
Volodymyr MIKHNEV (Kyiv, Ukraine)
Mykola PRODANCHUK (Kyiv, Ukraine)
Olexandr REZNIKOV (Kyiv, Ukraine)
Vadim SAGACH (Kyiv, Ukraine)
Iryna SOKOLOVA (Kharkiv, Ukraine)
Gia TOMADZE (Tbilisi, Georgia)
Mykola TRONKO (Kyiv, Ukraine)
Liliana-Gabriela HALITCHI (Iasi, Romania)
Maria KHARA (Ternopil, Ukraine)
Valentyna CHOPYAK (Lviv, Ukraine)
Ivane CHKHAIDZE (Tbilisi, Georgia)
Victor SHIDLOVSKYI (Ternopil, Ukraine)
Valentyn SHUMAKOV (Kyiv, Ukraine)

**Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 р., № 975
журнал «Клінічна та експериментальна патологія» включено до переліку
наукових фахових видань України, категорія Б**

*Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 27.02.2025 р.)*

Матеріали друкуються українською
та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає
за собою право редагування

Передрук можливий за письмової згоди
редколегії

Комп'ютерний набір і верстка – О.Ю. Воронцова

Наукове редагування – редакції

Редагування англійського тексту – Г.М. Лапи

Коректор – І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного забезпечення:
І.Б. Горбатюк, Л.І. Сидорчук, В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XXIV.1.91.2025

© "Клінічна та експериментальна патологія"
(Клін. та експерим. патол.), 2025

© Clinical and experimental pathology
(Clin. and experim. pathol.), 2025

Founded in 2002

Publishing four issues a year

© Буковинський державний медичний університет, 2025 р.

СТАН ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ ТА ЇЇ АСОЦІАЦІЇ З ПОЛІМОРФІЗМОМ 1G/2G-1607 ГЕНА MMP-1 (RS1799750) У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПРОБЛЕМНИМИ РАНАМИ

І. Ю. Полянський, І. М. Мельник

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
рановий процес,
протеоліз,
поліморфізм 1G/2G-1607
гена MMP-1, генетична
детермінованість.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2025. Т.24,
№1 (91). С. 86-92.

DOI 10.24061/1727-4338.
XXIV.1.91.2025.13

E-mail:
ipolyanskyi@ukr.net

Мета роботи – дослідити активність протеолітичної системи у різні фази ранового процесу та її асоціацію з поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMP-1.

Матеріали і методи. Обстежено 20 пацієнтів із проблемними ранами нижніх кінцівок віком від 42 до 74 років. Для дослідження поліморфізму 1G/2G-1607 гена MMP-1 виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію у режимі реального часу. Методом спектрофотометрії визначали протеолітичну активність плазми крові за азоальбуміном, азоказеїном, азоколом.

Результати. Встановлено, що у першу фазу ранового процесу активність протеолізу за азоальбуміном була найвищою у пацієнтів із 2G/2G варіантом, найнижчою – у носіїв 1G/2G варіанту. У другій фазі цей показник також був найвищим у пацієнтів із 2G/2G варіантом, вірогідно перевищуючи показник у носіїв 1G/1G варіанту. У третій фазі найвищі параметри спостерігали у пацієнтів із 1G/1G варіантом, найнижчі – у пацієнтів із 2G/2G варіантом.

Активність протеолізу за азоказеїном у першій та другій фазах ранового процесу була найвищою у носіїв 1G/1G варіанту, найнижчою – у носіїв 1G/2G варіанту. У третій фазі найвищі параметри були у пацієнтів із 1G/1G варіантом. Протеолітична активність за азоколом у першій фазі найвищою була у пацієнтів із 2G/2G варіантом, вірогідно нижчою – у пацієнтів із 1G/2G варіантом. У другій фазі спостерігали обернену закономірність. У третій фазі активність протеолізу колагенових структур у пацієнтів із 2G/2G варіантом була вірогідно нижчою, ніж у пацієнтів із 1G/1G та із 1G/2G варіантами.

Дисперсійний аналіз виявив вірогідний зв'язок ($p < 0,05$) між наявністю 2G/2G варіанту поліморфізму гена MMP-1 та низькою активністю протеолізу колагенових структур на стадії формування сполучнотканинного рубця та епітелізації. 2G/2G варіант поліморфізму гена MMP-1 слід визнати несприятливим для процесів загоєння ран. Такі пацієнти потребують персоналізованої лікувальної тактики, спрямованої на корекцію протеолізу та порушених механізмів і процесів загоєння рани.

Висновки. 1. Існує асоціація між алельним поліморфізмом 2G/2G-1607 гена MMP-1 та порушеннями протеолітичної активності, які сприяють затримці та спотворенню процесів загоєння рани. 2. 2G/2G варіант поліморфізму 1G/2G-1607 гена MMP-1 можна визнати несприятливим для процесів загоєння ран. Такі пацієнти потребують персоналізованої лікувальної тактики, направленої на корекцію порушених механізмів ранового процесу.

Key words:
wound healing
process, proteolysis,
1G/2G-1607 MMP-1 gene
polymorphism, genetic
determinism.

Clinical and experimental
pathology 2025. Vol.24,
№ 1 (91). P. 86-92.

THE STATE OF PROTEOLYTIC SYSTEM AND ITS ASSOCIATIONS WITH POLYMORPHISM 1G/2G – 1607 MMP-1 GENE (RS1799750) IN PATIENTS WITH PROBLEM WOUNDS

I. Yu. Polianskyi, I. M. Melnyk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Objective – to investigate the proteolytic system activity at different phases of the wound healing process and its association with the 1G/2G-1607 polymorphism of the MMP-1 gene.

Material and Methods. Twenty patients with problematic lower limb wounds aged 42 to 74 years were examined. To study the polymorphism of the 1G/2G-1607 MMP-1 gene, a qualitative real-time polymerase chain reaction was performed. The proteolytic activity of plasma was determined by spectrophotometry using azoalbumin, azocasein, and azocollagen.

Results. It was found that in the first phase of the wound healing process, the proteolytic activity using azoalbumin was the highest in patients with the 2G/2G variant, and lowest in carriers of the 1G/2G variant. In the second phase, this indicator was also the highest in patients with the 2G/2G variant, significantly exceeding that of the carriers of the 1G/1G variant. In the third phase, the highest parameters were observed in patients with the 1G/1G variant, and the lowest in those with the 2G/2G variant. Proteolytic activity using azocasein in the first phase of the wound healing process was the highest in the carriers of the 1G/1G variant, and lowest in those with the 1G/2G variant. The same trend

was observed in the second phase. In the third phase, the highest parameters were observed in patients with the 1G/1G variant. Low parameters in patients with the 2G/2G variant may indicate a deficiency or dysregulation of the granulation tissue formation process.

The proteolytic activity of collagen structures in the first phase was the highest in patients with the 2G/2G variant, and significantly lower in those with the 1G/2G variant. In the second phase, the opposite trend was observed. In the third phase, proteolysis activity of collagen structures in patients with the 2G/2G variant was significantly lower than in those with the 1G/1G and 1G/2G variants. Analysis of variance revealed a significant correlation ($p < 0.05$) between the presence of the 2G/2G polymorphism of the MMP-1 gene and low proteolytic activity of collagen structures during the stage of the connective tissue scar formation and epithelialization.

The 2G/2G polymorphism of the MMP-1 gene should be considered unfavorable for wound healing processes. Such patients require personalized therapeutic strategies aimed at targeted correction of proteolysis and disrupted wound healing mechanisms.

Conclusions. 1. There is an association between the 2G/2G-1607 polymorphism of the MMP-1 gene and disruptions in proteolytic activity, which contribute to the delay and distortion of wound healing processes. 2. The 2G/2G polymorphism of the 1G/2G-1607 MMP-1 gene can be considered unfavorable for wound healing processes. Such patients require personalized therapeutic strategies aimed at correcting disturbed mechanisms of the wound healing process.

Вступ

Проблемні рани – це рани, які не загоюються впродовж очікуваного терміну, вони потребують тривалого лікування і можуть призводити до різних ускладнень [1, 2]. В їх основі лежать порушення фізіологічних процесів репарації [3, 4]. У процесі загоєння таких ран порушуються послідовність і характер механізмів репарації, вираженість процесів очищення рани та регенерації пошкоджених тканин [5-7]

Важливе місце у рановому процесі належить протеолітичній активності, яка є однією із фундаментальних систем організму, відіграє важливу роль у підтримці його гомеостазу, у процесах регуляції різних функцій, у реалізації механізмів пошкоджень, адаптації та регенерації, загоєння ран [8]. Представлена вона комплексом ферментів, що реалізують свою функцію у різних середовищах, активність яких має генетичну детермінованість. Важливе місце серед них належить матриксним металопротеїназам (ММР), що відносяться до класу цинкових металопротеїназ, функція яких пов'язана з обміном білків міжклітинного матриксу. Ці ферменти відіграють важливу роль у процесах резорбції пошкоджених тканин, їх ремоделюванні, міграції клітин, їх адгезії, проліферації, диференціюванні [9, 10]. Підвищена секреція ММР, які руйнують міжклітинний матрикс і порушують фіксацію клітин у процесі епітелізації, є фактором, що пригнічує регенерацію рани. Недостатня активність ММР може призводити до порушення очищення рани від некробіотичних тканин і затримки процесів регенерації

Серед багатьох ензимів цього сімейства найбільш вагомим є ММР-1, з активністю якої пов'язують регуляцію багатьох процесів загоєння ран – від її очищення до рубцювання і епітелізації [11]. Ген ММР-1 знаходиться на 11 хромосомі і серед поліморфних його локусів найбільш вивченим є генетичний маркер rs1799750.

У чисельних дослідженнях показано, що поліморфізм 1G/2G-1607 гена ММР-1 асоціюється з різними захворюваннями серцево-судинної Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 1 (91)

системи, гінекологічною, неврологічною патологією, захворюваннями легень [12,13]. Однак його зв'язок із характером загоєння ран вивчений недостатньо.

Мета роботи

Дослідити активність протеолітичної системи у різні фази ранового процесу та її асоціацію з поліморфізмом 1G/2G-1607 гена ММР-1.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 20 пацієнтів із проблемними ранами нижніх кінцівок віком від 42 до 74 років. Серед них було 10 чоловіків та 10 жінок.

Критеріями включення були наявність на нижніх кінцівках гнійної рани, яка не загоювалась упродовж понад 6 тижнів, та підписання інформованої згоди пацієнта. Критеріями виключення були ускладнення рани флегмоною, сепсисом.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Для дослідження поліморфізму гена ММР1 (rs1799750) виконували якісну ПЛР у режимі реального часу (Real Time PCR). Матеріалом слугував букальний епітелій. Ізоляцію та очищення ДНК проводили відповідно до інструкції фірми-виробника (ARA, Korea). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі CFX96 Touch™ (Bio- Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam та Hex (зразки, гомозиготні для алеля G на каналі Hex).

За варіантами поліморфізму 1G/2G-1607 гена MMP-1 пацієнти були поділені на 3 групи:

1 група (6 пацієнтів) – носії 1G/1G варіанту; 2 група (4 пацієнти) – носії 1G/2G варіанту; 3 група (10 пацієнтів) – носії 2G/2G варіанту.

Протеолітичну активність плазми крові визначали методом спектрофотометрії з використанням реактивів фірми «Danish Ltd.»

Для оцінки активності протеолізу низькомолекулярних структур, які охоплюють уламки клітин і тканинних структур, ряд біологічно активних пептидів, визначали протеолітичну активність плазми крові за азоальбуміном,

Для оцінки активності протеолізу високомолекулярних структур, який охоплює різні тканинні структури рани, а також ряд біологічно активних речовин та гормонів, що беруть участь у регуляції нейрогуморальних механізмів запалення, регенерації, визначали протеолітичну активність плазми крові за азоказеїном.

Для оцінки активності протеолізу колагенових структур та позаклітинного матриксу визначали протеолітичну активність за азоколом.

Дослідження проводили в різні фази ранового процесу: у фазі 1 – очищення рани (перші 4 доби); у фазі 2 – розвитку грануляцій (5-7 доби) та у фазі 3 – формування сполучнотканинного рубця та епітелізації рани (з 8-10-ї доби).

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили за допомогою програми SPSS-17 на

персональному комп'ютері. У роботі застосовано перевірку вибірок на нормальність розподілу (тест Колмогорова-Смирнова); визначення показника χ^2 Пірсона; відношення шансів (OR – Odds Ratios); однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA); метод логістичної регресії; t-критерій Стьюдента.

Статистично значимими вважали тільки ті відмінності між показниками і лише ті зв'язки між ними, для яких величина показника ймовірності похибки Р була меншою за 0,05.

Результати та їх обговорення

Зважаючи на те, що у процесах протеолізу бере участь велика кількість ферментів, а також неоднорідність субстратів, що піддаються ферментативному впливу у різні фази ранового процесу, ми провели комплексну оцінку протеолітичної активності плазми залежно від молекулярної маси структур.

Встановлено, що активність складових протеолізу у різні фази ранового процесу суттєво відрізнялась, що пов'язано не тільки із різними процесами, які відбуваються при загоєнні рани, а й, можливо, і з генетичною детермінованістю активності ферментів.

Виявлено (рис. 1), що протеолітична активність плазми крові за азоальбуміном впродовж всіх фаз ранового процесу у загальному коливалась статистично невірогідно з нечіткою тенденцією до зниження. Це свідчить, що впродовж усього процесу загоєння ран відбувається активний лізис уламків некротичних тканинних структур, клітин, мікроорганізмів.

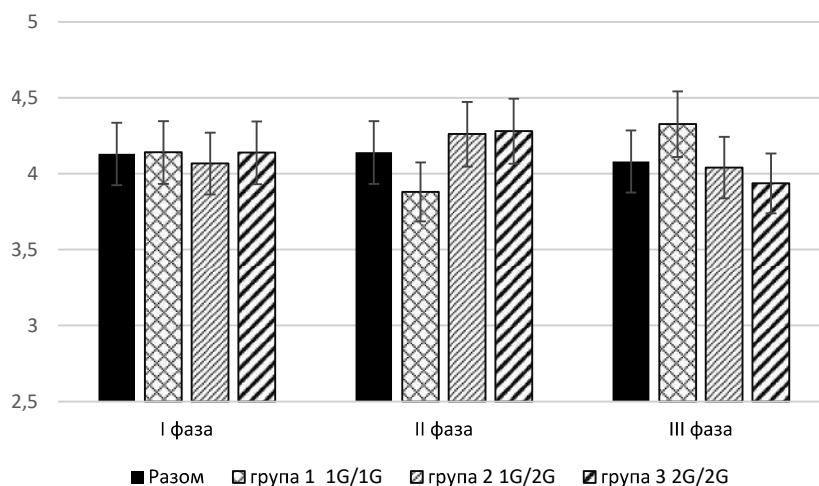


Рис. 1. Динаміка протеолітичної активності за азоальбуміном у різні фази загоєння ран

Разом із тим, при аналізі протеолітичної активності низькомолекулярних структур при різних варіантах поліморфізму 1G/2G-1607 гена MMP-1 встановлено, що у першу фазу ранового процесу вона найвища у пацієнтів із 2G/2G варіантом (3-тя група). Це, можливо, пов'язано з тим, що у пацієнтів саме цієї групи найбільш виражені запально-деструктивні процеси в рані, що потребує активного протеолізу. У пацієнтів із 1G/2G-варіантом (2-га група) цей показник був найнижчим, що, загалом, відображає меншу вираженість у них клініко-морфологічних проявів деструктивних процесів.

У другій фазі ранового процесу цей показник також був найвищим у пацієнтів із 2G/2G варіантом, вірогідно перевищуючи аналогічний показник ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

у пацієнтів із 1G/1G варіантом. Це може засвідчувати про виражену активність у цих пацієнтів запально-дегенеративних процесів навіть у цій фазі, що може затримувати формування грануляційної тканини, сповільнювати загоєння рани.

У третій фазі ранового процесу найвища активність протеолізу низькомолекулярних білків спостерігалась у пацієнтів із 1G/1G варіантом. Вірогідно нижчою вона була у пацієнтів із 2G/2G варіантом, що може засвідчувати як про можливе виснаження цієї системи, так і про наявність дисбалансу регуляторних систем протеолізу.

Слід відмітити, що активність протеолізу низькомолекулярних білків у пацієнтів із 1G/2G Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 1 (91)

варіантом у цей період змінювалась статистично невірогідно, що, можливо, є проявом збалансованої регуляції цього процесу.

При аналізі протеолітичної активності високомолекулярних білків встановлено (рис. 2), що загалом у процесі загоєння рани вона змінювалась статистично невірогідно, однак мала відчутну тенденцію до зростання. Разом із тим, при аналізі протеолітичної активності

високомолекулярних структур при різних варіантах поліморфізму 1G/2G-1607 гена MMP-1 виявлено, що у першу фазу ранового процесу ця активність найвища у носіїв 1G/1G варіанту, найнижча – у носіїв 1G/2G варіанту, хоча відмінності статистично невірогідні.

У другій фазі ранового процесу спостерігалась така ж закономірність, при цьому відмінності були статистично вірогідними.

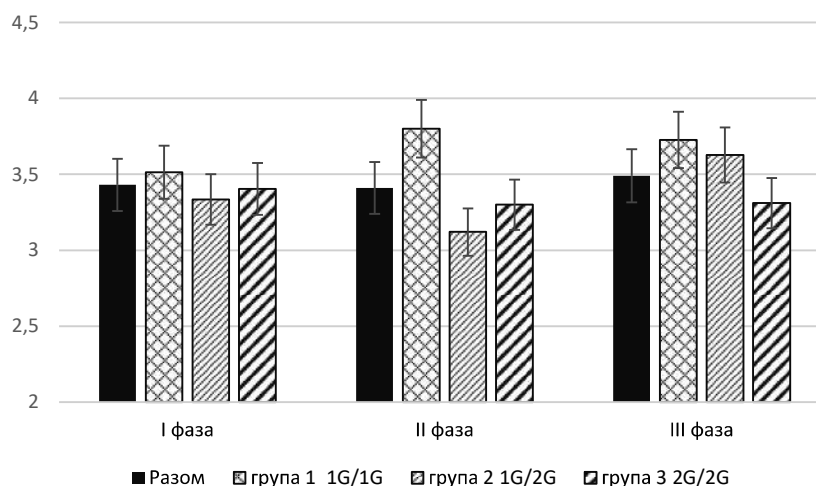


Рис. 2. Динаміка протеолітичної активності за азоказеїном у різні фази загоєння ран

У третій фазі ранового процесу протеолітична активність плазми крові за азоказеїном найвищою була у пацієнтів із 1G/1G варіантом. Така висока активність протеолізу високомолекулярних білків, певно, була необхідною для створення кращих умов формування грануляційної тканини, які за клінічними спостереженнями були гіршими, ніж у пацієнтів із 1G/2G варіантом

Низькі параметри цього показника у пацієнтів із 2G/2G варіантом, можливо, є проявом недостатності чи дисрегуляції процесів утворення грануляційної тканини, зважаючи на макроскопічні ознаки найбільшої

вираженості у цих пацієнтів деструктивних змін у рані і очевидну потребу в лізисі продуктів деструкції.

При аналізі показників протеолітичної активності щодо колагенових структур встановлено (рис. 3), що сумарно вона змінювалась статистично невірогідно з певною тенденцією до зниження.

Однак, при аналізі асоціації цього показника з різними варіантами поліморфізму 1G/2G-1607 гена MMP-1 виявлено, що у першій фазі ранового процесу найвищим цей показник був у пацієнтів із 2G/2G варіантом, вірогідно нижчим – у пацієнтів із 1G/2G варіантом.

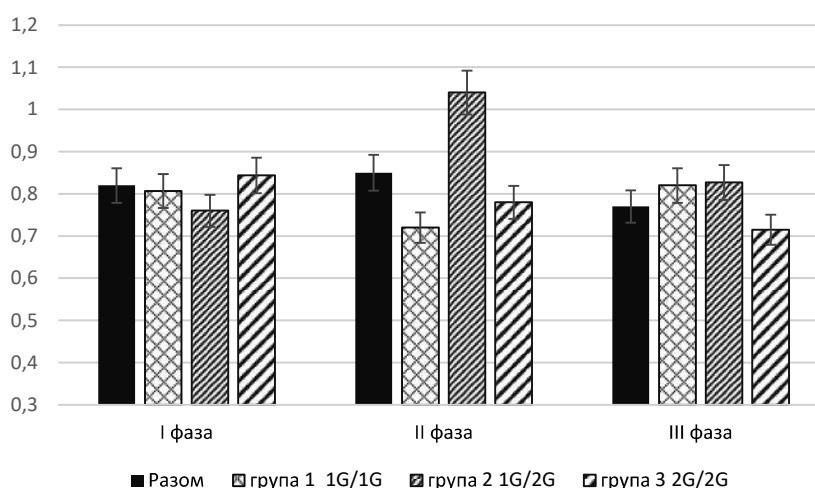


Рис. 3. Динаміка протеолітичної активності за азоколом в різні фази загоєння ран

У другій фазі загоєння ран спостерігалась обернена закономірність – у пацієнтів із 2G/2G варіантом цей показник був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів із 1G/2G варіантом.

У третій фазі ранового процесу активність протеолізу колагенових структур у пацієнтів із 2G/2G

варіантом була вірогідно нижчою, ніж у пацієнтів із 1G/1G та із 1G/2G варіантами.

Такі зміни, на наш погляд, можуть засвідчувати про наступне. У фазі очищення рани, у результаті деструктивно-дегенеративних процесів утворюються не тільки дрібні клітин, а й продукти розпаду

колагенових, еластичних волокон та компонентів позаклітинного матриксу сполучної тканини. Високий показник протеолізу за азоколом у цю фазу може бути відображенням надмірної активності цих процесів, що, загалом, відповідає клініко-макроскопічним характеристикам ран у пацієнтів цієї групи. Підтвердженням цього є те, що у пацієнтів із 1G/2G варіантом, у яких клініко-макроскопічні ознаки запально-деструктивних процесів менш виражені, цей показник був найнижчим.

У другій фазі ранового процесу найвища активність протеолізу за азоколом виявлена у пацієнтів із 1G/2G варіантом. Високі її параметри у пацієнтів цієї групи можуть бути зумовлені необхідністю лізису надмірного утворення колагенових структур, які перешкоджають формуванню грануляційної тканини. У пацієнтів із 2G/2G варіантом цей показник був вірогідно нижчим, що, можливо, є передумовою спотворення процесів формування сполучної тканини.

У третій фазі ранового процесу параметри протеолізу за азоколом у пацієнтів із 1G/1G та 1G/2G варіантами практично не відрізнялись, що, зважаючи на позитивні клініко-макроскопічні характеристики процесів загоєння ран, може засвідчувати про збалансованість процесів формування всіх компонентів сполучної тканини.

У носіїв 2G/2G варіанту цей показник був вірогідно нижчим, що може бути проявом недостатньої вираженості процесів утворення та організації колагенових структур, свідченням чого є макроскопічна оцінка рани, затримка формування рубця та епітелізації, яке спостерігалось у цих пацієнтів. З іншого боку, недостатня колагеназна активність може сприяти порушенню процесів формування рубця, організації сполучної тканини, утворенню келоїдних рубців, що також часто спостерігалось у пацієнтів цієї групи.

Отже, проведені дослідження стану протеолітичної системи у пацієнтів із проблемними ранами засвідчують про важливу її роль у процесах загоєння. Для кожної із фаз ранового процесу характерні певні закономірності проявів і параметрів

протеолізу низько-, високомолекулярних білків та колагеназної активності.

У фазі очищення ран закономірною є висока протеазна активність щодо високомолекулярних білків, яка прямо пропорційно залежить від вираженості запально-деструктивних процесів у рані.

У другій фазі ранового процесу активність протеолізу низько- та високомолекулярних білків спрямована на звільнення рани від їх згубного впливу на процеси утворення грануляційної тканини. Надмірна активність цих процесів, виявлена нами у пацієнтів 2G/2G варіантом, може перешкоджати цим процесам.

У третій фазі ранового процесу найвагомішу роль відіграє протеолітична активність щодо колагенових структур. Недостатня її активність, виявлена нами у пацієнтів із 2G/2G варіантом, може сприяти порушенню процесів організації клітинних та волокнистих компонентів сполучної тканини, призводити до спотворення цих процесів, формуванню патологічних рубцевих структур.

Виявлені суттєві відмінності активності протеолітичної системи при різних варіантах генотипу MMP-1. Найбільш сприятливі параметри її активності впродовж всього процесу загоєння рани встановлені нами у пацієнтів із 1G/2G варіантом.

У пацієнтів-носіїв 2G/2G варіанту у різні фази ранового процесу спостерігали прояви дисбалансу компонентів протеолітичної активності, що в кінцевому варіанті призводило до затримки загоєння ран, формування патологічних рубців та келоїдів, що підтверджено клінічними спостереженнями за такими пацієнтами.

Нами проведено дисперсійний аналіз впливу варіантів поліморфізму 1G/2G-1607 гена MMP-1 на протеолітичну активність. Виявлено статистично вірогідний зв'язок ($p < 0,05$) між наявністю 2G/2G варіанту гена MMP-1 та низькою активністю протеолітичної активності колагенових структур на стадії формування сполучнотканинного рубця та епітелізації (рис. 4).

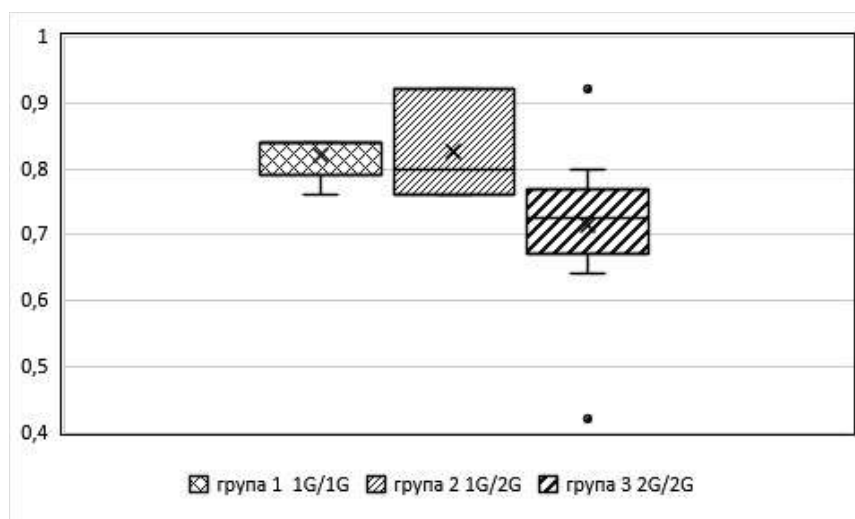


Рис. 4. Залежність між варіантами гену MMP-1 та протеолітичною активністю щодо колагенових структур у фазі формування сполучної тканини та епітелізації

Це засвідчує про генетичну детермінованість порушень процесів загоєння ран, які зумовлюють подовження термінів регенерації, можуть сприяти формуванню спотвореної структури сполучнотканинного рубця у вигляді келоїдів, що деформують тканини в ділянці рани.

За клініко-лабораторними ознаками 2G/2G варіант гену MMP-1 слід визнати несприятливим для процесів загоєння ран. Такі пацієнти потребують персоналізованої лікувальної тактики, спрямованої корекцію протеолізу та порушених механізмів і процесів загоєння рани

Висновки

1. Протеолітична система відіграє важливу роль у виникненні проблемних ран через зміни своєї активності у різні фази ранового процесу, що носить генетичну детермінованість.

2. Існує асоціація між алельним поліморфізмом 2G/2G-1607 гена MMP-1 та порушеннями протеолітичної активності, які сприяють затримці та спотворенню процесів загоєння рани.

3. 2G/2G варіант поліморфізму 1G/2G-1607 гена MMP-1 можна визнати несприятливим для процесів загоєння ран. Такі пацієнти потребують персоналізованої лікувальної тактики, направленої на корекцію порушених механізмів ранового процесу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження стану провідних механізмів загоєння (пероксидного окиснення, антиоксидантної системи, фібринолізу) при проблемних ранах, їх асоціації з алельним поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMP-1 та іншими генами, які регулюють процеси репарації.

Список літератури

- Järbrink K, Ni G, Sönnerngren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2025 Mar 11];5(1):152. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5017042/pdf/13643_2016_Article_329.pdf doi: 10.1186/s13643-016-0329-y
- Al-Gharibi KA, Sharstha S, Al-Faras MA. Cost-Effectiveness of Wound Care: A concept analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(4):433-9. doi: 10.18295/squmj.2018.18.04.002
- Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E, Cutting K, Moffatt C, Probst A, et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care*. 2019;23(Suppl 3a): S1- S50. doi: 10.12968/jowc.2019.28.sup3a.s1
- Jung K, Covington S, Sen CK, Janusz M, Kirsner RS, Gurtner GC, et al. Rapid identification of slow healing wounds. *Wound Repair Regen*. 2016;24(1):181-8. doi: 10.1111/wrr.12384
- Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):370-8. doi: 10.1111/bjd.13954
- Weigelt MA, Lev-Tov HA, Tomic-Canic M, Lee WD, Williams R, Strasfeld D, et al. Advanced Wound Diagnostics: Toward Transforming Wound Care into Precision Medicine. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022;11(6):330-59. doi: 10.1089/wound.2020.1319
- Полянський ІО, Мельник ІМ, Мороз ПВ, Андрієць ВВ. Сорбційні технології в лікуванні запально-деструктивних Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 1 (91)

процесів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):32-43. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.26

- Малик СВ, Рибалка ЯВ, Осіпов ОС, Верба АВ. Оптимізація лікування хворих з приводу хронічних ран. *Клінічна хірургія*. 2017;10:49-50.
- 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
- Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Недостатність кишкових швів: фактори ризику та прогнозування на основі генетичних досліджень. *Клінічна хірургія*. 2022;89(3-4):3-7. doi: 10.26779/2522-1396.2022.3-4.03
- Kong Q, Jin Y, Yan S, Wang Y, Zhao J, Feng Z, et al. Examining the association of MMP-1 gene -1607 (2G/1G) and -519 (A/G) polymorphisms with the risk of osteomyelitis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017[cited 2025 Mar 11];96(42): e4969. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5662329/pdf/medi-96-e4969.pdf> doi: 10.1097/md.0000000000004969
- Савченко ІМ, Гарбузова ВЮ. Асоціація поліморфізму 1G/2G-1607 гена матричної металопротеїнази-1 із фоновими процесами шийки матки серед жінок із лейоміомою. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;14(1):127-30.
- Царенко Т, Ракша Н, Кравченко О. Матриксні металопротеїнази у патогенезі ішемічного інсульту, ускладненого цукровим діабетом II типу. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*. 2018;75(1):63-9.

References

- Järbrink K, Ni G, Sönnerngren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2025 Mar 11];5(1):152. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5017042/pdf/13643_2016_Article_329.pdf doi: 10.1186/s13643-016-0329-y
- Al-Gharibi KA, Sharstha S, Al-Faras MA. Cost-Effectiveness of Wound Care: A concept analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(4):433-9. doi: 10.18295/squmj.2018.18.04.002
- Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E, Cutting K, Moffatt C, Probst A, et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care*. 2019;23(Suppl 3a): S1- S50. doi: 10.12968/jowc.2019.28.sup3a.s1
- Jung K, Covington S, Sen CK, Janusz M, Kirsner RS, Gurtner GC, et al. Rapid identification of slow healing wounds. *Wound Repair Regen*. 2016;24(1):181-8. doi: 10.1111/wrr.12384
- Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):370-8. doi: 10.1111/bjd.13954
- Weigelt MA, Lev-Tov HA, Tomic-Canic M, Lee WD, Williams R, Strasfeld D, et al. Advanced Wound Diagnostics: Toward Transforming Wound Care into Precision Medicine. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022;11(6):330-59. doi: 10.1089/wound.2020.1319
- Polianskyi IYu, Melnyk IM, Moroz PV, Andriets VV. Sorbtsiini tekhnologii v likuvanni zapal'no-destruktyvnykh protsesiv [Sorption technologies in the treatment of inflammatory and destructive processes]. *Clinical Anatomy and Operative Surgery*. 2024;23(2):32-43. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.26 (in Ukrainian)
- Malyk AV, Rybalka YaV, Osipov OS, Verba AV. Optymizatsiia likuvannia khvorykh z pryvodu khronichnykh ran [Optimization of treatment of patients, suffering chronic wounds]. *Klinichna Khirurgiia*. 2017;10:49-50. (in Ukrainian)
- 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

10. Usenko OYu, Voitiv YaYu. Nedostatnist' kyshkovykh shviv: faktory ryzyku ta prohnozuvannia na osnovi henetychnykh doslidzhen' [The intestinal sutures insufficiency: factors of risk and prognostication, based on genetic investigations]. *Klinichna Khirurgiia*. 2022;89(3-4):3-7. doi: 10.26779/2522-1396.2022.3-4.03 (in Ukrainian)
11. Kong Q, Jin Y, Yan S, Wang Y, Zhao J, Feng Z, et al. Examining the association of MMP-1 gene –1607 (2G/1G) and –519 (A/G) polymorphisms with the risk of osteomyelitis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017[cited 2025 Mar 11];96(42): e4969. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5662329/pdf/medi-96-e4969.pdf> doi: 10.1097/md.0000000000004969
12. Savchenko IM, Garbuzova VYu. Asotsiatsiia polimorfizmu 1G/2G-1607 hena matryksnoi metaloproteinazy-1 iz fonovymy protsesamy shyiky matky sered zhinok iz leiomiomoiu [Connection between the 1G/2G-1607 polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene and the background processes of the cervix among women diagnosed with leiomyoma]. *Clinical and experimental pathology*. 2015;14(1):127-30. (in Ukrainian)
13. Tsarenko T, Raksha N, Kravchenko O. Matryksni metaloproteinazy u patohenezi ishemichnoho insul'tu, uskladnenoho tsukrovym diabetom II typu [Matrix metalloproteinases in the development of ischemic stroke of the patients with or without diabetes mellitus type II]. *Visnyk Taras Shevchenko National university of kyiv. Biology*. 2018;75(1):63-9. (in Ukrainian)

Відомості про авторів:

Полянський І. Ю. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: ipolyanskyi@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6520-1143>

Мельник І. М. – аспірант кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: melnykivan88@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5895-1275>

Information about the authors:

Polianskyi I. Y. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery № 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: ipolyanskyi@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6520-1143>

Melnyk I. M. – Postgraduate Student, Department of Surgery № 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: melnykivan88@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5895-1275>

Стаття надійшла до редакції 21.02.2025

© І. Ю. Полянський, І. М. Мельник

