

## D-Pinitol Improved the Healing in the Experimental Excision Wound Model via Inhibition of NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$ Pathway and Accelerate Angiogenesis

Shunning BAI<sup>1</sup> & Peng WU<sup>2</sup>\*

<sup>1</sup> Department of Orthopedics, Yan'an People's Hospital, Yan'an, 716000, China

<sup>2</sup> Department of Orthopedics, PLA No. 986 Hospital, No. 6 of Jianshe West Road, Beilin District, Xi'an, Shaanxi, 710056, China

**SUMMARY.** Wound healing is a complex physiological process that is significantly associated with morbidity and mortality; thus, it represents a major health concern. D-pinitol, a cyclic polyol, has shown its wound healing potential *in vitro*. The aim was to determine the efficacy of pinitol against excision wounds in the experimental animal model. Excision wounds (sized 300 mm<sup>2</sup> and 2 mm depth) were made on the back of the neck of Sprague Dawley rats, and pinitol (5, 10, and 20 mg/kg, p.o.) was administered for 21 days. Various biochemical, molecular, and histopathological parameters were evaluated in wound tissue. Pinitol (10 and 20 mg/kg) treatment showed a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in the wound area, epithelization period, and scar width, whereas the rate of wound contraction, hydroxyproline content, and protein content were significantly ( $p < 0.05$ ) increased as compared to vehicle control group animals. The elevated oxido-nitrosative stress (SOD, GSH, MDA, and NO) in wound tissue were significantly ( $p < 0.05$ ) attenuated by pinitol treatment. Administration of pinitol caused significant down-regulation protein expressions of NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B $\alpha$  as well as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 mRNA expressions, whereas significant up-regulation in Ang-1, Tie-2, VEGF-c, and collagen-1 mRNA expression in the wound. The alteration in wound architecture was significantly attenuated ( $p < 0.05$ ) by pinitol treatment. Pinitol inhibited NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  pathway to attenuate inflammatory response (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6) and accelerates angiogenesis (Ang-1, collagen-1, VEGF-c, and Tie-2), thus improved the wound healing process.

**RESUMEN.** La cicatrización de heridas es un proceso fisiológico complejo que se asocia significativamente con morbilidad y mortalidad; por lo tanto, representa un importante problema de salud. El D-pinitol, un poliol cíclico, ha demostrado su potencial de curación de heridas *in vitro*. El objetivo fue determinar la eficacia del pinitol contra heridas por escisión en el modelo animal experimental. Se realizaron heridas de escisión (tamaño 300 mm<sup>2</sup> y 2 mm de profundidad) en la parte posterior del cuello de ratas Sprague Dawley, y se administró pinitol (5, 10 y 20 mg/kg, p.o.) durante 21 días. Se evaluaron varios parámetros bioquímicos, moleculares e histopatológicos en el tejido de la herida. El tratamiento con pinitol (10 y 20 mg/kg) mostró una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) en el área de la herida, el período de epitelización y el ancho de la cicatriz, mientras que la tasa de contracción de la herida, el contenido de hidroxiprolina y el contenido de proteínas fueron significativamente ( $p < 0.05$ ) aumentó en comparación con los animales del grupo de control de vehículo. El estrés oxido-nitrosativo elevado (SOD, GSH, MDA y NO) en el tejido de la herida se atenuó significativamente ( $p < 0.05$ ) por el tratamiento con pinitol. La administración de pinitol provocó expresiones proteicas de regulación descendente significativas de NF- $\kappa$ B e I $\kappa$ B $\alpha$ , así como expresiones de ARNm de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, mientras que una regulación positiva significativa en Ang-1, Tie-2, VEGF-c, y expresión de ARNm de colágeno-1 en la herida. La alteración en la arquitectura de la columna se atenuó significativamente ( $p < 0.05$ ) por el tratamiento con pinitol. Pinitol inhibió la vía de NF- $\kappa$ B / I $\kappa$ B $\alpha$  para atenuar la respuesta inflamatoria (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) y acelera la angiogénesis (Ang-1, colágeno-1, VEGF-c y Tie-2), mejorando así el proceso de curación de heridas.

**KEY WORDS:** Ang-1, Collagen-1, D-Pinitol, NF- $\kappa$ B, Tie-2, VEGF-c, Wound Healing

\*Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wupengpeng0510@sina.com