

РОЛЬ СТАТІ В ПОРУШЕННЯХ ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Вступ. Тяжкі травми належать до актуальних проблем третього тисячоліття. Серед них помітно виділяється поєднана краніоскелетна травма (КСТ), якій притаманні тяжкий перебіг та висока летальність. Існують гендерні відмінності в перебізі тяжких травм. Однак особливості перебігу краніоскелетної травми в осіб різної статі продовжують залишатися суперечливими. Немає однозначної думки щодо ефективності за цих умов антиоксидантів у зниженні системних проявів травматичної хвороби.

Мета дослідження – з'ясувати роль статі в порушеннях жовчюотворювальної функції печінки за умов експериментальної краніоскелетної травми та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

Методи дослідження. Експерименти виконано на білих щурах лінії Вістар масою 200–220 г (78 самиць і 78 самців), яких поділили на контрольну та дві дослідних групи. Тваринам 1-ї дослідної групи під тіопентал-натрієвим наркозом ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) моделювали КСТ, щурам із КСТ 2-ї дослідної групи проводили корекцію розчином 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Через 1, 3, 7, 14 і 28 днів після моделювання КСТ у щурів 1-ї дослідної групи під тіопентал-натрієвим наркозом катетеризували загальну жовчну протоку та збирали жовч протягом 1 год. В отриманій порції жовчі визначали вміст сумарних жовчних кислот (СЖК). Тваринам 2-ї дослідної групи виконували аналогічні обстеження, виводили їх з експерименту через 7, 14 і 28 днів посттравматичного періоду.

Результати й обговорення. Під впливом КСТ у тварин різної статі суттєво знижувалася концентрація СЖК у жовчі. У щурів-самиць вміст СЖК досягав мінімальної величини через 3 доби, залишався на такому ж рівні – до 14-ї доби, зростав – до 28-ї доби, досягаючи рівня контролю. У щурів-самців закономірність реакції жовчюотворювальної функції печінки була подібною: показник досягав мінімальної величини через 7 днів, залишався на такому ж рівні – до 14-ї доби, підвищувався – до 28-ї доби, проте не досягав рівня контролю. У динаміці КСТ показник у самців через 1, 7, 14 і 28 днів був суттєво нижчим порівняно із самицями. Під впливом корекції, порівняно з тваринами без неї, в самиць вміст у жовчі СЖК ставав статистично вірогідним більшим, починаючи із 14-ї доби експерименту, в самців – починаючи із 7-ї доби.

Висновки. Встановлено гендерні відмінності динаміки вмісту в жовчі СЖК, ступінь зниження якого під впливом КСТ суттєво більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць, з максимумом порушень через 7 днів експерименту та відновленням до 28-ї доби. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів різної статі за умов КСТ сприяє меншим порушенням вмісту в жовчі СЖК, ефект більш виражений у щурів-самців, починаючи із 14-ї доби експерименту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: черепно-мозкова травма; скелетна травма; щури-самці; щури-самиці; печінка; жовчюотворення; 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

ВСТУП. Тяжкі травми належать до актуальних проблем третього тисячоліття. Цьому сприяють зростання частоти надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу, збільшення енергетики травм, поява тяжких множинних та поєднаних уражень. Серед тяжких травм помітно виділяється поєднана краніоскелетна травма (КСТ), якій притаманні тяжкий перебіг та висока летальність. Предиктором смертності при такій травмі в осіб різної статі й різних вікових груп є ураження голови та мозку [1]. Тяжким ускладненням

© Р. А. Гук, А. А. Гудима, 2024.

поєднаної травми вважають розвиток вторинних уражень органів і систем організму з формуванням поліорганної недостатності, яка стає основною причиною летальності в період ранніх та пізніх проявів травматичної хвороби [2].

У роботах ряду авторів відмічено гендерні відмінності в перебізі тяжких травм. Зокрема, встановлено, що за умов черепно-мозкової травми (ЧМТ) жіночі стероїдні гормони проявляють нейропротекторну дію через протизапальний і антиоксидантний механізм, сприяють зменшенню когнітивних порушень та проблем

соціальної інтеграції після отримання травми [3, 4]. За умов ЧМТ уведення естрогену сприяє зниженню внутрішньочерепного тиску, покращенню церебральної перфузії та підвищенню неврологічних функцій. У роботі [5, 6] щурам-самцям моделювали КСТ на тлі оваріоектомії, що супроводжувалося більшим посиленням процесів ліпідної пероксидації та виснаженням антиоксидантного захисту в кірковому і мозковому шарах нирки, ніж у щурів-самиць без оваріоектомії. Проведення на цьому тлі комбінованої гормональної терапії сприяло зменшенню оксидативного стресу, поліпшенню функціонального і морфологічного стану нирок [7]. За даними доклінічних досліджень [8], комбінована гормональна терапія мала захисний ефект щодо смертності та ускладнень, викликаних ЧМТ. Однак особливості системних порушень з боку печінки, зумовлених КСТ, в осіб різної статі вивчено недостатньо. Суперечливою залишається думка щодо ефективності за цих умов антиоксидантів у зниженні системних проявів травматичної хвороби.

Мета дослідження – з'ясувати роль статі в порушеннях жовчоутворювальної функції печінки за умов експериментальної краніоскелетної травми та ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти виконано на білих щурах лінії Вістар масою 200–220 г (78 самицях і 78 самцях), яких поділили на контрольну та дві дослідних групи. Тваринам 1-ї дослідної групи під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг·кг⁻¹) моделювали КСТ, щурам із КСТ 2-ї дослідної групи проводили корекцію розчином 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Краніоскелетну травму наносили шляхом послідовного дозованого удару по черепу і стегну, як описано в роботі [9]. З метою корекції протягом 6 днів посттравматичного періоду внутрішньочеревно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ “Науково-виробнича фірма “Мікрохім”, Україна) в дозі 100 мг/кг [10]. Контрольних тварин різної статі тільки вводили в наркоз.

Через 1, 3, 7, 14 і 28 днів після моделювання КСТ у щурів 1-ї дослідної групи за умов застосування тіопентал-натрієвого наркозу катетеризували загальну жовчну протоку та збирали жовч протягом 1 год. В отриманій порції жовчі визначали вміст сумарних жовчних кислот (СЖК), які свідчать про функціональний стан ендоплазматичного ретикулу гепатоцитів [11]. Після забору жовчі щурів виводили з експерименту методом тотального кровопускання із серця. Твари-

нам 2-ї дослідної групи виконували аналогічні обстеження, виводили їх з експерименту через 7, 14 і 28 днів посттравматичного періоду.

Усі дослідження виконано з дотриманням 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).

Для обробки цифрових даних використовували програмний пакет STATISTICA 10.0 (“StatSoft Inc.”, США), серійний номер диска VXXR303F737429FA-8. Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ; UQ). З метою нівелювання різного вмісту в жовчі СЖК у щурів-самиць і щурів-самців контрольної групи розраховували відношення індивідуальних величин вмісту СЖК у жовчі щурів різної статі в динаміці КСТ до середньої величини тварин контрольної групи. З метою порівняння ступеня відхилення досліджуваного показника під впливом корекції додатково розраховували відношення індивідуальних величин вмісту СЖК у жовчі тварин різної статі з КСТ, яким проводили корекцію 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, до середньої величини групи травмованих щурів без корекції через 7, 14 і 28 днів експерименту. Вірогідність відмінностей оцінювали за критерієм Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що у щурів-самиць під впливом КСТ, порівняно з контролем, через 1 добу посттравматичного періоду в жовчі суттєво зменшувався вміст СЖК (на 12,3 %, $p < 0,05$) (табл. 1). Через 3 доби експерименту показник продовжував знижуватися і ставав на 28,1 % меншим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), та на 18,0 % – порівняно з результатом 1-ї доби ($p_1 < 0,05$). На такому ж рівні він перебував через 7 та 14 днів посттравматичного періоду ($p_3 > 0,05$). Через 7 днів вміст СЖК був меншим, ніж у контрольній групі, на 35,6 % ($p < 0,05$), порівняно з 1-ю добою експерименту – на 26,5 % ($p_1 < 0,05$), через 14 днів – відповідно, на 30,1 % ($p < 0,05$) та 20,3 % ($p_1 < 0,05$). Через 28 днів посттравматичного періоду показник зростав і ставав статистично вірогідно більшим, порівняно з результатом 1-ї доби спостереження, на 117,2 % ($p_1 < 0,05$), 3-ї доби – на 42,8 % ($p_3 < 0,05$), 7-ї доби – на 59,6 % ($p_7 < 0,05$), 14-ї доби – на 47,0 % ($p_{14} < 0,05$). У цей термін він досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

У щурів-самців динаміка порушень вмісту в жовчі СЖК під впливом КСТ була подібною. Через 1 добу після нанесення травми показник

Таблиця 1 – Вплив статі на вміст у жовчі сумарних жовчних кислот ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) в динаміці поєднаної черепно-мозкової і скелетної травм (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній та верхній квартилі))

Контроль	Термін обстеження, доби				
	1-ша	3-тя	7-ма	14-та	28-ма
Самиці					
1,46 (1,43; 1,56)	1,28* (1,22; 1,33)	1,05* (0,98; 1,16) $p_1 < 0,05$	0,94* (0,90; 1,03) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,02* (0,92; 1,11) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 > 0,05$	1,50 (1,43; 1,58) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
1,76 (1,73; 1,80)	1,24* (1,20; 1,34)	1,01* (0,92; 1,05) $p_1 < 0,05$	0,83* (0,74; 0,88) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,79* (0,72; 0,88) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	1,09* (1,05; 1,13) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітки:

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

2. p – вірогідність відмінностей між дослідними групами щурів-самиць і самців; p_1 – вірогідність відмінностей стосовно 1-ї доби експерименту; p_3 – вірогідність відмінностей стосовно 3-ї доби експерименту; p_7 – вірогідність відмінностей стосовно 7-ї доби експерименту; p_{14} – вірогідність відмінностей стосовно 14-ї доби експерименту.

ставав статистично вірогідно меншим порівняно з контролем (29,5 %, $p < 0,05$). У подальшому він продовжував знижуватися і досягав мінімальної величини через 7 дів експерименту. В цей термін вміст у жовчі СЖК виявився на 35,6 % меншим, ніж у контрольній групі, на 26,6 % – порівняно з результатом 1-ї доби експерименту ($p_1 < 0,05$) та на 10,5 % – порівняно з результатом 3-ї доби ($p_3 < 0,05$). Через 14 дів величина досліджуваного показника, порівняно з результатом 7-ї доби експерименту, суттєво не змінювалася ($p_7 > 0,05$). Через 28 дів показник зростав, ставав статистично вірогідно більшим порівняно з результатами 7-ї і 14-ї дів експерименту (відповідно, на 31,3 %, $p_7 < 0,05$; на 38,0 %, $p_{14} < 0,05$) і досягав рівня 3-ї доби ($p_3 > 0,05$). У цей термін вміст у жовчі СЖК продовжував залишатись істотно меншим порівняно з результатом 1-ї доби експерименту (на 12,1 %, $p_1 < 0,05$) та контрольної групи (на 38,1 %, $p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп щурів різної статі показало, що через 1 і 3 доби після моделювання КСТ не спостерігали статистично значущих відмінностей вмісту в жовчі СЖК ($p > 0,05$). Водночас через 7, 14 і 28 дів посттравматичного періоду в самиць вміст у жовчі СЖК виявився істотно більшим, ніж у самців (відповідно, на 13,2, 29,1 та 37,6 %, $p < 0,05$).

Враховуючи той факт, що в самиць вміст у жовчі СЖК статистично вірогідно відрізнявся від такого в самців і був на 17,0 % меншим, ми провели аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин вмісту СЖК у жовчі

щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини тварин контрольної групи, який відображає ступінь відхилення показника від контролю (рис. 1).

Результати досліджень показали, що величина досліджуваного показника у щурів-самиць у всі терміни після нанесення КСТ була статистично вірогідно меншою, ніж у щурів-самиць: через 1 добу посттравматичного періоду – на 19,5 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 19,4 % ($p < 0,05$), через 7 дів – на 26,6 % ($p < 0,05$), через 14 дів – на 35,7 % ($p < 0,05$) через 28 дів – на 24,4 % ($p < 0,05$).

При застосуванні з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів-самиць вміст у жовчі СЖК, порівняно з тваринами без корекції, зростав. Показник виявився статистично вірогідно більшим через 14 і 28 дів посттравматичного періоду (відповідно, на 17,6 та 12,5 %, $p < 0,05$) (рис. 2).

У свою чергу, в щурів-самців показник під впливом корекції виявився статистично вірогідно більшим у всі досліджувані терміни спостереження: через 7 дів – на 21,7 % ($p < 0,05$), через 14 дів – на 38,0 % ($p < 0,05$), через 28 дів – на 31,2 % ($p < 0,05$) (рис. 3).

З метою порівняння ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в щурів різної статі розраховували динаміку середнього відношення індивідуальних величин вмісту СЖК у жовчі тварин із КСТ під впливом корекції до середньої величини травмованих щурів без корекції (табл. 2). Результати досліджень показали,

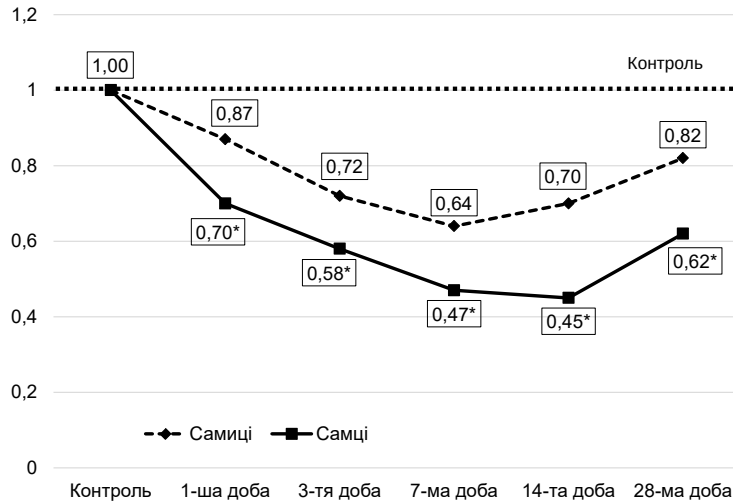


Рис. 1. Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі щурів різної статі під впливом краніоскелетної травми до середньої величини тварин контрольної групи.
Примітка. * – відмінності між дослідними групами щурів-самиць і щурів-самців статистично вірогідні ($p < 0,05$).

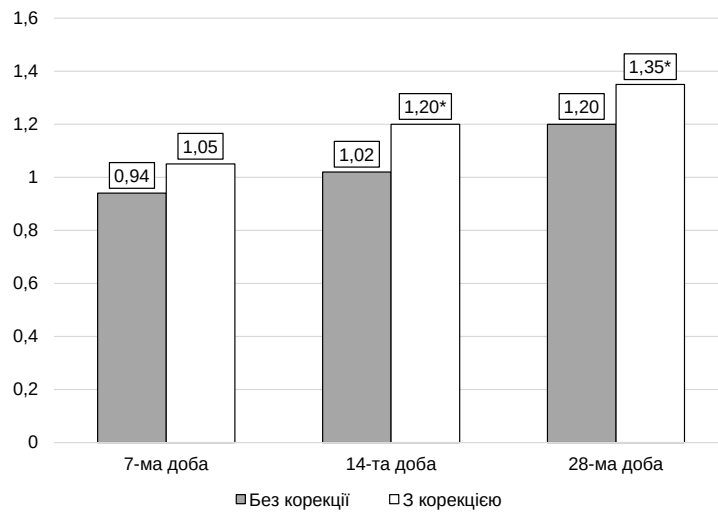


Рис. 2. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі щурів-самиць ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) після моделювання краніоскелетної травми.
Примітка. Тут і на рисунку 3: * – відмінності статистично вірогідні порівняно з тваринами без корекції.

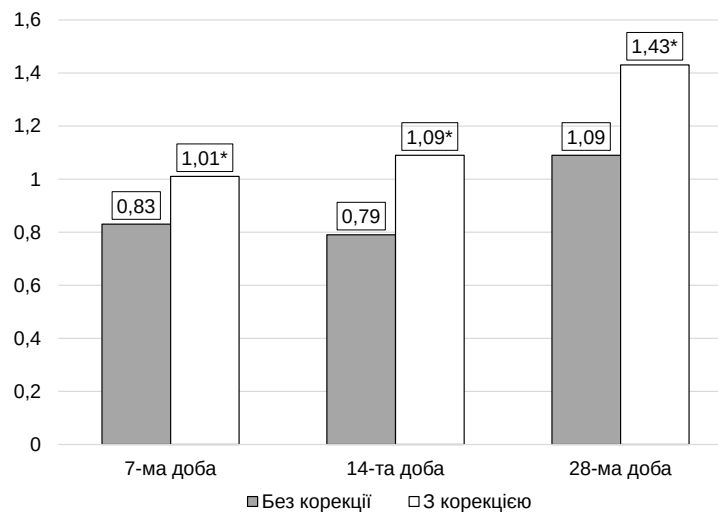


Рис. 3. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі щурів-самців ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) після моделювання краніоскелетної травми.

Таблиця 2 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі щурів різної статі з краніоскелетною травмою під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих тварин без корекції (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній та верхній квартилі))

Стать щурів	Термін обстеження, доби		
	7-ма	14-та	28-ма
Самиці	1,12 (1,06; 1,18)	1,18 (1,12; 1,23)	1,13 (1,08; 1,22)
Самці	1,22 (1,17; 1,33)	1,38 (1,26; 1,42)	1,31 (1,26; 1,36)
p	>0,05	<0,05	<0,05

що через 7 діб експерименту величина досліджуваного показника між самицями і самцями статистично вірогідно не відрізнялася ($p > 0,05$). Водночас через 14 і 28 діб у дослідній групі щурів-самців вона була суттєво більшою (відповідно, на 16,9 та 15,9 %, $p < 0,05$).

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі виникають суттєві порушення жовчоутворювальної функції печінки, яку оцінювали за концентрацією у жовчі СЖК. Синтез жовчних кислот – органоспецифічна функція печінки, пов'язана з функціонуванням ензимних систем ендоплазматичного ретикулула. У зв'язку з цим, визначення вмісту в жовчі СЖК є чутливим індикатором ураження ендоплазматичних мембран гепатоцитів. Крім того, вміст у жовчі жовчних кислот залежить від інтенсивності їх ентогепатичної циркуляції. Після всмоктування в тонкій кишці жовчні кислоти захоплюються гепатоцитами та повторно потрапляють у жовч, забезпечуючи регуляцію їх синтезу, процеси сольобілізації холестеролу і травлення в кишках. Отже, вміст у жовчі СЖК є інтегральним показником, який свідчить про синтетичну, детоксикуючу та екскреторну функції печінки, а також всмоктувальну функцію тонкої кишки і широко використовується для оцінки системних проявів травматичної хвороби [12, 13].

Результати наших досліджень показали, що під впливом КСТ у жовчі щурів різної статі суттєво зменшувався вміст СЖК. У самиць він досягав мінімальної величини через 3 доби, залишався на такому ж рівні – до 14-ї доби, зростав – до 28-ї доби, досягаючи рівня контролю. У самців закономірність реакції жовчоутворювальної функції печінки була подібною: показник досягав мінімальної величини через 7 діб, залишався на такому ж рівні – до 14-ї доби, підвищувався – до 28-ї, проте не досягав рівня контролю. Отримані результати свідчать про виражений системний вплив КСТ, який призводить до вторинного ураження печінки з розвитком її дисфункції. Характерною є закономірність збільшення порушень жовчоутворювальної функції печінки до 7–14-ї діб з наступним покращенням до 28-ї доби.

Виявлена закономірність – характерна ознака експериментальної КСТ, і про неї ідеться в роботах інших авторів [14, 15].

Звертає на себе увагу той факт, що, незважаючи на більший вміст СЖК у жовчі щурів-самців контрольної групи, в динаміці КСТ показник через 1, 7, 14 і 28 діб був суттєво нижчим порівняно зі щурами-самицями. Отже, системний вплив модельованої травми на печінку самиць є суттєво меншим. Ці дані підтверджує також і аналіз середнього відношення індивідуальних величин вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини тварин контрольної групи. Показник свідчить про ступінь відхилення величини показника під впливом травми від контролю. Як з'ясували, в усі терміни після моделювання у щурів-самців КСТ ступінь відхилення вмісту в жовчі СЖК суттєво більший, ніж у щурів-самиць.

Отримані результати дозволяють припустити, що менші порушення функціонального стану печінки в цій дослідній групі за умов КСТ зумовлені гендерними відмінностями, зокрема захисним впливом жіночих статевих гормонів. В експериментальних роботах і клініці доведено, що естрогени та прогестерон відіграють вирішальну роль у гендерних відмінностях перебігу ЧМТ [16, 17]. Автори показали, що рівні естрогенів та прогестерону захищають гліальні клітини і нейрони, запобігають набряку, некрозу, апоптозу та запаленню мозку, зменшуючи вторинне ушкодження мозку після отримання ЧМТ. За даними [18], нейропротекторний вплив естрогенів та прогестерону може бути спричинений зниженням рівня утворення протизапальних цитокінів у тканинах мозку. Крім цього, жіночі стероїдні гормони проявляють нейропротекторну дію через антиоксидантний механізм [3]. Автори вважають, що як невідкладна медична допомога, так і тривале лікування ЧМТ потребують коригування відповідно до статі. Отже, захищаючи нервові клітини від первинного і вторинного уражень за умов КСТ, жіночі стероїди зменшують системні прояви модельованих травм.

Відомо, що одним з механізмів системного впливу естрогенів на організм є їх антиоксидантні властивості. Доведено, що естрогени забезпечують вищий антиоксидантний потенціал організму [19]. Враховуючи те, що одним із ключових механізмів системних проявів КСТ є оксидативний стрес, можна припустити, що естрогени здатні безпосередньо знижувати прооксидантний вплив травми, захищаючи фосфоліпиди клітинних мембран та ліпідні компоненти ліпопротеїнів від пероксидного впливу, зумовленого надмірним утворенням активних форм кисню. Можна також припустити, що саме цей механізм лежить в основі менших порушень жовчоутворювальної функції печінки за умов КСТ.

З метою підвищення антиоксидантного потенціалу організму щурам різної статі внутрішньочеревно вводили розчин 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ протягом перших 6 діб після моделювання КСТ. Результати досліджень показали, що під впливом корекції, порівняно з тваринами без неї, в самиць вміст у жовчі СЖК ставав статистично вірогідним більшим, починаючи із 14-ї доби експерименту, в самців – починаючи із 7-ї. Отже, препарат зменшує ступінь ураження мембран ендоплазматичного ретикулама завдяки своїм антигіпоксичним та антиоксидантним властивостям. Він сприяє пригніченню вільнорадикальних процесів та дозволяє підтримувати процеси утворення високоенергетичних сполук [20, 21].

Однак викликала інтерес оцінка ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції порушень утворення СЖК у жовчі щурів-самців і самиць. З цією метою проаналізували середнє відношення індивідуальних ве-

личин вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі тварин різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції. Результати досліджень переконливо довели, що через 14 і 28 діб експерименту ступінь зростання досліджуваного показника у щурів-самців, порівняно з тваринами без корекції, статистично вірогідно більший, ніж у щурів-самиць. Отже, ефективність препарату в самців є вищою.

Отримані результати додатково доводять, що в системних проявах КСТ вагому роль відіграє оксидативний стрес, при якому підвищення антиоксидантного потенціалу організму сприяє зменшенню проявів органної дисфункції. Ефективність антиоксидантної терапії залежить від статі, що необхідно враховувати в клініці й потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ. 1. Експериментальна КСТ супроводжується системними порушеннями в організмі, одним із проявів яких є порушення жовчоутворювальної функції печінки. Встановлено гендерні відмінності динаміки вмісту в жовчі СЖК, ступінь зниження якого під впливом КСТ суттєво більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць, з максимумом порушень через 7 діб експерименту та відновленням до 28-ї доби. У цей термін тільки у самиць вміст у жовчі СЖК досягає рівня контролю.

2. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ у щурів різної статі за умов КСТ сприяє меншим порушенням вмісту в жовчі СЖК, ефект більш виражений у щурів-самців, починаючи із 14-ї доби експерименту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гур'єв С. О. Клінічна стандартизована оцінка тяжкості пошкодження внаслідок ДТП на догоспітальному і ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах притрасової лікарні [Електронний ресурс] / С. О. Гур'єв, Р. О. Нацевич, В. В. Васильов // Вісн. морфології. – 2017. – **23**, № 1. – С. 135–139. – Режим доступу : <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/35>.
2. Antioxidant-prooxidant balance of the kidneys in rats of different ages under conditions of experimental cranioskeletal 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.
3. Sex differences in traumatic brain injury: a multi-dimensional exploration in genes, hormones, cells,

individuals, and society / C. Ma, X. Wu, X. Shen [et al.] // Chinese neurosurgical journal. – 2019. – **5**. – P. 24. DOI: 10.1186/s41016-019-0173-8.

4. Differences between Men and Women in Treatment and Outcome after Traumatic Brain Injury / A. Mikolić, D. van Klaveren, J. O. Groeniger [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2021. – **38**, No. 2. – P. 235–251. DOI: 10.1089/neu.2021.0116.

5. Луців І. І. Динаміка процесів ліпідної пероксидації в кірковому і мозковому шарах нирки за умов двобічного видалення гонад у період пізніх проявів травматичної хвороби / І. І. Луців, А. А. Гудима, Д. В. Попович // Мед. та клініч. хімія. – 2021. – **23**, № 2 (88). – С. 85–91. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12244.

6. Луців І. І. Вплив краніоскелетної травми на динаміку ензимної ланки антиоксидантного захисту

в кірковому і мозковому шарах нирки за умов двобічного видалення гонад у період пізніх проявів травматичної хвороби / І. І. Луців, А. А. Гудима, Д. В. Попович // Вісн. мед. і біол. дослідж. – 2021. – **3**, № 2. – С. 45–50. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12338.

7. Луців І. І. Динаміка діурезу та швидкості клубочкової фільтрації у щурів із двобічною оваріоектомією в період пізніх проявів травматичної хвороби та ефективність гормональної замісної терапії / І. І. Луців, Д. В. Попович, О. В. Денефіль // Шпитальна хірургія. Журн. імені Л. Я. Ковальчука. – 2021. – № 2. – С. 46–52. DOI: 10.11603/2414-4533.2021.2.12298.

8. Treatment of traumatic brain injury with 17alpha-ethinylestradiol-3-sulfate in a rat model / H. Kim, T. Yu, B. Cam-Etoz [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2017. – **127**. – 23–31. DOI: 10.3171/2016.7.JNS161263.

9. Prokhorenko O. O. 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. – 2021. – **11**, No. 11. – P. 392–401. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.11.037.

10. 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 сукцинату 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.

11. Порушення біохімічного складу жовчі за умов поєднаної травми живота і грудної клітки в період ранніх проявів травматичної хвороби та його корекція тіотриазоліном / О. А. Зачела, А. А. Гудима, Ю. І. Сушко, Т. Я. Ярошенко // Мед. та клініч. хімія. – 2019. – **21**, № 4 (82). – С. 74–82. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10842.

12. Horban I. I. The dynamics of abnormalities of the biochemical composition of bile under the influence of two-hour tourniquet limb ischemia and acute blood loss in the experiment / I. I. Horban, A. A. Hudyma // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – **10**, No. 2. – P. 231–240. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10842.

13. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Anto-

nyshyn // *Wiadomości Lekarskie*. – 2020. – **73**, No. 7. – P. 1330–1333. DOI: 10.36740/WLek202007104.

14. Influence of cranioskeletal trauma, complicated with blood loss, on the bile-forming function of liver during the early period of traumatic disease among rats with different resistance to hypoxia and its correction / D. O. Sikiryńska, A. A. Hudyma, K. A. Pokhodun, I. V. Antonyshyn // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – **11**, No. 1. – P. 326–337. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.01.032.

15. Прохоренко О. О. Динаміка показників функціональної активності печінки 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. – № 1. – С. 119–126. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12998.

16. Mollayeva T. Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities / T. Mollayeva, S. Mollayeva, A. Colantonio // *Nature Reviews Neurology*. – 2018. – **14**, No. 12. – P. 711–722. DOI: 10.1038/s41582-018-0091-y.

17. Pooley A.E. Sex differences in the traumatic stress response: the role of adult gonadal hormones / A. E. Pooley, R. C. Benjamin, S. Sreedhar [et al.] // *Biology of sex differences*. – 2018. – **9**, No. 1. – P. 32. DOI: 10.1186/s13293-018-0192-8.

18. Time- and dose-dependent neuroprotective effects of sex steroid hormones on inflammatory cytokines after a traumatic brain injury / A. R. Sarkaki, M. Khaksari Haddad, Z. Soltani [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2013. – **30**, No. 1. – P. 47–54. DOI: 10.1089/neu.2010.1686.

19. Oxidative Stress: The Role of Estrogen and Progesterone / A. Cagnacci, I. Gazzo, S. Stigliani [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – **12**, No. 23. – P. 7304. DOI: 10.3390/jcm12237304.

20. The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate / A. V. Polozova, G. A. Boyarinov, V. O. Nikolsky [et al.] // *BMC Neuroscience*. – 2021. – **22**. – P. 57. DOI: 10.1186/s12868-021-00657-w.

21. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O. G. Kesarev, L. M. Danilenko, M. V. Pokrovskii [et al.] // *Research Results in Pharmacology*. – 2017. – No. 3. – P. 3–9. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9.

REFERENCES

1. Guryev, S., Natsevych, R., & Vasilov, V. (2017). Standard clinical assessment of injury severity due to the traffic accidents at the pre-hospital and early hospital stages of medical care in conditions of a roadside hospital. *Reports of Morphology*, 23(1), 135-139. <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/35> [in Ukrainian].

2. Izhytska, N.V., Sushko, Y.I., Hudyma, A.A., Zachepa, 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.

3. Ma, C., Wu, X., Shen, X., Yang, Y., Chen, Z., Sun, X., & Wang, Z. (2019). Sex differences in traumatic brain injury: a multi-dimensional exploration in genes, hormones, cells, individuals, and society. *Chinese neurosurgical journal*, 5, 24. DOI: 10.1186/s41016-019-0173-8.

4. Mikolić, A., van Klaveren, D., Groeniger, J.O., Wieggers, E.J.A., Lingsma, H.F., Zeldovich, M., von Steinbüchel, N., Maas, A.I.R., Roeters van Lennep, J.E.,

Polinder, S., & CENTER-TBI Participants and Investigators (2021). Differences between men and women in treatment and outcome after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 38(2), 235-251. DOI: 10.1089/neu.2020.7228.

5. Lutsiv, I.I., Hudyma, A.A., & Popovych, D.V. (2021). Dynamics of lipid peroxidation processes in cortex and cerebral layers of the kidney under the condition of bilateral gonad extraction in the period of later manifestation of traumatic disease. *Medical and Clinical Chemistry*, (2), 85-91. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12244 [in Ukrainian].

6. Lutsiv, I.I., Hudyma, A.A., & Popovych, D.V. (2021). The influence of craniocerebral injury on the dynamics of the enzyme link of antioxidant protection in the renal cortex and medulla under bilateral removal of the gonads during late manifestations of traumatic disease. *Bulletin of Medical and Biological Research*, 3(2), 45-50. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12338 [in Ukrainian].

7. Lutsiv, I.I., Popovych, D.V., & Denefil, O.V. (2021). Dynamics of diuresis and glomerular filtration rate in rats with bilateral Ovariectomy in the period of late manifestations of traumatic disease And efficiency of hormonal replacement therapy. *Hospital Surgery. Journal Named by L.Ya. Kovalchuk*, (2), 46-52. DOI: 10.11603/2414-4533.2021.2.12298 [in Ukrainian].

8. Kim, H., Yu, T., Cam-Etoz, B., van Groen, T., Hubbard, W.J., & Chaudry, I.H. (2017). Treatment of traumatic brain injury with 17 α -ethinyloestradiol-3-sulfate in a rat model. *Journal of neurosurgery*, 127(1), 23-31. DOI: 10.3171/2016.7.JNS161263.

9. Prokhorenko O.O. (2021). 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. *Journal of Education, Health and Sport*, 11(11), 392-401. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.11.037.

10. 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 [in Ukrainian].

11. Zachepa, O.A., Hudyma, A.A., Sushko, Y.I., & Yaroshenko, T.Y. (2020). Disturbances of the biochemical composition of bile in conditions of combined abdominal and breast trauma in period of early manifestations of traumatic disease and its correction with thiotriazole. *Medical and Clinical Chemistry*, (4), 74-82. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10842 [in Ukrainian].

12. Horban, I.I., & Hudyma, A.A. (2020). The dynamics of abnormalities of the biochemical composition of

bile under the influence of two-hour tourniquet limb ischemia and acute blood loss in the experiment. *Journal of Education, Health and Sport*, 10(2), 231-240. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.02.028.

13. Horban, I.I., Hudyma, A.A., Maksymiv, R.V., & Antonyshyn, I.V. (2020). Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study). *Wiadomosci lekarskie*, 73(7), 1330-1333. DOI: 10.36740/WLek.202007104.

14. Sikiryńska, D.O., Hudyma, A.A., Pokhodun, K.A., & Antonyshyn, I.V. (2021). Influence of craniocerebral trauma, complicated with blood loss, on the bile-forming function of liver during the early period of traumatic disease among rats with different resistance to hypoxia and its correction. *Journal of Education, Health and Sport*, 11(1), 326-337. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.01.032.

15. Prokhorenko, O.O., & Tsybaliuk, H.Y. (2022). Dynamics of liver functional activity indicators during late manifestations of craniocerebral trauma under constitutional chronic cholephetic hepatopathy. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (1), 119-126. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12998 [in Ukrainian].

16. 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.

17. Pooley, A.E., Benjamin, R.C., Sreedhar, S., Eagle, A.L., Robison, A.J., Mazei-Robison, M.S., Breedlove, S.M., & Jordan, C.L. (2018). Sex differences in the traumatic stress response: the role of adult gonadal hormones. *Biology of sex differences*, 9(1), 32. DOI: 10.1186/s13293-018-0192-8.

18. Sarkaki, A.R., Khaksari Haddad, M., Soltani, Z., Shahrokhi, N., & Mahmoodi, M. (2013). Time- and dose-dependent neuroprotective effects of sex steroid hormones on inflammatory cytokines after a traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 30(1), 47-54. DOI: 10.1089/neu.2010.1686.

19. Cagnacci, A., Gazzo, I., Stigliani, S., Paoletti, A.M., Anserini, P., Londero, A.P., & Xholli, A. (2023). Oxidative stress: the role of estrogen and progesterone. *Journal of clinical medicine*, 12(23), 7304. DOI: 10.3390/jcm12237304.

20. Polozova, A.V., Boyarinov, G.A., Nikolsky, V.O., Zolotova, M.V., & Deryugina, A.V. (2021). The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate. *BMC neuroscience*, 22(1), 57. DOI: 10.1186/s12868-021-00657-w.

21. Kesarev, O.G., Danilenko, L.M., Pokrovskii, M.V., Timokhina, A.S., & Khovanskii, A.V. (2017). Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart. *Research Results in Pharmacology*, 3 (1), 3-9. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9.

Отримано 15.05.2024

Адреса для листування: А. А. Гудима, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: gudyma@tdmu.edu.ua.

THE ROLE OF GENDER IN DISORDERS OF BILE-FORMING FUNCTION OF THE LIVER UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CRANIOSKELETAL TRAUMA AND THEIR CORRECTION

Summary

Introduction. The severe trauma is one of the most pressing problems of the third millennium. Among them, the combined craniocerebral trauma (CST) significantly stands out, which is characterized by a severe course and high mortality. There are gender differences in the course of severe trauma. However, the peculiarities of the course of craniocerebral trauma in individuals of different sexes continue to be controversial. There is no single opinion on the effectiveness of antioxidants in reducing the systemic manifestations of traumatic disease under these conditions.

The aim of the study – to determine the role of gender in disorders of bile-forming liver function under conditions of experimental CST and the effectiveness of correction with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

Research Methods. The experiments were performed on white Wistar line rats weighing 200-220 g, which included 78 female and 78 male rats, and divided into control and two experimental groups. Under thiopental sodium anesthesia ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), CST was modeled in experimental group 1; in experimental group 2, rats with CST were corrected with a solution of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate. At 1, 3, 7, 14, and 28 days after modeling of CST, rats of experimental group 1 had the common bile duct catheterized and bile collected during 1 hour under thiopental sodium anesthesia. The content of total bile acids (TBA) was determined in the obtained portion of bile. In rats of experimental group 2, similar examinations were performed and the rats were taken out of the experiment after 7, 14 and 28 days of the posttraumatic period.

Results and Discussion. Under the influence of CST in rats of different sexes, the concentration of TBA in bile significantly decreased. In female rats, the content of TBA reached a minimum value after 3 days, remained at the same level until day 14, and increased by day 28, reaching the control level. In male rats, the pattern of response of the bile-forming function of the liver was similar, the index reached a minimum value after 7 days, remained at the same level until day 14 and increased until day 28, but did not reach the control level. In the dynamics of CST, the index in male rats after 1, 7, 14 and 28 days was significantly lower compared to female rats. Under the influence of correction, compared with rats without correction, the content of TBA in bile became statistically significantly higher in female rats starting from the 14th day of the experiment, and in male rats – starting from the 7th day of the experiment.

Conclusions. Gender differences in the dynamics of TBA content in bile have been established, the degree of decrease of which under the influence of CST is significantly greater in male rats than in female rats with a maximum of disorders after 7 days of experiment and recovery by 28 days. The use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in rats of different sexes under conditions of CST causes less disturbances of TBA content in the bile and is more pronounced in male rats, starting from the 14th day of the experiment.

KEY WORDS: craniocerebral trauma; skeletal trauma; male rats; female rats; liver; bile formation; 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.