

УДК 57.01/.08

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЕПІДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРУ РОСТУ В РЕГЕНЕРАТИВНІЙ МЕДИЦИНІ ТА БІОІНЖЕНЕРІЇ

¹Дронько Лілія Миколаївна
dronko-fbmi@lil.kpi.ua,

¹Беспалова Олена Ярославівна
bespalova.olena@lil.kpi.ua

^{1,2}Луценко Тетяна Миколаївна
lutsenko.tetiana@lil.kpi.ua

¹Головін Роман Олексійович
holovin.romn@lil.kpi.ua

¹Кондратюк Вікторія Валеріївна
vikakndrtk@gmail.com

¹Кузнєцова Анастасія Павлівна
kuznetsova.anastasiia@lil.kpi.ua

¹Соколюк Валерія Ігорівна
sokolyuk.valeria@lil.kpi.ua

¹Яницький Деніс Тарасович
yanytskiy.denys@lil.kpi.ua

¹ Національний технічний
університет України «Київський
політехнічний інститут імені Ігоря
Сікорського», м. Київ, Україна

² Товариство з обмеженою відповідальністю
«УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА»,
м. Київ, Україна

Реферат - Проблематика. Рецептори епідермального фактора росту та їх ліганди, зокрема епідермальний фактор росту та гепарин-зв'язуючий EGF-подібний фактор росту, відіграють ключову роль у регуляції клітинних процесів, таких як проліферація, диференціація, міграція та виживання. Їхні властивості роблять їх перспективними для використання у регенеративній медицині та біоінженерії. Мета роботи. Основною метою аналітичного огляду був аналіз молекулярно біологічних властивостей епідермального фактора росту та участь у регенеративних процесах організму людини. Методика реалізації. В роботі проаналізовано молекулярно біологічні властивості та основне клінічне застосування епідермального фактора росту у регенеративній медицині та біоінженерії. Екзогенне введення епідермального фактора росту показало сприятливий антиапоптозичний і антиоксидантний ефект і, як було встановлено, зменшує пошкодження тканин, викликаних ішемією в різних органах, таких як серце, кишечник і нирки. Епідермальний фактор росту використовують для лікування алопеції та дерматиту після хімотерапії, опікової хвороби, виразок діабетичної стопи, післяопераційних виразок, мукозиту ротової порожнини, виразок глотки та перфорації барабанної перетинки. Використання епідермального фактора росту показує певний успіх у реструктуризації шкірного покриву, прискоренні загоєння виразок. При використанні епідермального фактора росту, як лікувальної терапії слід враховувати особистий анамнез і сімейну генетичну основу. У біоінженерії епідермальний фактор росту використовується для створення біосумісних імплантів, спрямованих на підтримку регенерації тканин. Використання рекомбінантних химер епідермального фактора росту дозволяє оптимізувати біоактивність імплантів. Висновок. Загалом, розуміння властивостей та механізмів дії рецепторів та лігандів епідермального фактора росту сприятиме розвитку нових методів лікування та біоінженерних технологій з метою покращення здоров'я та якості життя пацієнтів.

Ключові слова: епідермальний фактор росту, гепарин зв'язувальний фактор росту, епідерміс, біоінженерія

I. ВСТУП

У 1986 році Стенлі Коен отримав Нобелівську премію [1] за роботу, яка з'ясувала роль епідермального фактора росту (EGF) у регуляції росту та розвитку клітин. Було виявлено, що цей невеликий білок, має масу 6 кДа, що складається з 53 амінокислотних послідовностей та три внутрішньомолекулярні дисульфідні зв'язки. Робота Коена та його співробітників продемонструвала, що EGF безпосередньо стимулює проліферацію клітин епідермісу, посилює ріст епідермісу та кератинізацію шкіри і ця стимулююча дія EGF не залежить від інших системних, або гормональних впливів.

Епідермальний фактор росту представляє собою поліпептидний гормон, який виявляє мітогенні властивості як *in vivo*, так і *in vitro*, впливаючи на ріст та диференціацію різних типів клітин. Ефекти EGF виникають через взаємодію з рецептором на поверхні клітини, що є трансмембранним глікопротеїном і містить цитоплазматичну протеїн-тирозинкіназу [2].

Поєднання EGF з рецептором спричинює димеризацію рецептора, його аутофосфорилування та активацію сигнальних компонентів, розташованих у клітині [3]. Це ініціює різноманітні біологічні процеси, такі як мітогенез, апоптоз, підвищена рухливість клітин, секреція білка, а також процеси диференціації. Поза своєю участю в морфогенезі, підтримці та відновленні органів, дослідники виявили, що зі зростанням рівня передачі сигналів рецепторів EGF спостерігається перехід до інвазії та метастазування в різноманітних типах пухлин. Це робить рецептор EGF та його сигнальні молекули потенційними мішенями для терапевтичного втручання при лікуванні ран і боротьбі з раковими захворюваннями [4]

Епідермальний фактор росту взаємодіє з рецептором EGF на плазматичній мембрані клітин-мішеней, який є трансмембранною протеїн-тирозинкіназою. Цей рецептор включає трансформуючий фактор росту- α , гепарин-зв'язуючий EGF-подібний фактор росту, епірегулін, бетацелулін і амфірегулін [5]. EGF кодується транскриптом мРНК розміром 4,8 kb з гена розміром 110 kb, ген EGF знаходиться на хромосомі 4q25–27, і заміна гуаніну на аденін у положенні +61 може впливати на виробництво EGF та експресію білка [6]. Генотипи +61GG і +61AG пов'язані з вищою експресією EGF порівняно з генотипом +61AA в клітинах периферичної крові. Також зафіксовано, що алель +61G пов'язаний з підвищеною транскрипційною активністю промотора порівняно з алеллю +61A [7].

Кристалічна структура епідермального фактора росту людини (EGF) була визначена при pH 8,1. В асиметричній одиниці кристалів є дві молекули EGF людини A і B, які утворюють потенційний димер. Важливо, що низка залишків, які, як відомо, є незамінними для зв'язування EGF з його рецептором, задіяні в інтерфейсі між двома молекулами EGF, що свідчить про вирішальну роль димеризації EGF у індукованій EGF димеризації рецепторів.

Спочатку EGF був описаний як секретований пептид, виявлений у підщелепних залозах мишей та в сечі людини. Потім EGF був виявлений у багатьох тканинах людини у підщелепній та привушній залозі, крові та амніотичній рідині. У внутрішньоутробному та в неонатальному періоді EGF приймає участь у розвитку ротової порожнини, легенів, шлунково-кишкового тракту та повік. Присутність EGF у клітинах центральної нервової системи свідчить про його роль у розвитку цієї системи. Таким чином, EGF впливає на різні процеси росту та розвитку

тканин від шлунково-кишкового тракту до центральної нервової системи [8].

EGF слини, який регулюється харчовим неорганічним йодом, також відіграє важливу біологічну роль у підтримці фізіологічної цілісності тканин ротової порожнини, стравоходу та шлунку. Біологічні ефекти EGF слини включають: загоєння виразок ротової порожнини, стравоходу, шлунку зокрема пригнічення секреції шлункової кислоти, стимуляцію синтезу ДНК, а також захист слизової оболонки від шкідливих факторів, таких як шлункова кислота, жовчні кислоти, пепсин і трипсин, а також від фізичних, хімічних та бактеріальних агентів [9].

Встановлено, що EGF є антагоністом проміжного виробництва реактивного азоту та активного кисню кератиноцитами та скасовує інгібіторну дію медіаторів запалення. Також було виявлено, що EGF сприяє загоєнню діабетичних виразок [10].

II. МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналітичний огляд молекулярно-біологічних та біоінженерних аспектів епідермального фактора росту.

III МОЛЕКУЛЯРНО БІОЛОГІЧНІ - ВЛАСТИВОСТІ ТА МЕХАНІЗМ ДІЇ EGF

Механізм дії EGF відбувається шляхом зв'язування з високою спорідненістю з рецептором епідермального фактора росту (EGFR), який розташований на поверхні клітини. Це стимулює індуковану лігандом димеризацію, активуючи внутрішню активність протеїн-тирозинкінази рецептора (рис.1) [11]. Активність тирозинкінази, у свою чергу, ініціює каскад передачі сигналу, що призводить до різноманітних біохімічних змін у клітині – підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, посилення гліколізу та синтезу білка, а також збільшення експресії певних генів, включаючи ген для EGFR – які

зрештою призводять до синтезу ДНК і проліферації клітин.

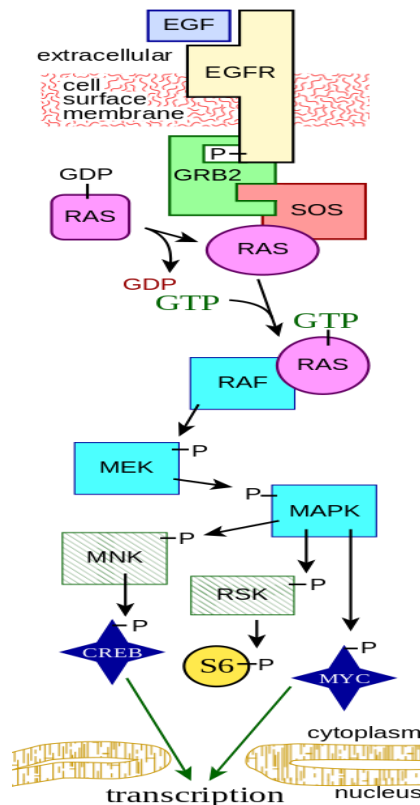


Рис. 1. Діаграма, що показує ключові компоненти шляху MAPK/ERK [11].

До лігандів суперсімейства EGF, належать EGF, трансформуючий фактор росту- α (TGF α), гепарин-зв'язуючий EGF-подібний фактор росту (HB-EGF), амфірегулін, бета-целюлін і кілька ізоформ герегуліну/нейрегуліну [12]. Спільною рисою членів сімейства EGF є те, що вони синтезуються як трансмембранні молекули-попередники, які потім протеолітично обробляються для вивільнення розчинного зрілого фактора росту з поверхні клітини.

Трансформуючий фактор росту- α (TGF α) – це 50-амінокислотний пептид, який відіграє важливу роль у рості, диференціюванні та підтримці цілісності слизової оболонки кишківника. Він має

структурну та функціональну схожість з EGF [13].

Амфірегулін (AREG)- молекула, подібна до епідермального фактора росту, відіграє центральну роль в організації механізмів резистентності та толерантності організму до патогенів. Недавні дослідження показують, що AREG є ключовим фактором, який може сприяти резистентності організму, але в першу чергу є ключовим фактором, який індукує толерантність, сприяючи відновленню цілісності тканин після пошкодження, пов'язаного з гострим або хронічним запаленням [14].

Бетацелюлін спочатку ідентифікували як мітоген. Бетацелюлін проявляється в різних формах м'язів і тканин, він також має великий рівень азоту, який використовується для пігментних епітеліальних клітин сітківки та гладком'язових клітин судин. Останнє десятиліття засвідчило асоціацію бетацелюліну з багатьма додатковими біологічними процесами, починаючи від репродукції і закінчуючи контролем проліферації стовбурових клітин.[15]

HB-EGF - (Heparin-Binding Epidermal growth factor-like Growth Factor) - гепарин зв'язувальний фактор росту подібний до епідермального фактору росту є членом сімейства EGF, спочатку був ідентифікований в кондиціонованому середовищі макрофагів людини. HB-EGF містить EGF-подібний домен, а також гепарин-зв'язуючий домен, який забезпечує взаємодію з гепарином та гепаринсульфатом на поверхні клітин. Рівень HB-EGF підвищується у відповідь на різні форми травм, а також стимули, такі як лізофосфатидна кислота, ретиноева кислота та 17β -естрадіол [16]. Розчинний зрілий HB-EGF протеолітично утворюється з більшого мембранозв'язаного попередника і є потужним мітогеном та хемотаксичним

фактором для фібробластів, гладком'язових клітин, але не для ендотеліальних клітин. HB-EGF бере участь у багатьох нормальних фізіологічних процесах (рис.2) таких як імплантація бластоцист, загоєння ран, продукція екстрацелюлярного матриксу [16].

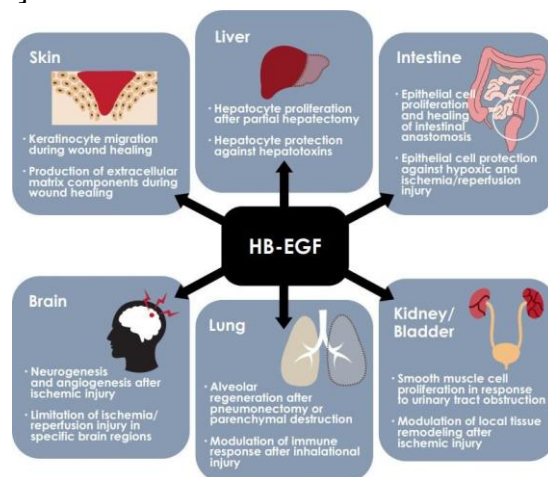


Рис. 2. Гепарин-зв'язуючий епідермальний фактор росту (HB-EGF) як медіатор репарації та регенерації органів [16].

IV. ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ІНГІБУВАННЯ РЕЦЕПТОРІВ ДО EGF

Цитозольний білок Mig6 (продукт індуцибельного гена мітогену 6, тепер офіційно позначений як ERRF1) є інгібітором зворотного зв'язку рецептора епідермального фактора росту (EGFR) та інших членів сімейства ErbB [17]. Експресія Mig6 індукується сигналізацією EGFR через кіназний шлях Ras Map [18], а також іншими мітогенними та стресовими стимулами [19] Mig6 безпосередньо зв'язується з EGFR і пригнічує його передачу сигналів, пригнічуючи каталітичну активність кінази [20] і спрямовуючи його інтерналізацію та деградацію [21]. Делеція гена Mig6 у миші гіперактивує передачу сигналів EGFR, що призводить до гіперплазії шкіри та спонтанного утворення пухлини в шкірі, легенях та інших тканинах. Нещодавнє дослідження показало, що втрата Mig6 сприяє ініціації та

прогресуванню пухлини на мишачій моделі мутантної аденокарциноми легень, керованої EGFR. У людини експресія МіГ6 знижена в ряді пухлин [22], а хромосомний локус ERFF11 (1p36) є частим місцем делеції при різних типах пухлин.

EGFR є ключовим регулятором клітинної проліферації, міграції та виживання і є одним з найбільш часто змінених білків при раку людини, зокрема гліобластомі та аденокарциномі легень. При недрібноклітинному раку легень поширені онкогенні зміни в домені кінази EGFR включають точкову мутацію L858R, делеції в екзоні 19 (Ex19Del) і вставки в області, що кодується екзоном 20 (Ex20Ins). Пацієнти з раком легень, пухлини яких зумовлені певними з цих мутацій, добре реагують на інгібітори кінази EGFR, включаючи гефітиніб, ерлотиніб та афатиніб, але механізми вторинної резистентності обмежують їх довгострокову ефективність [23]. Геномні зміни в позаклітинних, карбокси-термінальних і каталітичних областях EGFR були виявлені в гліобластомі, а ампліфікації EGFR є відмінною рисою класичного підтипу цього захворювання [24]. Однак інгібітори EGFR на сьогоднішній день не дали значної відповіді у пацієнтів з гліобластомою.

V. ВИКОРИСТАННЯ EGF У РЕГЕНЕРАТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

Основне клінічне застосування EGF у регенеративній медицині включає лікування алопеції та дерматиту після хіміотерапії, опіків, виразок діабетичної стопи, післяопераційних виразок, мукозиту ротової порожнини, виразок глотки та перфорації барабанної перетинки. Екзогенне введення EGF показало сприятливий антиапоптотичний і антиоксидантний ефект і, як було встановлено, зменшує пошкодження тканин, викликане ішемією в

різних органах, таких як серце [25], кишечник [26] і нирки [27].

Що стосується загоєння виразок/ран, ефект EGF може відрізнитися залежно від перебігу рани та шляхів, або форм застосування EGF.

По-перше, загоювальна дія EGF відрізняється при гострих і хронічних ранах. Згідно з дослідженнями *ex vivo*, EGF посилюється після гострого поранення, що призводить до посилення експресії кератинів K6 і K16, тим самим посилюючи повторну епітелізацію та збільшуючи міцність на розрив у ранах [28]. І навпаки, зниження регуляції EGF та його рецептора, а також неправильна локалізація рецептора EGF у цитоплазмі кератиноцитів замість мембрани спостерігається при хронічних ранах. Ймовірно, це сприяє пригніченню епітелізації. Екзогенний EGF легко розкладається в середовищі хронічної рани, що обмежує його вплив на процес загоєння хронічної рани.

По-друге, ефект EGF знижується через його погану трансдермальну проникність і біологічну стабільність при місцевому нанесенні на рани. Багато досліджень показали, що для ефективного загоєння ран локальна концентрація EGF має бути достатньо високою та тривалою [28]

Тому були досліджені різні системи доставки ліків, які здатні захищати та стабілізувати білок, включаючи гідрогелі, губки, полімерні гранули, нановолокна, мікросфери, біоміметичні системи доставки, які включають EGF з біосумісними компонентами, такими як гіалуронова кислота, колаген, вітронектин або ліпосоми, а нещодавно — композицію поллоксамерного гелю рекомбінантного низькомолекулярного EGF кон'югованого з протаміном (rLMWP-EGF), шляхом кон'югування високопозитивно зарядженого rLMWP з N-кінцевим EGF [29].

Останній продемонстрував кращий ефект загоєння опікових ушкоджень [30].

По-третє, вплив EGF на загоєння ран, ймовірно, залежить від дози [31]. Було показано, що вища доза EGF забезпечує вищий рівень загоєння та коротший час загоєння, ніж нижча доза. Це викликає занепокоєння щодо безпеки, оскільки багаторазове застосування EGF може спричинити гіперплазію та гіпертрофію кератиноцитів і фібробластів шкіри, а також сприяти ангіогенезу, що може сприяти розвитку раку, особливо у пацієнтів із слабким імунітетом [32]. Однак клінічні дані на даний момент показали, що лікування EGF добре переносять і значних побічних реакцій не спостерігалося [30].

Під час лікування алопеції ліпосомальний розчин EGF для місцевого застосування трансфолікулярним шляхом сприяв первинному відновленню волосся за допомогою дистрофічного анагенного шляху [33]. У зв'язку з цим механізм дії полягає в EGF, який сприяє проліферації та міграції клітин зовнішньої кореневої оболонки волоссяного фолікула та модулює експресію кількох генів, що регулюють фолікул, через передачу сигналів Wnt/ β -катеніну.

EGF в естетичній медицині. На основі культур клітин фібробластів з rhEGF було встановлено, що rhEGF сприяє міграції та скоротливості старих фібробластів [34] і збільшує виробництво гіалуронової кислоти та синтезу колагену [35]. Отже, він має потенціал як регенератор старіння шкіри.

Розроблено пептиди з rhEGF, які проникають через шкіру при місцевому застосуванні [35]; розробляються космецевтичні засоби з rhEGF, які запобігають або покращують ритиди та звожують шкіру без значних побічних ефектів [36].

EGF для лікування гіперпігментації. EGF є неінвазивним і ефективним методом

лікування мелазми. Локальне застосування сироватки із вмістом EGF двічі на день протягом 8 тижнів зменшила мелазму в 73,4% випадків експериментальної групи без будь-яких побічних ефектів [37].

EGF діє на меланоцити, зменшуючи експресію білків, пов'язаних з меланогенезом (наприклад, транскрипційного фактора, пов'язаного з мікрофталмією тирозинази/MITF), у результаті пригнічуючи або регулюючи синтез меланіну [38]. Він також ефективний у запобіганні постзапальної гіперпігментації після фракційного лазерного лікування діоксидом вуглецю; його щоденне застосування призвело до значної стимуляції загоєння з легким свербінням.

EGF для реструктуризації шкіри. EGF сприяє реструктуризації тканин шкіри; покращує стан прищів на обличчі, як запальних так і незапальних, якщо його застосовувати у вигляді крему rhEGF протягом 6 тижнів. Він також зменшує вироблення шкірного сала та збільшує зволоження, завдяки чому місцевий rhEGF може бути ефективним і безпечним допоміжним варіантом лікування вульгарних вугрів легкого та середнього ступеня тяжкості [39].

EGF також реструктурує шкіру з розтяжками; він використовується як додаткове лікування до абляційного фракційного вуглекислого лазера двічі на день до одного місяця після останнього сеансу, демонструючи значне покращення розтяжок. Біопсія шкіри виявила збільшення товщини епідермісу та зменшення еластичної фрагментації [40].

VI. ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ EGF У БІОІНЖЕНЕРІЇ

Біоінженерні імпланти стають надзвичайно перспективними для розробки біосумісних поверхонь спрямованих на сприяння та підтримку регенерації тканин.

Впродовж останніх трьох десятиліть, спроби імітувати механізми природи які беруть участь у розвитку тканин і процесах загоєння та іммобілізація факторів росту на різних субстратах інтенсивно вивчалася кількома групами [41]. Такий інтерес наукового співтовариства можна віднести до безпосереднього впливу факторів росту майже на всі фундаментальні клітинні процеси, включаючи виживання клітин, проліферацію, міграцію, диференціювання та апоптоз. Крім того, вважається що іммобілізація фактору росту обмежує їх ендцитоз/деградацію та їх дифузійну рухливість, таким чином ускладнюючи міграцію до області імплантату [41]. У цьому випадку епідермальний фактор росту (EGF) як розчинний 6 кДа поліпептид, який опосередковує його біологічну функцію шляхом стимулювання олігомеризації і фосфорилування клітин поверхневих рецепторів EGF (EGFR), привернув багато уваги і вже показав великі перспективи для покоління розумних імплантатів рогівки сприяючи повторній епітелізації [42] та експансії стовбурових клітин (in ViVo) [43].

Внутрішнє відновлення центральної нервової системи (ЦНС) після травм є дуже обмеженим, проте недавній прогрес у галузі терапії стовбуровими клітинами відкрили нові та перспективні шляхи. Використання стовбурових клітин/ прогеніторних клітин (NS/PC) привернуло багато інтересу. Їх використання призвело до надзвичайно багато обіцяючих результатів у тварин [44].

Для отримання оптимальних результатів розробка системи подачі стовбурових клітин об'єднує дизайн каркаса та біомолекулярну доставку для прискорення регенерації. Використання NS/PC вимагає їх вибіркового розширення, процес, який включає специфічні фактори росту (тобто епідермальні і фібробластні фактори росту, EGF і FGF, відповідно). У такій терапії EGF є одним з елементів який наноситься на фібрин з біорезорбного матеріалу.

Для людського EGF (hEGF) хімія амінів була визнаною субоптимальною, оскільки бічні ланцюги лізину hEGF значною мірою сприяють зв'язуванню рецепторів; їх участь в утворенні зв'язаного аміду під час EGF іммобілізації значно зменшує його біоактивність. Намагаючись протидіяти цьому, орієнтоване і стабільне прив'язування hEGF було успішно досягнуто за допомогою використання рекомбінантних химер EGF. Тобто EGF був об'єднаний з різними маркерами або доменами, включаючи регіон Fc імуноглобуліну G, полігістидин або спіральні пептидні мітки, щоб згодом прив'язати ці химери до поверхонь на якому протеїн A/G, нітрилотриацетат (NTA) або комплементарний пептид спіралі іммобілізується ковалентним способом.

На рисунку 3 показано методи іммобілізації EGF на CMD.

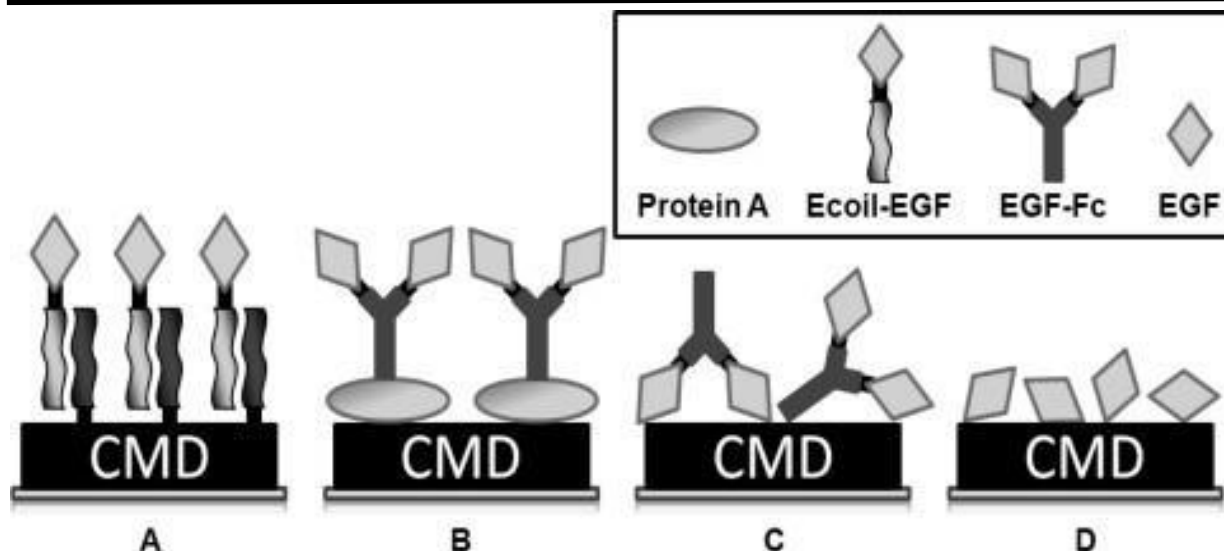


Рис. 3 Методи іммобілізації EGF на CMD. (A) Ecoil-EGF захоплення на ковалентно приєднаному пептидному шарі E.coli, (B) EGF-Fc захоплення на ковалентно приєднаному шарі протеїну A та випадковому ковалентному прикріпленню (C) EGF-Fc і (D) неміченого EGF на шарі CMD [44]

EGF зчеплення проводиться на поверхні, зчеплений з карбоксиметильованим декстраном (CMD) шляхом застосування орієнтованих і неорієнтованих методів, Проте, нековалентне, але стабільне захоплення EGF через маркери є великою перспективою, але ця методика повинна розглядатися з обережністю через природу, і положення міток впливаючих на EGF біоактивність [45]. Більш конкретно, аналітично було доведено шкідливість впливу Fc на біоактивність EGF при злитті на його N- або C-кінець, як виведено зі здатності цих конструкцій до індукції фосфорилування клітинного рецептора A-431 (*in vitro*). Вплив різних тегів на сигналізацію EGF, ніколи не був суворим порівнянням, хоча кілька незалежних досліджень продемонстрували, що частина EGF цих химерних білків здатна сприяти клітинній реакції.

VII. ВИСНОВКИ

Проаналізовано молекулярно-біологічні властивості та механізм дії епідермального фактора росту. На сьогоднішній день перспективним

залишається використання епідермального фактора росту в регенеративній медицині та в біоінженерії, враховуючи безпосередній вплив факторів росту майже на всі фундаментальні клітинні процеси, включаючи виживання клітин, проліферацію, міграцію, диференціювання та апоптоз.

Фінансування. Робота підтримана грантом Міністерства освіти і науки України “ Розроблення засобу на основі епідермального фактору росту із ранозагоювальними властивостями” у рамках держзамовлення на науково-технічні (експериментальні) розробки та науково-технічну продукцію в 2023–2024 рр.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі пацієнти, що мають відношення до рукопису дали згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів.

0009-0004-2292-1887 (A,B,C,D) Dronko Lillia

0000-0002-6023-0428 (A, E) Tetiana Lutsenko

0000-0003-1507-1445 (E,F) Olena Bespalova

0009-0004-9352-1151 (B) Roman Holovin
 0009-0006-6521-145X (B) Denys Yanytskiy
 0009-0001-8996-5356 (B) Viktoriia Kondratiuk
 0009-0005-6809-0991 (B) Valeriia Sokoliuk
 0009-0000-8434-457X (B) Anastasiia Kuznietsova

A- Концепція роботи та дизайн,

B- аналіз даних,

C- Відповідальність за статистичний аналіз,

D- Написання статті,

E- Критичний огляд,

F- Остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. A Cohen, Stanley. Nobel Lecture 1986. Epidermal Growth Factor. In: Physiology or Medicine 1981-1990: Nobel Lectures, Including Presentation Speeches and Laureates' Biographies, T. Frangsmyr and J. Lindsten (eds.) World Scientific Pub Co Inc. 1993 May 1993: 333-345.
2. Wells, A. Int. J. Biochem. Cell. EGF receptor, Biol. 31, 1999 Jun;31(6):637-43.
3. Boulougouris P, Elder J. Epidermal growth factor receptor structure, regulation, mitogenic signalling and effects of activation. *Anticancer Res.* 2001;21(4A):2769-2775;
4. Lorimer IA. Mutant epidermal growth factor receptors as targets for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2002;2(2):91-102. doi:10.2174/1568009023333926
5. Peng Q, Li S, Qin X, et al. EGF +61A/G polymorphism contributes to increased gastric cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2014;14:134. Published 2014 Dec 12. doi:10.1186/s12935-014-0134-4
6. Shahbazi M, Pravica V, Nasreen N, Fakhoury H, Fryer AA, Strange RC, Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Hutchinson IV. Association between functional polymorphism in EGF gene and malignant melanoma. *Lancet.* 2002;359:397-401. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07600-6.
7. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *J Cell Physiol.* 2009;218:460-466. doi: 10.1002/jcp.21635.
8. Taylor JM, Mitchell WM, Cohen S. Epidermal growth factor. Physical and chemical properties. *J Biol Chem.* 1972;247(18):5928-5934.
9. Venturi S, Venturi M. Iodine in Evolution of Salivary Glands and in Oral Health. *Nutrition and Health.* 2009;20(2):119-134. doi:10.1177/026010600902000204
10. Man Wo Tsang, Wan Keung R. Wong, Chi Sang Hung, Kwok-Man Lai, Wegin Tang, Elaine Y.N. Cheung, Grace

Kam, Leo Leung, Chi Wai Chan, Chung Min Chu, Edward K.H. Lam; Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers . *Diabetes Care* 1 June 2003; 26 (6): 1856-1861. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1856>

11. Dawson JP, Berger MB, Lin CC, Schlessinger J, Lemmon MA, Ferguson KM. Epidermal growth factor receptor dimerization and activation require ligand-induced conformational changes in the dimer interface. *Mol Cell Biol.* 2005;25(17):7734-7742. doi:10.1128/MCB.25.17.7734-7742.2005.

12. Leahy DJ. Structure and function of the epidermal growth factor (EGF/ErbB) family of receptors. *Adv Protein Chem.* 2004;68:1-27. doi:10.1016/S0065-3233(04)68001-6

13. Marchbank T, Boulton R, Hansen H, Playford RJ. Human transforming growth factor alpha (TGF-alpha) is digested to a smaller (1-43), less biologically active, form in acidic gastric juice [published correction appears in *Gut.* 2003 Feb;52(2):315.]. *Gut.* 2002;51(6):787-792. doi:10.1136/gut.51.6.787

14. Emerging Functions of Amphiregulin in Orchestrating Immunity, Inflammation, and Tissue Repair / D. M. W. Zaiss et al. *Immunity.* 2015. Vol. 42, no. 2. P. 216-226. URL: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.020> (date of access: 12.12.2023).

15. Dahlhoff, M., Wolf, E., & Schneider, M. R. (2014). The ABC of BTC: Structural properties and biological roles of betacellulin. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 28, 42-48. doi:10.1016/j.semdb.2014.01.002

16. Dao DT, Anez-Bustillos L, Adam RM, Puder M, Bielenberg DR. Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor as a Critical Mediator of Tissue Repair and Regeneration. *Am J Pathol.* 2018;188(11):2446-2456. doi:10.1016/j.ajpath.2018.07.016

17. Segatto O., Anastasi S., Alema S. Regulation of epidermal growth factor receptor signaling by inducible feedback inhibitors. *J Cell Sci.* 2011; 124: 1785-93.

18. Zhang Y.V., Vande Wude GF. Mig-6, signal transduction, stress response and cancer. *Cell cycle.* 2007; 6:507- 13.

19. Anastasi S., Baietti MF, Frosi Y., Alema S., Segatto O. Evolutionarily conserved EBR module RALT/MIG6 mediates suppression of EGFR catalytic activity. *Oncogene.* 2007; 26: 7833-46.

20. Frosi Y, Anastasi S, Ballarò C, et al. A two-tiered mechanism of EGFR inhibition by RALT/MIG6 via kinase suppression and receptor degradation. *J Cell Biol.* 2010;189(3):557-571. doi:10.1083/jcb.201002032

21. Ying H, Zheng H, Scott K, et al. Mig-6 controls EGFR trafficking and suppresses gliomagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(15):6912-6917. doi:10.1073/pnas.0914930107

22. Makkinje A, Quinn DA, Chen A, et al. Gene 33/Mig-6, a transcriptionally inducible adapter protein that binds GTP-Cdc42 and activates SAPK/JNK. A potential marker transcript for chronic pathologic conditions, such as diabetic nephropathy. Possible role in the response to persistent stress. *J Biol Chem.* 2000;275(23):17838-17847.

23. Anastasi S, Fiorentino L, Fiorini M, et al. Feedback inhibition by RALT controls signal output by the ErbB

- network. *Oncogene*. 2003;22(27):4221-4234. doi:10.1038/sj.onc.1206516
24. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma [published correction appears in *Cell*. 2014 Apr 24;157(3):753]. *Cell*. 2013;155(2):462-477. doi:10.1016/j.cell.2013.09.034
25. Lorita J, Soley M, Ramirez I. Epidermal growth factor protects the heart against low-flow ischemia-induced injury. *J Physiol Biochem*. 2010;66:55-62.
26. Arda-Pirincci P, Bolkent S. The role of epidermal growth factor in prevention of oxidative injury and apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Acta Histochem*. 2014;116(1):167-175. doi:10.1016/j.acthis.2013.07.005
27. Hussein Ael-A, Shokeir AA, Sarhan ME, et al. Effects of combined erythropoietin and epidermal growth factor on renal ischaemia/reperfusion injury: a randomized experimental controlled study. *BJU Int*. 2011;107(2):323-328. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09328.x
28. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):585-601. doi:10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x
29. Marquez L, de Abreu FA, Ferreira CL, Alves GD, Miziara MN, Alves JB. Enhanced bone healing of rat tooth sockets after administration of epidermal growth factor (EGF) carried by liposome. *Injury*. 2013;44:558-564.
30. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, Lopez-Saura P, Gonzalez-Lopez T, Castro-Santana MD, Lopez-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J*. 2009;6:331-346.
31. Fernandez-Montequin JI, Valenzuela-Silva CM, Diaz OG, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernandez F, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J*. 2009;6:432-443.
32. Sari Kilicaslan SM, Coskun Cevher S, Gulec Peker EG. Ultrastructural changes in blood vessels in epidermal growth factor treated experimental cutaneous wound model. *Pathol Res Pract*. 2013;209:710-715.
33. Paik SH, Yoon JS, Ryu HH, et al. Pretreatment of epidermal growth factor promotes primary hair recovery via the dystrophic anagen pathway after chemotherapy-induced alopecia. *Exp Dermatol*. 2013;22(7):496-499. doi:10.1111/exd.12182
34. Kim D, Kim SY, Mun SK, Rhee S, Kim BJ. Epidermal growth factor improves the migration and contractility of aged fibroblasts cultured on 3D collagen matrices. *Int J Mol Med*. 2015;35:1017-1025.
35. Jeon YJ, Kim YH, Jeon YJ, Lee WW, Bae IG, Yi KW, et al. Increased synthesis of hyaluronic acid by enhanced penetration of CTP-EGF recombinant in human keratinocytes. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18:1539-1545.
36. Vivó-Sesé I, Plá Miralles MD, Carbonell-Ripoll C, Ricarte-Amorós P, López-Cacho JM, Russo G, et al. Estudio de eficacia del producto factor de crecimiento epidérmico + ácido hialurónico fórmula. *Actual Med*. 2015;100:76-80. 10.15568/am.2015.795.or03.
37. L Lyons A, Stoll J, Moy R. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Study of the Efficacy of Topical Epidermal Growth Factor for the Treatment of Melasma. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(9):970-973.
38. Austin E, Nguyen JK, Jagdeo J. Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(11):S1545961619P1156X.
39. Kim HK, Yeo IK, Li K, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Topical epidermal growth factor for the improvement of acne lesions: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, split-face trial. *Int J Dermatol*. 2014;53:1031-1036.
40. Disphanurat W, Kaewkes A, Suthiwartnarueput W. Comparison between topical recombinant human epidermal growth factor and aloe vera gel in combination with ablative fractional carbon dioxide laser as treatment for striae alba: A randomized double-blind trial. *Lasers Surg Med*. 2020;52:166-175.
41. Ma Z, Mao Z, Gao C. Surface modification and property analysis of biomedical polymers used for tissue engineering. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2007;60(2):137-157. doi:10.1016/j.colsurfb.2007.06.019
42. Klenkler BJ, Dwivedi D, West-Mays JA, Sheardown H. Corneal epithelial cell adhesion and growth on EGF-modified aminated PDMS. *J Biomed Mater Res A*. 2010;93(3):1043-1049. doi:10.1002/jbm.a.32578
43. Nakaji-Hirabayashi T, Kato K, Iwata H. Surface-anchoring of spontaneously dimerized epidermal growth factor for highly selective expansion of neural stem cells. *Bioconjug Chem*. 2009;20(1):102-110. doi:10.1021/bc800331t
44. Parr AM, Kulbatski I, Zahir T, et al. Transplanted adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells promote early functional recovery after rat spinal cord injury. *Neuroscience*. 2008;155(3):760-770. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.05.042
45. Boucher C, St-Laurent G, Loignon M, Jolicoeur M, De Crescenzo G, Durocher Y. The bioactivity and receptor affinity of recombinant tagged EGF designed for tissue engineering applications is defined by the nature and position of the tags. *Tissue Eng Part A*. 2008;14(12):2069-2077. doi:10.1089/ten.tea.2008.0037.

UDC 57.01/.08

PROSPECTS OF THE APPLICATION OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN REGENERATE MEDICINE AND BIOENGINEERING

¹Liliia Dronko

dronko-fbmi@lil.kpi.ua

¹Olena Bespalova

bespalova.olena@lil.kpi.ua

^{1,2}Tetyana Lutsenko

lutsenko.tetiana@lil.kpi.ua

¹Roman Holovin

holovin.romn@lil.kpi.ua

¹Viktoriia Kondratiuk

vikakndrtk@gmail.com

¹Anastasiia Kuznietsova

kuznietsova.anastasiia@lil.kpi.ua

¹Valeriia Sokoliuk

sokolyuk.valeria@lil.kpi.ua

¹Denys Yanytskiy

yanytskiy.denys@lil.kpi.ua

¹National Technical University of Ukraine

Ihor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute

Kyiv, Ukraine

“Limited liability company

"PRO-PHARMA UNIVERSAL AGENCY"

Kyiv, Ukraine

Abstract. *Problems.* Epidermal growth factor receptors and their ligands, particularly epidermal growth factor and heparin-binding EGF-like growth factor, play a key role in the regulation of cellular processes such as proliferation, differentiation, migration and survival. Their properties make them promising for use in regenerative medicine and bioengineering. The goal of the work. The main goal of the analytical review was the analysis of molecular biological properties of epidermal growth factor and participation in the regenerative processes of the human body.

Methodology of implementation. The paper analyzes molecular biological properties and the main clinical application of epidermal growth factor in regenerative medicine and bioengineering. Exogenous administration of epidermal growth factor has shown beneficial antiapoptotic and antioxidant effects and has been found to reduce ischemia-induced tissue damage in various organs such as the heart, intestine, and kidney. Epidermal growth factor is used to treat alopecia and dermatitis after chemotherapy, burns, diabetic foot ulcers, postoperative ulcers, oral mucositis, pharyngeal ulcers, and perforation of the tympanic membrane. The use of epidermal growth factor shows some success in restructuring the skin and accelerating the healing of ulcers. When using epidermal growth factor as a medical therapy, personal history and family genetic background should be taken into account. In bioengineering, epidermal growth factor is used to create biocompatible implants aimed at supporting tissue regeneration. The use of recombinant epidermal growth factor chimeras allows optimizing the bioactivity of implants. *Conclusion.* In general, understanding the properties and mechanisms of action of epidermal growth factor receptors and ligands will contribute to the development of new treatments and bioengineering technologies to improve the health and quality of life of patients.

Key words: epidermal growth factor, heparin binding growth factor, epidermis, bioengineering