

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНЗИМНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ СЕРЦЯ ЗА УМОВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ Й ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТОМ

**Вступ.** Черепно-мозкова травма є однією з основних причин смертності та захворюваності в усьому світі. Нерідко вона поєднується з ураженням кісток скелета і частіше трапляється у чоловіків, ніж у жінок. Стаття належить до біологічних атрибутів людини і не може не позначитися на перебізі тяжкої травми та її системному впливі на організм.

**Мета дослідження** – з'ясувати динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту серця за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі й ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

**Методи дослідження.** Експерименти проведено на 156 білих щурах різної статі лінії Вістар масою 200–220 г. Усіх тварин поділили на шість груп: дві контрольних (по 6 щурів-самиць і самців) та чотири дослідних (1-ша і 2-га – по 45 щурів різної статі, в яких моделювали краніоскелетну травму; 3-тя і 4-та – по 27 щурів різної статі, яким після нанесення травми проводили корекцію шляхом внутрішньочеревного введення розчину 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату). Щурів 1-ї та 2-ї дослідних груп виводили з експерименту через 1, 3, 7, 14 і 28 днів, тварин 3-ї та 4-ї дослідних груп – через 7, 14 і 28 днів. Для дослідження брали серце, в гомогенаті якого визначали супероксиддисмутазну і каталазу активність.

**Результати й обговорення.** У посттравматичний період динаміка досліджуваних показників у щурів різної статі була подібною. Показники знижувалися до 7-ї доби експерименту і зростали до 28-ї доби, не досягаючи рівня контролю, за винятком супероксиддисмутазної активності серця, яка в самиць нормалізувалася. У всі терміни посттравматичного періоду величини досліджуваних показників у самиць були статистично вірогідно більшими, ніж у самців. Під впливом корекції в самиць та самців супероксиддисмутазна і каталазна активність серця ставала вищою порівняно зі щурами без корекції. Водночас ступінь приросту досліджуваних показників за умов корекції був суттєво більшим у самців, ніж у самиць.

**Висновки.** Під впливом краніоскелетної травми у самців спостерігають більше виснаження ензимної ланки антиоксидантного захисту, що виявляють на основі більшого зниження стосовно контролю супероксиддисмутазної і каталазної активності серця порівняно із самицями. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів різної статі сприяє протекції порушень досліджуваних показників, ступінь якої суттєво вищий у самців.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** черепно-мозкова травма; скелетна травма; щури-самці; щури-самиці; оксидативний стрес; серце; антиоксидантний захист; 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

ВСТУП. Черепно-мозкова травма є однією з основних причин смертності та захворюваності в усьому світі. Нерідко вона поєднується з ураженням кісток скелета і через синдром взаємного обтяження характеризується значною тяжкістю та високою летальністю [1]. Як свідчать дані літератури, тяжка поєднана травма частіше трапляється у чоловіків, ніж у жінок [2]. Стаття належить до біологічних атрибутів людини, включаючи анатомічні та фізіологічні особливості, а також представляє соціально сконструйовані ролі й поведінку [3], що не може не позначитися на перебізі тяжкої травми і реабілітації постраждалих [4, 5].

У механізмах поєднаної краніоскелетної травми (КСТ) ключову роль відіграє розвиток вторинних уражень органів, віддалених від безпосереднього місця ушкодження. Цьому сприяють системні порушення, серед яких головними є порушення мікроциркуляції, гіпоксія, активація лейкоцитів з надмірним синтезом медіаторів запалення та активних форм кисню, що формує оксидативний стрес, дистрофічні зміни у внутрішніх органах і розвиток поліорганної дисфункції [6]. Ряд досліджень свідчить про те, що

© Ан. А. Гудима, О. В. Денефіль, 2024.

оксидативний стрес залежить від біологічної статі й рівня естрогенів [7]. Однак статевих особливостей вторинного ураження серця за умов КСТ практично не досліджено. Немає даних щодо динаміки за цих умов ключових компонентів ензимної ланки антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД) і каталази активності, зниження якої лежить в основі розвитку оксидативного стресу при КСТ.

Одним з напрямків сучасної терапії оксидативного стресу є підвищення антиоксидантного захисту і протекція клітин від гіпоксичного впливу [8]. Перспективним препаратом комплексної антиоксидантної та антигіпоксичної дії вважають 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат [9, 10]. Завдяки прямій антиоксидантній дії та активації власної антиоксидантної системи препарат сприяє протекції клітинних мембран і мембранозв'язаних ензимів. Препарат також активізує сукцинатозалежні реакції, які сприяють накопиченню макроергічних фосфатів і зниженню концентрації лактату.

Мета дослідження – з'ясувати динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту серця за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі й ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти проведено на 156 білих щурах різної статі лінії Вістар масою 200–220 г. Усіх тварин поділили на шість груп: дві контрольних (по 6 щурів-самиць і самців) та чотири дослідних (1-га і 2-га – по 45 щурів різної статі, в яких моделювали КСТ; 3-тя і 4-та – по 27 щурів різної статі, яким після нанесення КСТ проводили корекцію шляхом внутрішньочеревного введення розчину 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату). Всі експерименти, під час яких наносили КСТ, виконували за умов використання тіопентал-натрієвого наркозу (40 мг·кг<sup>-1</sup>). Контрольних тварин тільки вводили в наркоз.

Краніоскелетну травму моделювали шляхом нанесення дозованого удару тупим предметом по черепу з енергією 0,375 Дж, який спричиняв закриту черепно-мозкову травму середнього ступеня тяжкості, та додаткового дозованого удару по стегну з енергією 0,637 Дж, що викликав закритий перелом стегна [11]. З метою корекції в 3-й і 4-й дослідних групах щурам різної статі з 1-ї доби після нанесення КСТ внутрішньочеревно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ “Науково-виробнича фірма “Мікрохім”, Україна) в дозі 100 мг/кг [12].

Через 1, 3, 7, 14 і 28 днів після моделювання КСТ щурів 1-ї та 2-ї дослідних груп за умов за-

стосування тіопентал-натрієвого наркозу виводили з експерименту методом тотального кровопускання із серця. Тварин 3-ї та 4-ї дослідних груп виводили з експерименту через 7, 14 і 28 днів. Для досліджень брали серце, яке відмивали від крові, охолоджували та гомогенізували в гомогенізаторі Silent Crasher 75000 (Німеччина). У 10 % екстракті гомогенату серця з використанням спектрофотометра LabAnalyt SP-V1000 (“Granum”, Китай) визначали СОД і каталазну активність [13].

У ході досліджень дотримувалися загальних етичних принципів експериментів на тваринах, які було ухвалено на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001) й узгоджено з положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Отримані цифрові дані опрацьовували із застосуванням програмного пакета STATISTICA 10.0 (“StatSoft Inc.”, США), серійний номер диска BXXR303F737429FA-8. Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ; UQ). Додатково з метою нівелювання різного вихідного рівня СОД і каталазної активності серця в динаміці КСТ розраховували відношення індивідуальних величин СОД і каталазної активності серця до середньої величини контрольної групи. З метою порівняння ступеня приросту досліджуваних показників під впливом корекції додатково розраховували відношення індивідуальних величин СОД і каталазної активності серця у щурів різної статі з КСТ, яким вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи травмованих щурів без корекції через 7, 14 і 28 днів експерименту.

Відмінності між контрольними та дослідними групами оцінювали за критерієм Манна – Уїтні.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати досліджень показали (табл. 1), що внаслідок моделювання КСТ у самиць СОД активність серця через 1 добу посттравматичного періоду, порівняно з контролем, підвищувалась на 6,8 %, що було статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ). У подальшому показник стосовно контролю знижувався (через 3 доби – на 22,7 %,  $p < 0,05$ , через 7 днів – на 46,0 %,  $p < 0,05$ ) і досягав мінімальної величини. Через 14 днів він збільшувався на 32,8 % порівняно з результатом попереднього терміну спостереження ( $p < 0,05$ ), проте залишався істотно меншим від контролю (на 28,2 %,  $p < 0,05$ ) та результатів 1-ї і 3-ї доби експерименту (відповідно, на 32,8 %,  $p_1 < 0,05$ ; на 7,2 %,  $p_3 < 0,05$ ). Через 28 днів СОД активність серця продовжувала зростати на 27,0 % порівняно з результатом

Таблиця 1 – Динаміка супероксиддисмутазиної і каталазної активності серця після моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній та верхній квартилі))

Контроль	Термін обстеження, доби				
	1-ша	3-тя	7-ма	14-та	28-ма
СОД активність, ум. од. · мг <sup>-1</sup>					
Самиці					
4,85 (4,66; 4,90)	5,18* (5,07; 5,44)	3,75* (3,63; 3,89) p <sub>1</sub> <0,05	2,62* (2,57; 2,99) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	3,48* (3,38; 3,62) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>7</sub> <0,05	4,42 (4,29; 4,68) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>14</sub> <0,05
Самці					
4,44 (4,24; 4,49)	3,24 (3,09; 4,48)	2,77* (2,59; 2,84) p <sub>1</sub> <0,05	1,58* (1,50; 1,81) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	2,45* (2,35; 2,50) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>7</sub> <0,05	3,64* (3,56; 3,84) p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>14</sub> <0,05
p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Каталазна активність, мккат · кг <sup>-1</sup>					
Самиці					
4,80 (4,29; 5,30)	5,12 (4,95; 5,18)	3,70* (3,61; 3,98) p <sub>1</sub> <0,05	2,96* (2,66; 3,20) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	3,42* (3,34; 3,65) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>7</sub> <0,05	4,12* (4,04; 4,22) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>14</sub> <0,05
Самці					
3,77 (3,45; 3,85)	3,71 (3,60; 3,91)	3,16* (3,01; 3,33) p <sub>1</sub> <0,05	2,14* (2,10; 2,39) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	2,61* (2,50; 3,00) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>7</sub> <0,05	2,58* (2,48; 2,62) p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>7</sub> <0,05 p <sub>14</sub> >0,05
p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примітки:

1. \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05).

2. p – вірогідність відмінностей між дослідними групами щурів-самиць і самців; p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 1-ї доби експерименту; p<sub>3</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 3-ї доби експерименту; p<sub>7</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 7-ї доби експерименту; p<sub>14</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 14-ї доби експерименту.

14-ї доби (p<sub>14</sub><0,05), вона також виявилась істотно вищою порівняно з результатами 3-ї і 7-ї діб експерименту (відповідно, на 17,9 %, p<sub>3</sub><0,05; на 68,7 %, p<sub>7</sub><0,05) і досягала рівня контролю (p>0,05).

У самців динаміка СОД активності серця була подібною. Через 1 добу експерименту показник суттєво не відрізнявся від контролю (p>0,05), проте в подальшому до 7-ї доби знижувався. У цей термін він ставав на 64,4 % меншим, ніж у контрольній групі (p<0,05), на 51,2 % – порівняно з результатом 1-ї доби експерименту (p<sub>1</sub><0,05) та на 43,0 % – порівняно з результатом 3-ї доби (p<sub>3</sub><0,05). Через 14 діб СОД активність серця підвищувалася на 55,1 % порівняно з результатом 7-ї доби (p<sub>7</sub><0,05), проте не досягала рівня контролю та результатів 1-ї і 3-ї діб експерименту та залишалася статистично вірогідно нижчою (відповідно, на 44,8 %,

p<0,05; на 24,4 %, p<sub>1</sub><0,05; на 11,6 %, p<sub>3</sub><0,05). Через 28 діб показник продовжував зростати, досягав результату 1-ї доби експерименту (p<sub>1</sub>>0,05), ставав статистично вірогідно більшим порівняно з результатами 3-ї, 7-ї і 14-ї діб (відповідно, на 31,4 %, p<sub>3</sub><0,05; у 2,3 раза, p<sub>7</sub><0,05; на 48,6 %, p<sub>14</sub><0,05), проте не досягав рівня контролю та залишався на 18,0 % меншим (p<0,05).

Порівняння експериментальних груп самиць і самців показало, що в контрольних групах СОД активність серця виявилася статистично вірогідно вищою в самиць порівняно із самцями (на 9,2 %, p<0,05). Так само в самиць СОД активність серця більшою була й у динаміці експерименту: через 1 добу – на 59,9 % (p<0,05), через 3 доби – на 35,4 % (p<0,05), через 7 діб – на 65,8 % (p<0,05), через 14 діб – на 42,0 % (p<0,05), через 28 діб – на 21,4 % (p<0,05).

У свою чергу, каталазна активність серця в самиць через 1 добу після моделювання КСТ зростала, проте результат виявився статистично не вірогідним ( $p > 0,05$ ). У подальшому показник знижувався і до 7-ї доби експерименту досягав мінімальної величини. У цей термін він був на 38,8 % меншим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), на 42,2 % – порівняно з результатом 1-ї доби експерименту ( $p_1 < 0,05$ ) та на 20,0 % – порівняно з результатом 3-ї доби ( $p_3 < 0,05$ ). У подальшому через 14 днів каталазна активність серця підвищувалася і ставала на 15,5 % більшою порівняно з результатом 7-ї доби ( $p_7 < 0,05$ ), досягала результату 3-ї доби ( $p_3 > 0,05$ ) і була на 33,2 % меншою, ніж через 1 добу експерименту ( $p_1 < 0,05$ ), та на 28,8 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Через 28 днів показник продовжував зростати і ставав статистично вірогідно більшим порівняно з результатами 3-ї, 7-ї та 14-ї доби експерименту (відповідно, на 11,4, 39,2 і 20,5 %,  $p_3 < 0,05$ ,  $p_7 < 0,05$ ,  $p_{14} < 0,05$ ). У цей термін показник не досягав результату 1-ї доби експерименту та рівня контролю і залишався статистично вірогідно меншим (відповідно, на 19,5 %,  $p_1 < 0,05$ ; на 14,2 %,  $p < 0,05$ ).

У самців каталазна активність серця через 1 добу експерименту теж статистично вірогідно не відрізнялася від рівня контролю ( $p > 0,05$ ) і в подальшому до 7-ї доби знижувалася. Через 3 доби показник ставав меншим від контролю на 16,2 % ( $p < 0,05$ ), через 7 днів – на 43,2 % ( $p < 0,05$ ). У цей термін він також був істотно нижчим порівняно з результатами 1-ї (на 42,3 %,  $p_1 < 0,05$ ) і 3-ї доби експерименту (на 32,3 %,  $p_3 < 0,05$ ). У подальшому через 14 днів показник

зростав і ставав на 22,0 % більшим порівняно з результатом 7-ї доби ( $p_7 < 0,05$ ), проте не досягав результатів 1-ї та 3-ї доби експерименту і величини контрольної групи та залишався статистично вірогідно меншим (відповідно, на 29,6 %,  $p_1 < 0,05$ ; на 17,4 %,  $p_3 < 0,05$ ; на 30,8 %,  $p < 0,05$ ). Через 28 днів експерименту величина каталазної активності серця залишалася на рівні 14-ї доби ( $p_{14} > 0,05$ ).

Порівняння щурів різної статі показало, що вже в контрольних групах каталазна активність серця виявилася статистично вірогідно більшою в самиць, ніж у самців, – на 27,3 % ( $p < 0,05$ ). У динаміці моделювання КСТ у всі терміни пост-травматичного періоду показник теж залишався статистично вірогідно вищим у самиць порівняно із самцями: через 1 добу – на 38,0 % ( $p < 0,05$ ), через 3 доби – на 17,1 % ( $p < 0,05$ ), через 7 днів – на 38,3 % ( $p < 0,05$ ), через 14 днів – на 31,0 % ( $p < 0,05$ ), через 28 днів – на 59,7 % ( $p < 0,05$ ).

З метою нівелювання статевої відмінності СОД і каталазної активності серця розраховували відношення індивідуальних величин показників у динаміці КСТ до середньої величини контрольної групи (табл. 2).

Результати досліджень показали, що відношення індивідуальних величин СОД активності серця в динаміці КСТ до середньої величини контрольної групи через 1, 3, 7 і 14 днів експерименту в самців було статистично вірогідно меншим, ніж у самиць (відповідно, на 31,6, 19,3, 33,9 та 23,1 %,  $p < 0,05$ ). Через 28 днів відмінності величини досліджуваного показника у групах порівняння виявилися статистично не вірогідними ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2 – Динаміка відношення індивідуальних величин супероксиддисмутазної і каталазної активності серця до середньої величини контрольної групи після моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній та верхній квартилі))

Стать щурів	Термін обстеження, доби				
	1-ша	3-тя	7-ма	14-та	28-ма
СОД активність					
Самиці	1,068 (1,045; 1,122)	0,773 (0,748; 0,802)	0,540 (0,530; 0,616)	0,718 (0,697; 0,746)	0,911 (0,885; 0,965)
Самці	0,730 (0,696; 0,783)	0,624 (0,583; 0,640)	0,357 (0,338; 0,408)	0,552 (0,528; 0,564)	0,820 (0,802; 0,865)
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Каталазна активність					
Самиці	1,067 (1,031; 1,079)	0,771 (0,751; 0,829)	0,617 (0,596; 0,666)	0,713 (0,695; 0,760)	0,858 (0,842; 0,879)
Самці	0,984 (0,954; 1,036)	0,838 (0,797; 0,883)	0,568 (0,557; 0,634)	0,692 (0,662; 0,794)	0,684 (0,658; 0,695)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примітка. Тут і в таблиці 3: p – вірогідність відмінностей між групами щурів-самиць і самців.



У свою чергу, відношення індивідуальних величин каталазної активності серця в динаміці КСТ до середньої величини контрольної групи теж було статистично вірогідно меншим у самців тільки через 28 днів експерименту (на 20,3 %,  $p < 0,05$ ). В інші терміни відмінності величини досліджуваного показника між групами щурів із КСТ виявилися статистично не вірогідними ( $p > 0,05$ ).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів різної статі з КСТ протягом 6 днів посттравматичного періоду показало, що в самиць (рис. 1) СОД активність серця, порівняно з тваринами без корекції, підвищувалася, проте результат виявив-

ся статистично вірогідним через 14 і 28 днів (відповідно, на 6,6 та 12,9 %,  $p < 0,05$ ).

У самців із КСТ СОД активність серця під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом теж підвищувалася. Результат, порівняно з травмованими щурами без корекції, виявився статистично вірогідним через 7 і 14 днів експерименту (відповідно, на 25,3 та 30,6 %,  $p < 0,05$ ). Через 28 днів відмінності величини досліджуваного показника були неістотними ( $p > 0,05$ ).

У свою чергу, каталазна активність серця в самиць із КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (рис. 2), порівняно з аналогічними щурами без корекції,

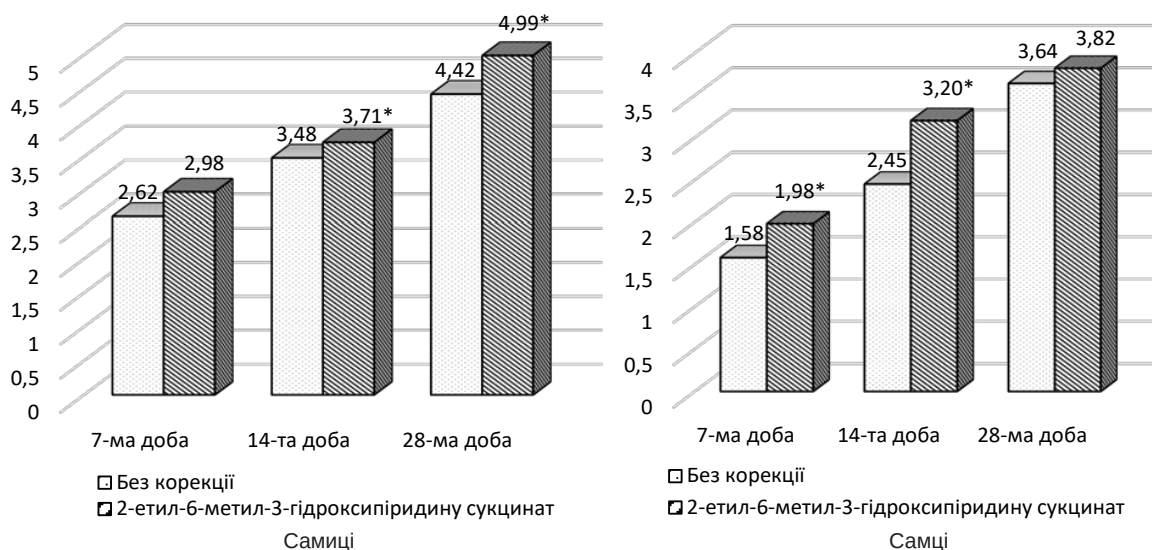


Рис. 1. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на супероксиддисмутази активність серця у щурів різної статі (у відсотках до рівня контролю) за умов краніоскелетної травми.

Примітка. Тут і на рисунку 2: \* – відмінності стосовно групи тварин без корекції статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

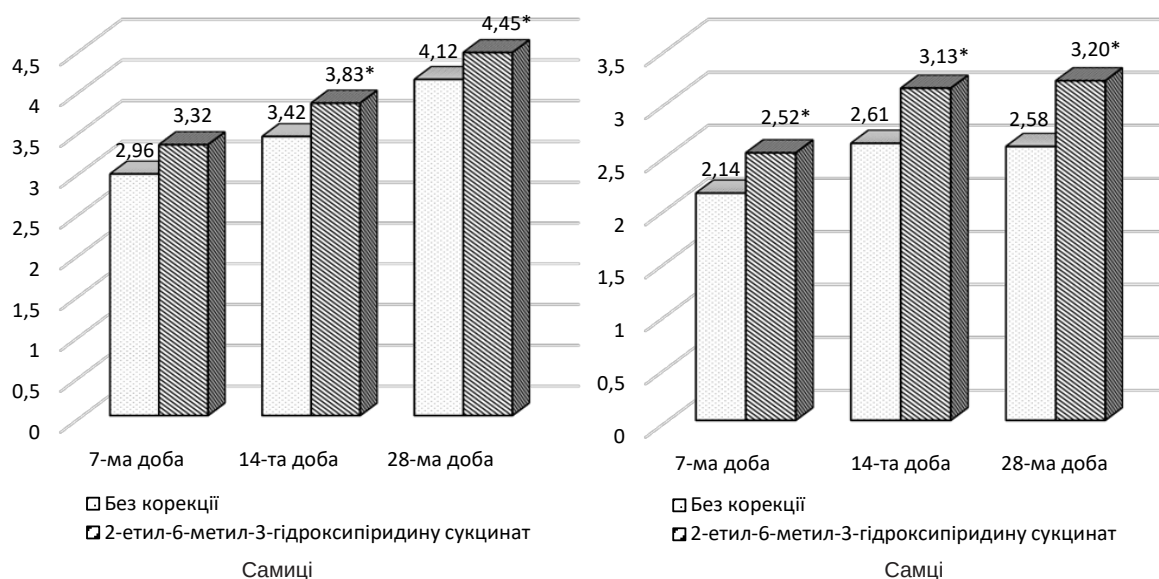


Рис. 2. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на каталазну активність серця у щурів різної статі (у відсотках до рівня контролю) за умов краніоскелетної травми.

зростала. Результат виявився статистично значущим через 14 і 28 діб експерименту (відповідно, на 12,0 та 8,0 %,  $p < 0,05$ ). Водночас у самців під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом каталазна активність серця підвищувалася в усі терміни спостереження: через 7 діб – на 17,8 % ( $p < 0,05$ ), через 14 діб – на 19,9 % ( $p < 0,05$ ), через 28 діб – на 24,0 % ( $p < 0,05$ ).

З метою порівняння ступеня збільшення величин СОД і каталазної активності серця в самиць і самців із КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом розраховували відношення індивідуальних величин досліджуваного показника щурів, яким уводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи травмованих щурів без корекції (табл. 3). Результати досліджень показали, що ступінь зростання СОД активності через 7 і 28 діб між групами щурів різної статі статистично вірогідно не відрізнявся, проте через 21 добу був суттєво більшим у самців і на 22,5 % перевищував показник самиць ( $p < 0,05$ ).

Водночас ступінь зростання каталазної активності під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів різної статі з КСТ через 7 діб експерименту суттєво не відрізнявся ( $p > 0,05$ ), проте через 14 і 28 діб виявився статистично вірогідно більшим у самців (відповідно, на 7,0 та 14,8 %,  $p < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать про те, що в контрольних групах СОД і каталазна активність серця в самиць суттєво вища, ніж у самців, що відповідає статевій нормі досліджуваних показників [14]. Після моделювання КСТ динаміка СОД і каталазної активності серця у щурів різної статі подібна. Через 1 добу посттравматичного періоду показники істотно не змінювалися порівняно з контролем, за винятком СОД активності

в самиць, яка в цей термін експерименту компенсаторно зростала. Далі показники до 7-ї доби експерименту знижувалися, що свідчило про розвиток оксидативного стресу під впливом прооксидантних чинників КСТ. Аналогічну динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту відмічали й інші автори [11].

У подальшому до 28-ї доби показники зростали, проте не досягали рівня контролю, за винятком СОД активності серця, яка в самиць нормалізувалася. У всі терміни посттравматичного періоду СОД і каталазна активність серця у самиць статистично вірогідно була вищою, ніж у самців.

Отже, характерною ознакою самиць, порівняно із самцями, за умов моделювання КСТ є компенсаторне зростання СОД активності серця через 1 добу експерименту, її нормалізація до 28-ї доби, а також вищий рівень досліджуваних показників у динаміці посттравматичного періоду.

Враховуючи статистично вірогідну відмінність величин досліджуваних показників у контрольних щурів різної статі, розраховували відношення їх індивідуальних величин у ході посттравматичного періоду до середньої величини контрольної групи, що свідчить про ступінь відхилення від рівня контролю. Ми встановили, що ступінь зниження СОД активності стосовно контролю через 1, 3, 7 і 14 діб після моделювання КСТ у самиць суттєво менший, ніж у самців. Водночас ступінь зниження каталазної активності серця в динаміці КСТ теж істотно менший у самиць порівняно із самцями, проте результат статистично вірогідний лише через 1 і 28 діб посттравматичного періоду.

Узагальнюючи отримані дані, можемо стверджувати, що в самиць, порівняно із самцями, під впливом КСТ відбувається менше виснаження ензимної ланки антиоксидантного захисту,

Таблиця 3 – Динаміка відношення індивідуальних величин супероксиддисмутазної і каталазної активності серця у щурів різної статі з краніоскелетною травмою, яким уводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи травмованих тварин без корекції (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній та верхній квантилі))

Стать щурів	Термін обстеження, доби		
	1-ша	3-тя	7-ма
СОД активність			
Самиці	1,137 (1,042; 1,164)	1,066 (1,055; 1,110)	1,129 (1,072; 1,152)
Самці	1,253 (1,146; 1,282)	1,306 (1,265; 1,396)	1,049 (1,014; 1,085)
p	>0,05	<0,05	>0,05
Каталазна активність			
Самиці	1,122 (1,034; 1,155)	1,120 (1,067; 1,148)	1,080 (1,043; 1,119)
Самці	1,178 (1,136; 1,234)	1,199 (1,165; 1,245)	1,240 (1,182; 1,302)
p	>0,05	<0,05	<0,05

що свідчить про нижчий рівень розвитку оксидативного стресу в самиць. Ці результати підтверджують існуючі положення про наявність зв'язку між статтю та оксидативним стресом. За даними [15], при кардіоваскулярній патології більший оксидативний стрес відмічали у щурів-самців. Спостереження *in vivo* показало, що при серцевій патології молоді чоловіки мають вищі біохімічні маркери оксидативного стресу, ніж жінки того ж віку [16]. Крім того, клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що в жінок більший антиоксидантний потенціал порівняно з чоловіками [17, 18], це пов'язують із впливом естрогенів. На сьогодні переконливо доведено, що естрогени здатні зменшувати вміст пероксидів ліпідів у сироватці крові та підвищувати загальний антиоксидантний статус організму [19, 20]. До того ж, естрогени можуть знижувати рівень маркерів запалення, таких, як хемокіни та молекули клітинної адгезії [21], що, очевидно, має важливе значення для зменшення проявів синдрому системної реакції на запалення та вторинного ураження внутрішніх органів при КСТ.

Під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, порівняно зі щурами без корекції, в самиць та самців СОД і каталазна активність серця ставала вищою. Слід зазначити, що в самиць за величиною досліджуваних показників результат статистично вірогідний через 14 і 28 діб, у самців за СОД активністю – через 7 та 14 діб, за каталазною активністю – через 7, 14 і 28 діб експерименту. В самиць під впливом корекції показники через 28 діб експерименту досягали рівня контрольної групи. Водночас ступінь приросту досліджуваних показників за умов уведення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату більший у самців, ніж у самиць. Результат статистично вірогідний за СОД активністю серця через 14 діб експерименту, за каталазною активністю – через 14 і 28 діб.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Capizzi A. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management / A. Capizzi, J. Woo, M. Verduzco-Gutierrez // *The Medical clinics of North America*. – 2020. – **104**. – P. 213–238. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.
2. Gender Differences in the Epidemiological Characteristics and Long-Term Trends of Injuries in Taiwan from 1998 to 2015: A Cross-Sectional Study / P.-S. Chou, Sh.-H. Huang, R.-J. Chung [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2022. – **19**, No. 5. – P. 2531. DOI: 10.3390/ijerph19052531.
3. What is gender? What is sex? // *The Canadian Institutes of Health Research*. – 2023. – URL: <https://cihr-irsc.gc.ca/e/48642.html> (accessed 20.06.2024).

Отже, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат позитивно впливає на зниження проявів оксидативного стресу в щурів різної статі, яким моделювали оксидативний стрес. Враховуючи те, що за умов уведення препарату ступінь зростання СОД і каталазної активності був більшим у самців, можна припустити, що в цій групі піддослідних тварин препарат володіє більшим протекторним впливом на ензимну ланку антиоксидантного захисту.

Результати, які ми отримали, мають вагомим практичне значення, оскільки націлюють на обов'язкове застосування антиоксидантів за умов КСТ в особин чоловічої статі. Незважаючи на те, що дотепер ведеться дискусія стосовно ролі оксидативного стресу в патології, наші результати щодо гендерних відмінностей у реакції ензимної ланки антиоксидантного захисту на травму, засвідчують його вагомий роль у перебізі КСТ у щурів-самців.

**ВИСНОВКИ.** 1. Під впливом КСТ у щурів-самців спостерігають більше виснаження ензимної ланки антиоксидантного захисту, що виявляють на основі більшого зниження стосовно контролю СОД і каталазної активності серця порівняно зі щурами-самицями. Ступінь зниження СОД активності статистично вірогідно більший у самців через 1, 3, 7 та 14 діб посттравматичного періоду, каталазної – через 1 і 28 діб.

2. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату внутрішньочеревно в дозі 100 мг·кг<sup>-1</sup> у щурів різної статі сприяє протекції порушень СОД і каталазної активності серця. У щурів-самців ступінь зростання СОД активності серця під впливом корекції статистично вірогідно більший, порівняно зі щурами-самицями, через 14 діб посттравматичного періоду, каталазної активності – через 14 і 28 діб експерименту.

4. Mollayeva T. Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities / T. Mollayeva, S. Mollayeva, A. Colantonio // *Nature reviews. Neurology*. – 2018. – **14**. – P. 711–722. DOI: 10.1038/s41582-018-0091-y.

5. Sex and gender analysis in knowledge translation interventions: challenges and solutions / A. Gogovor, T. Mollayeva, N. Etherington [et al.] // *Health research policy and systems*. – 2020. – **18**. – P. 108. DOI: 10.1186/s12961-020-00625-6.

6. Тарабрін О. О. Сучасні аспекти патофізіології та гемостатичних порушень у хворих на політравму / О. О. Тарабрін, В. О. Іванова // *Медицина неотложных состояний*. – 2018. – № 4 (91). – С. 32–35. DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137853.



7. Sex hormones as correlates of oxidative stress in the adult brain / J. N. Busler, S. R. Slate, H. Liao [et al.] // *Psychiatry research. Neuroimaging*. – 2023. – **334**. – P. 111681. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2023.111681.

8. Cannon J. W. Hemorrhagic Shock / J. W. Cannon // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – **378**. – No. 4. – P. 370–379. DOI: 10.1056/NEJMr1705649.

9. Прохоренко О. О. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном / О. О. Прохоренко, Г. Ю. Цимбалюк // *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. – 2022. – № 2. – С. 115–123. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.vi2.13141.

10. Prokhorenko O. O. The dynamics of cytolytic syndrome parameters in the period of late manifestations of craniocerebral trauma in case of concomitant chronic hepatitis and the effectiveness of armadine correction / O. O. Prokhorenko // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2021. – **11**, No. 11. – P. 392–401. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.11.037.

11. Antioxidant-prooxidant balance of the kidneys in rats of different ages under conditions of experimental craniocerebral trauma / N. V. Izhytska, Y. I. Sushko, A. A. Hudyma [et al.] // *Wiadomości Lekarskie*. – 2023. – **76**, No. 9. – P. 1930–1935. DOI: 10.36740/WLek202309105.

12. Пискливець Т. І. Функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня тяжкості, та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину суццинату в корекції виявлених порушень / Т. І. Пискливець, А. Г. Шульгай // *Мед. та клініч. хімія*. – 2023. – **25**, № 3 (97). – С. 43–54. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130.

13. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві і ветеринарній медицині : довідник / [В. В. Влізла, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.] ; за ред. В. В. Влізла. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.

14. Мельник А. В. Статеві відмінності показників про-антиоксидантної системи в міокарді щурів за умов гіпергомоцистеїнемії / А. В. Мельник // *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. – 2017. – № 1. – С. 47–52. DOI: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i1.7558.

15. Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress / D. Xiang, Y. Liu, Sh. Zhou [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2021. – **2021**. – P. 5523516. DOI: 10.1155/2021/5523516.

16. Kander M. C. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases / M. C. Kander, Y. Cui, Z. Liu // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2017. – **21**, No. 5. – P. 1024–1032. DOI: 10.1111/jcmm.13038.

17. Reckelhoff J. Sex, oxidative stress, and hypertension: insights from animal models / J. Reckelhoff, D. G. Romero, L. L. Yanes Cardozo // *Physiology*. – 2019. – **34**, No. 3. – P. 178–188. DOI: 10.1152/physiol.00035.2018.

18. Gender- and age-dependencies of oxidative stress, as detected based on the steady state concentrations of different biomarkers in the MARK-AGE study / I. Pinchuk, D. Weber, B. Kochlik [et al.] // *Redox Biology*. – 2019. – **24**. – Art. 101204. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101204.

19. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism / B. T. Palmisano, L. Zhu, R. H. Eckel, J. M. Stafford // *Molecular Metabolism*. – 2018. – **15**. – P. 45–55. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.05.008.

20. Estrogen-SIRT1 Axis plays a pivotal role in protecting arteries against menopause-induced senescence and atherosclerosis / Y. Sasaki, Y. Ikeda, T. Miyauchi [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2020. – **27**, No. 1. – P. 47–59. DOI: 10.5551/jat.47993.

21. Estrogen anti-inflammatory activity on human monocytes is mediated through cross-talk between estrogen receptor ER $\alpha$ 36 and GPR30/GPER1 / V. Pelekanou, M. Kampa, F. Kiagiadaki [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2016. – **99**, No. 2. – P. 333–347. DOI: 10.1189/jlb.3A0914-430RR.

## REFERENCES

1. Capizzi, A., Woo, J., & Verduzco-Gutierrez, M. (2020). Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *The Medical clinics of North America*, 104(2), 213-238. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.

2. Chou, P.S., Huang, S.H., Chung, R.J., Huang, Y.C., Chung, C.H., Wang, B.L., Sun, C.A., Huang, S.M., Lin, I.L., & Chien, W.C. (2022). Gender differences in the epidemiological characteristics and long-term trends of injuries in Taiwan from 1998 to 2015: a cross-sectional study. *International journal of environmental research and public health*, 19(5), 2531. DOI: 10.3390/ijerph19052531.

3. The Canadian Institutes of Health Research (2023). *What is gender? What is sex?*. Retrieved from <https://cihr-irsc.gc.ca/e/48642.html> (accessed 20.06.2024).

4. Mollayeva, T., Mollayeva, S., & Colantonio, A. (2018). Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities. *Nature reviews. Neurology*, 14(12), 711-722. DOI: 10.1038/s41582-018-0091-y.

5. Gogovor, A., Mollayeva, T., Etherington, C., Colantonio, A., Légaré, F., & GIKT Group (2020). Sex and gender analysis in knowledge translation interventions: challenges and solutions. *Health research policy and systems*, 18(1), 108. DOI: 10.1186/s12961-020-00625-6.

6. Tarabrin, O., & Ivanova, V. (2018). Modern aspects of pathophysiology and hemostatic disorders in patients with polytrauma. *Emergency medicine*, (4), 32-35. DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137853 [in Ukrainian].

7. Busler, J.N., Slate, S.R., Liao, H., Lyndon, S., Taylor, J., Lin, A.P., & Mahon, P. B. (2023). Sex hormones as correlates of oxidative stress in the adult brain. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 334, 111681. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2023.111681.

8. Cannon J.W. (2018). Hemorrhagic Shock. *The New England journal of medicine*, 378(4), 370-379. DOI: 10.1056/NEJMr1705649.

9. Prokhorenko, O.O., & Tsymbaliuk, H.Y. (2022). The dynamics of endogenous intoxication parameters in



period of late manifestations of cranioskeletal trauma in case of concomitant chronic hepatitis and effectiveness of correction with armadine. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (2), 115-123. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13141.

10. Prokhorenko, O. (2021). The dynamics of cytolytic syndrome parameters in the period of late manifestations of cranioskeletal trauma in case of concomitant chronic hepatitis and the effectiveness of armadine correction. *Journal of Education, Health and Sport*, (11), 392-401. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.11.037.

11. Izhytska, N.V., Sushko, Y.I., Hudyma, A.A., Zacheпа, O.A., & Prokhorenko, O.O. (2023). Antioxidant-prooxidant balance of the kidneys in rats of different ages under conditions of experimental cranioskeletal trauma. *Wiadomosci lekarskie*, 76(9), 1930-1935. DOI: 10.36740/WLek202309105.

12. Pysklyvets, T.I., & Shulhai, A.H. (2023). Functional and metabolic kidney disorders under conditions of skeletal trauma complicated by acute blood loss of various severity degrees and effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the correction of identified disorders. *Medical and Clinical Chemistry*, (3), 43-54. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130.

13. Vlizlo, V.V. (Ed.). (2012). *Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a guide*. Lviv: Spolom. 764 p.

14. Melnik, A.V. (2017). Sex differences in pro-antioxidant system indicators in myocardium of rats under the conditions of hyperhomocysteinemia. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (1). DOI: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i1.7558.

15. Xiang, D., Liu, Y., Zhou, S., Zhou, E., & Wang, Y. (2021). Protective effects of estrogen on cardiovascular disease mediated by oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 5523516. DOI: 10.1155/2021/5523516.

16. Kander, M.C., Cui, Y., & Liu, Z. (2017). Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *Journal of cellular and molecular medicine*, 21(5), 1024-1032. DOI: 10.1111/jcmm.13038

17. Reckelhoff, J.F., Romero, D.G., & Yanes Car-doza, L.L. (2019). Sex, oxidative stress, and hypertension: insights from animal models. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 34(3), 178-188. DOI: 10.1152/physiol.00035.2018.

18. Pinchuk, I., Weber, D., Kochlik, B., Stuetz, W., Toussaint, O., Debacq-Chainiaux, F., Dollé, M.E.T., Jansen, E.H.J.M., Gonos, E.S., Sikora, E., Breusing, N., Gradinaru, D., Sindlinger, T., Moreno-Villanueva, M., Bürkle, A., Grune, T., & Lichtenberg, D. (2019). Gender- and age-dependencies of oxidative stress, as detected based on the steady state concentrations of different biomarkers in the MARK-AGE study. *Redox biology*, 24, 101204. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101204.

19. Palmisano, B.T., Zhu, L., Eckel, R.H., & Stafford, J.M. (2018). Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Molecular metabolism*, 15, 45-55. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.05.008.

20. Sasaki, Y., Ikeda, Y., Miyauchi, T., Uchikado, Y., Akasaki, Y., & Ohishi, M. (2020). Estrogen-SIRT1 axis plays a pivotal role in protecting arteries against menopause-induced senescence and atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 27(1), 47-59. DOI: 10.5551/jat.47993.

21. Pelekanou, V., Kampa, M., Kiagiadaki, F., Deli, A., Theodoropoulos, P., Agrogiannis, G., Patsouris, E., Tsapis, A., Castanas, E., & Notas, G. (2016). Estrogen anti-inflammatory activity on human monocytes is mediated through cross-talk between estrogen receptor ER $\alpha$ 36 and GPR30/GPER1. *Journal of leukocyte biology*, 99(2), 333-347. DOI: 10.1189/jlb.3A0914-430RR.

Отримано 10.05.2024

Адреса для листування: Ан. А. Гудима, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: nhdyma1997@gmail.com.

Ан. А. Hudyma, O. V. Denefil

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## DYNAMICS OF THE ENZYME LINK PARAMETERS OF THE HEART'S ANTIOXIDANT DEFENSE UNDER CONDITIONS OF CRANIOSKELETAL TRAUMA IN RATS OF DIFFERENT SEXES AND THE EFFECTIVENESS OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE CORRECTION

### Summary

**Introduction.** Craniocerebral trauma is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. This injury is often combined with damage to the bones of the skeleton and is more common in men than in women. Gender belongs to the biological attributes of a person and can definitely affect the course of a severe trauma and its systemic impact on the body.

**The aim of the study** – to determine the dynamics of the enzyme link parameters of the heart's antioxidant defense under conditions of cranioskeletal trauma in rats of different sexes and the effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate correction.

**Research Methods.** The experiments were conducted on 156 white Wistar line rats of both sexes weighing 200–220 g. All rats were divided into 6 groups: 1 and 2 control groups, consisting of 6 female and 6 male rats; 1 and 2 experimental groups, consisting of 45 rats of each sex, which were modeled with craniocerebral trauma; 3 and 4 experimental groups, consisting of 27 rats of each sex, which were corrected after the injury by intraperitoneal injection of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate solution. Rats in experimental groups 1 and 2 were excluded from the experiment after 1, 3, 7, 14, and 28 days, and rats in experimental groups 3 and 4 were excluded after 7, 14, and 28 days. The heart was taken for the investigation, and superoxide dismutase and catalase activity was determined in the homogenate.

**Results and Discussion.** In the posttraumatic period, the dynamics of the investigated parameters in rats of different sexes was similar. Indicators decreased up to the 7<sup>th</sup> day of the experiment and increased up to the 28<sup>th</sup> day, not reaching the control level, except for the superoxide dismutase activity of the heart, which was normalized in females. At all terms of the post-traumatic period, the studied indicators in females were statistically significantly higher than in males. Under the influence of the correction, the superoxide dismutase and catalase activity of the heart became higher in females and males compared to rats without correction. At the same time, the degree of increase in the investigated parameters under the conditions of correction was significantly higher in males than in females.

**Conclusions.** Under the influence of craniocerebral trauma in male rats, there is a higher exhaustion of the antioxidant defense enzyme link, which is detected on the basis of a greater decrease in the control of superoxide dismutase and catalase activity of the heart compared to female rats. The use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate for the purpose of correction in rats of different sexes helps to protect the disorders of the studied parameters, the degree of which is significantly higher in male rats.

**KEY WORDS:** craniocerebral trauma; skeletal trauma; male rats; female rats; oxidative stress; heart; antioxidant defense; 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.