

©Р. А. ГУК

guk_roan@tdmu.edu.ua; ORCID 0000-0002-2145-7179

©А. А. ГУДИМА

gudyma@tdmu.edu.ua; ORCID 0000-0002-1282-2728

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція

Мета роботи: з'ясувати вплив експериментальної краніоскелетної травми на розвиток оксидативного стресу в печінці у щурів різної статі та оцінити ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

Матеріали і методи. В експериментах використано 78 білих щурів-самиць та 78 білих щурів-самців лінії Вістар масою 200–220 г. В умовах тіопенталонатрієвого наркозу в дослідній групі 1 моделювали краніоскелетну травму, у дослідній групі 2 щурам з краніоскелетною травмою проводили корекцію розчином 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Контрольних щурів різної статі тільки вводили в наркоз. Щурів дослідної групи 1 виводили з експерименту через 1, 3, 7, 14 та 28 діб після моделювання травми. Щурів дослідної групи 2 виводили з експерименту через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду. Для дослідження брали печінку, в гомогенаті якої визначали каталазу активність та вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти. За їх співвідношенням розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс, величина якого свідчить про розвиток оксидативного стресу в печінці.

Результати. Під впливом моделюваної травми у щурів-самців максимальне зниження величини антиоксидантно-прооксидантного індексу в печінці відмічали через 3 доби експерименту, у щурів-самиць – через 7 діб, з наступним підвищенням, яке у щурів обох статей до 28 доби не досягало рівня контролю. У всі терміни посттравматичного періоду величина показника була статистично вірогідно більшою у щурів-самиць, порівняно зі щурами-самцями. Під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, порівняно зі щурами без корекції, порушення величини антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки виявилися меншими, що у щурів-самиць було статистично вірогідним через 7 діб експерименту, у щурів-самців – через 7, 14 та 28 діб експерименту. Отже, інтенсивність прооксидантних механізмів у відповідь на травму в печінці у щурів-самців є більшою, ніж у щурів-самок, проте ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самців є вищою.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; скелетна травма; щури-самці; щури-самиці; печінка; оксидативний стрес; каталаза; супероксиддисмутаза; 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Травматизм в умовах сьогодення належить до актуальних медичних і соціальних проблем. Як основна причина смертності травматизм посідає третє місце, випереджаючи серцево-судинну та онкологічну патологію. Серед осіб віком до 40 років травматизм належить до основних причин летальності [1]. У структурі тяжкої травми домінує поєднана черепно-мозкова і скелетна травма [2]. Внаслідок синдрому взаємного обтяження для таких травм характерні значна тяжкість та висока летальність.

В основі реакції організму на тяжку травму лежить сукупність компенсаторно-приспосувальних реакцій, які на сьогодні об'єднані поняттям “травматична хвороба”. Ключове місце в патогенезі травматичної хвороби займають системні порушення, тяжким ускладненням яких є розвиток поліорганної дисфункції та недостатності [3]. Серед патогенних механізмів тяжкої травми провідну роль відводять оксидативному стресу (ОС) [4]. У ряді експериментальних робіт із моделюванням тяжкої травми показано посилення процесів вільнорадикального окис-

нення у внутрішніх органах як предиктор розвитку їх функціональної недостатності [5–7].

У роботах окремих авторів підіймають питання про гендерні особливості реактивності та резистентності організму, які позначаються на перебігу тяжкої травми [8, 9]. Однак особливості формування ОС унаслідок КСТ у щурів різної статі вивчені недостатньо. Немає даних про ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, який за умов травми проявляє антиоксидантні властивості та сприяє зменшенню проявів поліорганної дисфункції [10].

Мета роботи: з'ясувати вплив експериментальної КСТ на розвиток ОС у печінці щурів різної статі та оцінити ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

Матеріали і методи. В експериментах використано 78 білих щурів-самиць та 78 білих щурів-самців лінії Вістар масою 200–220. Щурів кожної статі поділили контрольну та дві дослідних групи. В умовах тіопенталонатрієвого наркозу в дозі 40 мг·кг⁻¹ у дослідній групі 1 моделювали КСТ, у дослідній групі 2 щурам з КСТ проводили корек-

цію розчином 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. КСТ наносили шляхом послідовного дозованого удару по черепі та стегну [11]. З метою корекції протягом шести діб після моделювання КСТ внутрішньоочеревинно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у дозі 100 мг/кг (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма “Мікрохім”, Україна) [7]. Контрольних щурів різної статі тільки вводили в наркоз.

Щурів дослідної групи 1 виводили з експерименту через 1, 3, 7, 14 та 28 діб після моделювання КСТ. Щурів дослідної групи 2 виводили з експерименту через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду. Для дослідження брали печінку, яку охолоджували, відмивали від крові та гомогенізували в гомогенізаторі Silent Crasher 75000 (Німеччина). У 10 % екстракті гомогенату печінки з використанням спектрофотометра LabAnalyt SP-V1000 (Granum, Китай) визначали каталазну активність [12] та вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активні продукти ПОЛ) [13]. За їх співвідношенням: каталазна активність печінки / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), величина якого свідчить про розвиток ОС у печінці [5].

При виконанні експериментів дотримувалися “Загальних етичних принципів експериментів на

тваринах”, які були ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджені з положенням “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986).

Для обробки цифрових даних використовували програмний пакет STATISTICA 10.0 (“StatSoft Inc.”, США), серійний номер диска ВХХR303F737429FA-8. Розраховували медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ). З метою нівелювання різної величини АПІ печінки в контрольних групах щурів-самиць і щурів-самців розраховували відношення індивідуальних величин АПІ печінки щурів різної статі в динаміці КСТ до середньої величини контрольної групи. З метою порівняння ступеня відхилення досліджуваного показника під впливом корекції додатково розраховували відношення індивідуальних величин АПІ печінки щурів 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 діб експерименту. Оцінку вірогідності відмінностей проводили за критерієм Манна-Уїтні.

Результати. Дослідження показали (табл. 1), що величина АПІ печінки під впливом КСТ у

Таблиця 1. Вплив статі на величину АПІ печінки (ум. од.) в динаміці поєднаної черепно-мозкової та скелетної травми ((Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
2,02 (1,98; 2,25)	1,41* (1,30; 1,48)	0,76* (0,72; 0,79) $p_1 < 0,05$	0,58* (0,56; 0,69) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,93* (0,88; 1,00) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$	1,50* (1,35; 1,61) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
1,35 (1,73; 1,80)	0,84* (0,82; 0,87)	0,36* (0,33; 0,39) $p_1 < 0,05$	0,31* (0,31; 0,33) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,60* (0,57; 0,65) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$	0,77* (0,73; 0,90) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

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

2. p – вірогідність відмінностей між групами самиць і самців;

3. p_1 – вірогідність відмінностей стосовно 1 доби експерименту;

4. p_3 – вірогідність відмінностей стосовно 3 доби експерименту;

5. p_7 – вірогідність відмінностей стосовно 7 доби експерименту;

6. p_{14} – вірогідність відмінностей стосовно 14 доби експерименту.

щурів-самиць, порівняно з контролем, знижувалася. Вже через 1 добу посттравматичного періоду показник ставав меншим на 30,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 62,4 % ($p < 0,05$). У цей термін показник виявився також істотно меншим, порівняно з результатом 1 доби посттравматичного періоду (на 40,1 %, $p_1 < 0,05$). Через 7 діб експерименту показник досягав мінімальної величини і був у 3,48 раза меншим, ніж у контролі, та на 58,9 % меншим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$) та на 23,7 % – порівняно з результатом 3 доби ($p_3 < 0,05$). У подальшому показник зростав і ставав суттєво більшим, порівняно з попереднім терміном експерименту (на 60,3 %, $p_7 < 0,05$). В цей термін показник також був більшим, порівняно з результатом 3 доби експерименту (на 22,4 %, $p_3 < 0,05$), проте не досягав рівня 1 доби посттравматичного періоду та рівня контролю (відповідно на 30,0 %, $p_1 < 0,05$ та на 54,0 %, $p < 0,05$). Через 28 діб показник ще більше підвищувався і ставав статистично вірогідно більшим, порівняно з результатами 3, 7 та 14 діб експерименту (відповідно на 97,4 %, $p_3 < 0,05$, у 2,59 раза, $p_7 < 0,05$ та на 61,3 %, $p_{14} < 0,05$). Незважаючи на зростання, величина АПІ печінки не досягала рівня контрольної групи і залишалася на 25,7 % меншою ($p < 0,05$).

У щурів-самців динаміка величини АПІ печінки була подібною. Через 1 добу експерименту показник ставав меншим від контролю на 37,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби продовжував знижуватися – у 2,33 раза, порівняно з результатом 1 доби ($p_1 < 0,05$), та у 3,75 раза, порівняно з контролем ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 7 доби експерименту ($p_3 < 0,05$). Через 14 діб відмічали зростання величини АПІ печінки. Порівняно з результатом 7 доби показник ставав більшим на 93,5 % ($p_7 < 0,05$). У цей термін показник ставав також більшим, порівняно з результатом 3 доби експерименту (на 66,7 %, $p_3 < 0,05$), проте залишався статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 1 доби посттравматичного періоду (на 28,6 %, $p_1 < 0,05$), та у 2,25 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). Через 28 діб показник продовжував підвищуватися і досягав рівня 1 доби експерименту ($p_1 > 0,05$), був статистично вірогідно більшим, порівняно з результатами 3, 7 та 14 діб експерименту (відповідно у 2,14 раза, $p_3 < 0,05$, у 2,48 раза, $p_7 < 0,05$ та на 28,3 %, $p_{14} < 0,05$). У цей термін величина АПІ печінки залишалася на 42,5 % меншою, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп щурів-самиць і щурів-самців показало, що у всі терміни посттравматичного періоду величина АПІ печінки була статистично вірогідно меншою у щурів-сам-

ців, ніж щурів-самиць: через 1 добу – на 40,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 52,6 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 46,6 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 35,5 % ($p < 0,05$) та через 28 діб – на 48,7 % ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу той факт, що й у контрольній групі величина АПІ печінки була статистично вірогідно більшою у щурів-самиць, ніж у самців (на 49,6 %, $p < 0,05$). З метою нівелювання впливу відмінностей величини досліджуваного показника у щурів різної статі в контролі ми додатково розраховували середнє відношення індивідуальних величин АПІ печінки щурів різної статі на тлі КСТ до середньої величини контрольної групи. Дослідження показали (рис. 1), що через 3, 7 та 28 діб величина показника, що вивчався, була статистично вірогідно меншою у щурів-самців, ніж у самиць – відповідно на 28,9, 20,7 та 23,0 % ($p < 0,05$). В інші терміни посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами щурів різної статі були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Під впливом шестиденного введення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 100 мг·кг⁻¹ у щурів-самиць, порівняно зі щурами без корекції, відмічали зростання величини АПІ печінки (рис. 2), проте результат виявився статистично вірогідним лише через 7 добу експерименту (на 43,1 %, $p < 0,05$). В інші терміни посттравматичного періоду (через 14 і 28 діб) відмінності виявилися статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самців, порівняно зі щурами без корекції, теж викликало зростання величини АПІ печінки (рис. 3). Результат через 7, 14 та 28 діб виявився статистично вірогідно більшим – відповідно у 2,48 раза, на 61,7 та 84,4 % ($p < 0,05$).

Ураховуючи різний рівень досліджуваного показника у щурів різної статі без корекції, з метою визначення ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату додатково розраховували середнє відношення індивідуальних величин АПІ печінки у щурів різної статі з КСТ під впливом корекції до середньої величини травмованих щурів без корекції (табл. 2).

Дослідження показали, що у всі досліджувані терміни експерименту показник у щурів-самців був статистично вірогідно більший, ніж у щурів-самиць: через 7 діб – на 61,6 %, через 14 діб – на 49,1 %, через 28 діб – на 57,3 % ($p < 0,05$).

Обговорення. Характерною рисою тяжкої травми є її системний вплив на організм. Дослідження ряду авторів показали розвиток метаболічних та функціональних порушень у внутрішніх органах на тлі КСТ з максимумом через 7–14 діб і наступним відновленням до 28 доби, яке не

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

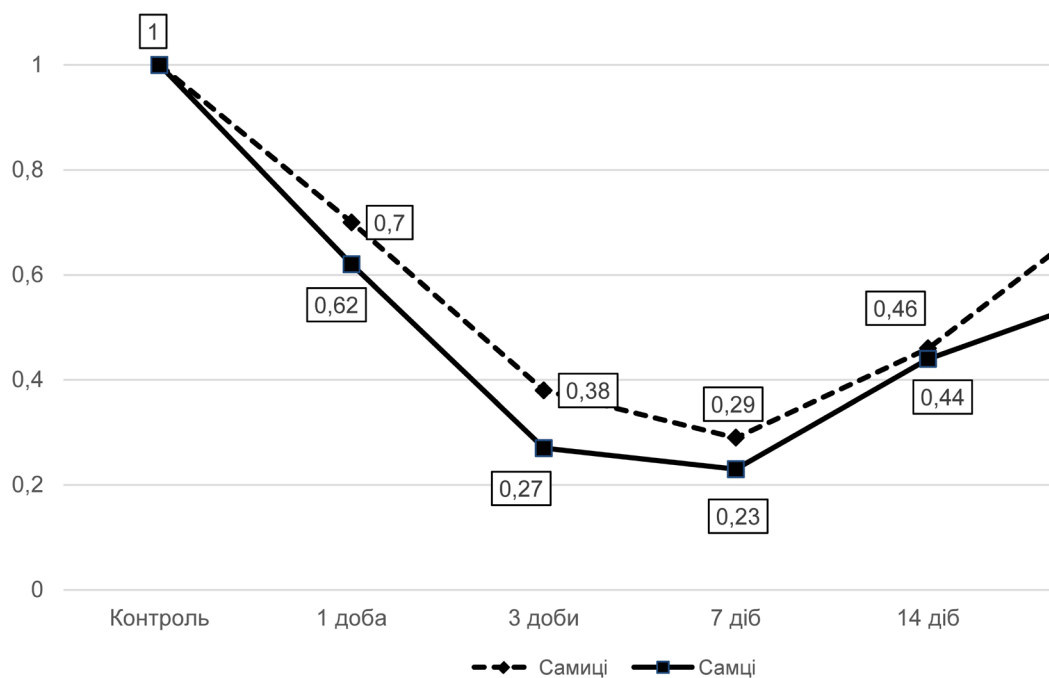


Рис. 1. Динаміка середнього відношення індивідуальних величин АПІ печінки щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи.

Примітка * – відмінності між дослідними групами щурів-самиць і щурів-самців статистично вірогідні ($p < 0,05$).

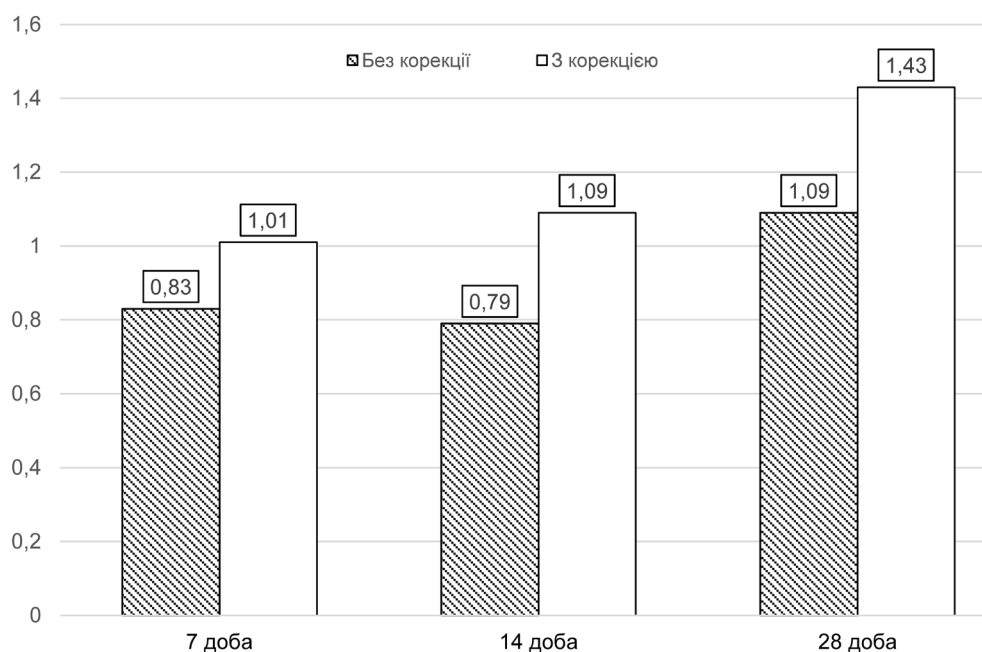


Рис. 2. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку величини АПІ печінки у щурів-самиць (г·л⁻¹) після моделювання КСТ.

Примітка. Тут і на рис. 3: * – відмінності статистично вірогідні, порівняно зі щурами без корекції.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

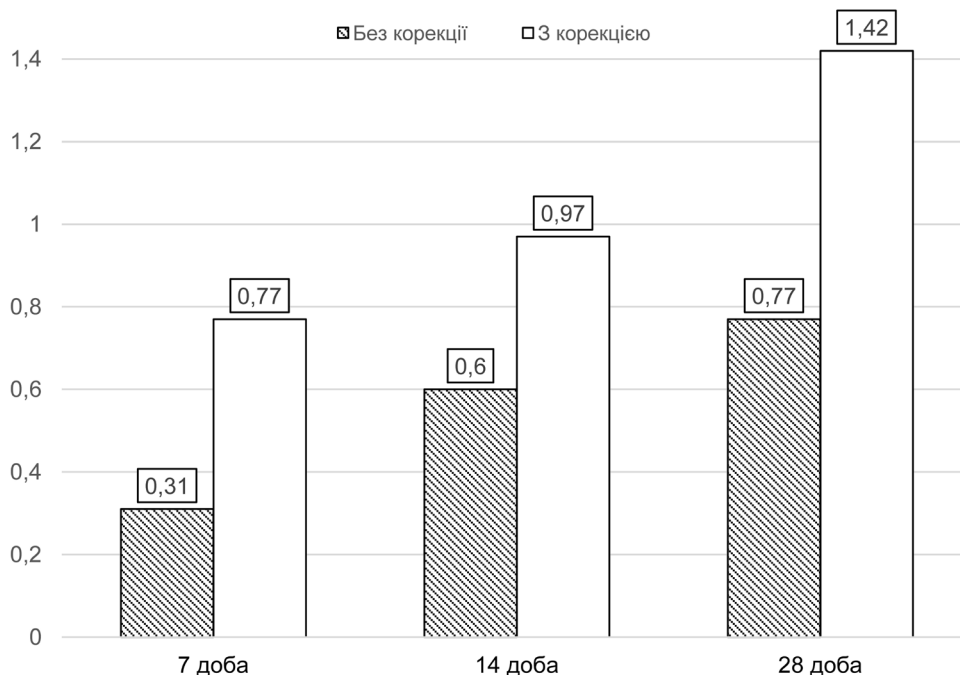


Рис. 3. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку величини АПІ печінки у щурів-самців (г·л⁻¹) після моделювання КСТ.

Таблиця 2. Динаміка середнього відношення індивідуальних величин АПІ печінки щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartили))

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,25 (1,22; 1,31)	1,08 (1,02; 1,11)	1,17 (1,04; 1,30)
Самці	2,02 (1,95; 2,31)	1,61 (1,50; 1,62)	1,84 (1,64; 2,54)
p	<0,05	<0,05	<0,05

досягає рівня контролю [6, 11]. В експериментах переважно використовують щурів-самців. Ми вперше визначили метаболічні порушення в печінці в динаміці КСТ в залежності від статі. Експерименти показують, що у щурів-самців максимальне зниження величини АПІ в печінці настає швидше – через 3 доби (у щурів самиць – через 7 діб) з наступним підвищенням, починаючи з 14 доби експерименту. У щурів обох статей показник до 28 доби зростає, проте не досягає рівня контролю. Звертає на себе увагу той факт, що у всі терміни посттравматичного періоду величина АПІ печінки статистично вірогідно більша у щурів-самиць, порівняно зі щурами-самцями. Вра-

ховуючи той факт, що величина АПІ відображає баланс прооксидантних та антиоксидантних механізмів [5], менший рівень величини АПІ печінки у щурів-самців свідчить про більше домінування прооксидантних механізмів порівняно зі щурами-самицями, та розвиток оксидативного стресу. В основі виявлених порушень, очевидно лежить, загальноадаптаційний та антиоксидантний вплив естрогенів, про що йдеться у роботах ряду авторів [14, 15]. Враховуючи той факт, що в осіб жіночої статі перебіг тяжкої травми і летальність є меншими [16], можна припустити, що одним із захисних механізмів на тлі експериментальної КСТ є менший розвиток оксидативного стресу, зокрема – в

печінці, що, ймовірно, призводить до менших її функціональних та структурних порушень.

Оскільки у контрольній групі в щурів-самок величина АПІ була більшою, ми розраховували відносний показник, який нівелює відмінності контрольних щурів різної статі. Дослідження показали, що ступінь зниження величини АПІ печінки щурів-самців під впливом КСТ статистично вірогідно більший, ніж у щурів-самиць через 3, 7 та 28 діб. Отриманий результат додатково вказує, що у щурів-самців розвиток оксидативного стресу в печінці на тлі КСТ є більш вираженим і вимагає допоміжних зусиль для його корекції.

Шестиденне застосування з метою корекції у посттравматичному періоді 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, який має антиоксидантні та метаболічні властивості, порівняно зі щурами без корекції, супроводжується більшою величиною АПІ печінки, що у щурів-самиць є статистично вірогідним через 7 діб експерименту, водночас у щурів-самців – через 7, 14 та 28 діб експерименту. Отже, ефект препарату в щурів-самців є більшим. Так само у ці терміни експерименту більшим є і середнє відношення індивідуальних величин АПІ печінки щурів-самців з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції, що свідчить про більший ступінь приросту величини АПІ печінки під впливом корекції. Таким чином, застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату ви-

кликає менше порушення величини АПІ у щурів різної статі, яким моделювали КСТ, однак ефект у щурів-самців є більшим. Отримані результати слід брати до уваги при виборі індивідуальних програм інтенсивної терапії системних порушень, викликаних КСТ, з урахуванням статі.

Висновки. 1. Під впливом КСТ у щурів різної статі суттєво знижується величина АПІ печінки з мінімумом у щурів-самиць через 7 діб експерименту, у щурів-самців – через 3 доби. Ступінь зниження величини АПІ через 3, 7 та 28 діб експерименту статистично вірогідно більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

2. Внутрішньоочеревинне введення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату протягом шести діб посттравматичного періоду, порівняно зі щурами без корекції, зумовлює менші порушення величини АПІ, що у щурів-самиць статистично вірогідно через 7 діб експерименту, у щурів-самців – через 7, 14 і 28 діб. Ступінь підвищення величини АПІ печінки на тлі корекції у щурів-самців більший, порівняно зі щурами-самицями, що вказує на залежність ефективності препарату на тлі КСТ від статі.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів. Гук Р. А. – дослідження, аналіз та інтерпретація, візуалізація, написання початкового проекту; Гудима А. А. – концептуалізація, нагляд, формальний аналіз, написання – рецензування та редагування;

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Road Traffic Injury Report // World Health Organization (W.H.O.). – 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/road-traffic-injuries> (access 02.07.24) – Title from screen.
2. Гур'єв С. О. Клінічна стандартизована оцінка тяжкості пошкодження внаслідок ДТП на догоспітальному і ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах при-трасової лікарні / С. О. Гур'єв, Р. О. Нацевич, В. В. Васильов // Вісник морфології. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 135–139. – URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/35>.
3. Зяблицев С. В. Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі : монографія / С. В. Зяблицев, В. М. Єльський. – Краматорськ: Каштан, 2020. – 264 с.
4. Antioxidants Attenuate Oxidative Stress-Induced Hidden Blood Loss in Rats / H. Qian, T. Yuan, J. Tong. [et al.] // Turkish Journal of Haematology. – 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 334–339. – DOI: <https://doi.org/10.4274/tjh.2016.0469>.
5. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом / І. І. Горбань // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2020. – № 2. – С. 93–100. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.vi2.11320>.
6. Antioxidant-prooxidant balance of the kidneys in rats of different ages under conditions of experimental craniocervical trauma / N. V. Izhytska, Y. I. Sushko, A. A. Hudyma [et al.] // Wiadomości Lekarskie. – 2023. – Vol. 76, № 9. – P. 1930–1935. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202309105>.
7. 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 // Медична та клінічна хімія. – 2023. – № 3. – С. 43–54. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130>.
8. 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. – Vol. 5. – P. 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41016-019-0173-8>.
9. 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– Vol. 38, № 2 – P. 235–251. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7228>.
10. Пискливець Т. І. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов скелетної травми, ускладне-

ної гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція / Т. І. Пискливець, А. Г. Шульгай // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2023. – № 3. – С. 51–63. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14151>

11. 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 / O. O. Prokhorenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 392–401. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.11.037>

12. 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 : СПОЛЮМ, 2012. – 764 с.

REFERENCES

1. World Health Organization (W.H.O.) *Road Traffic Injury Report* 2021. [cited 02 July 2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/road-traffic-injuries>.
2. Guryev S, Natsevykh R, Vasilov V. Klinichna standartyzovana otsinka tiazhkosti poshkodzhennia vnaslidok DTP na dohospitalnomu i rannomu hospitalnomu etapi nadannia medychnoi dopomohy v umovakh prytrasovoi likarni [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]. *Rep. of Morph.* 2017;23(1):135-9. Available from: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/35>. [in Ukrainian].
3. Ziablitshev SV, Yelskyi VM. *Syndromy travmatychnoi khvoroby pry cherepno-mozkovii travmi* [Traumatic disease syndromes in traumatic brain injury]. Kramatorsk: Kashtan; 2020. 264 p.
4. Qian H, Yuan T, Tong J, Sun WS, Jin J, Chen WX, Meng J, Bao N, Zhao J. Antioxidants Attenuate Oxidative Stress-Induced Hidden Blood Loss in Rats. *Turk J Haematol.* 2017;34(4):334-339. DOI: 10.4274/tjh.2016.0469.
5. Horban II. Vplyv hostroi krovovtraty, uskladnenoi ishemiiu-reperfuziieiu kintsivky, na antyoksydantno-prooksydantnyi balans pechinky ta yoho korektsiia karbatsetamom [The effect of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion on the antioxidant-prooxidant balance of the liver and its correction by carbacetam]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;(2):93-100. DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11320. [in Ukrainian].
6. Izhytska NV, Sushko YI, Hudyma AA, Zachepa OA, Prokhorenko OO. Antioxidant-prooxidant balance of the kidneys in rats of different ages under conditions of experimental cranioskeletal trauma. *Wiad Lek.* 2023;76(9):1930-1935. DOI: 10.36740/WLek202309105.
7. Pysklyvets TI, Shulhai AH. Funktsionalni y metabolichni porushennia nyrok za umov skeletnoi travmy, uskladnenoi hostroi krovovtratoi riznoho stupenia tiazhkosti, ta efektyvnist 2-etyl-6-metyl-3-hidroksypyridynu suksynatu v korektsii vyavlenykh porushen [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.* 2023;(3):43-54.

13. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – Київ, 2001. – 528 с.
14. Oxidative Stress: The Role of Estrogen and Progesterone / A. Cagnacci, I. Gazzo, S. Stigliani [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2023. – Vol. 12, № 23. – P. 7304. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12237304>.
15. 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. – Vol. 9, № 1. – P. 32. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0192-8>.
16. Mollayeva T. Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities / T. Mollayeva, S. Mollayeva, A. Colantonio // Nature Reviews Neurology. – 2018. Vol. 14, № 12. – P. 711–722. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0091-y>.

- DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130. [in Ukrainian].
8. Ma C, Wu X, Shen X, Yang Y, Chen Z, Sun X, Wang Z. Sex differences in traumatic brain injury: a multi-dimensional exploration in genes, hormones, cells, individuals, and society. *Chin Neurosurg J.* 2019;5:24. DOI: 10.1186/s41016-019-0173-8.
9. Mikolić A, van Klaveren D, Groeniger JO, Wiegers EJA, Lingma HF, Zeldovich M, von Steinbüchel N, Maas AIR, Roeters van Lennep JE, Polinder S. Differences between Men and Women in Treatment and Outcome after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2021;38(2):235-251. DOI: 10.1089/neu.2020.7228.
10. Pysklyvets TI, Shulhai AH. Dynamika pokaznykiv tsytolizu ta endogennoi intoksykatsii za umov skeletnoi travmy, uskladnenoi hostroi krovovtratoi riznoho stupenia ta yikh korektsiia [Indicators dynamics of cytolysis and endogenous intoxication under conditions of skeletal trauma complicated by acute blood loss of various degrees and their correction]. *Hospital Surgery. Journal named by L.Ya. Kovalchuk.* 2023;(3):51-63. DOI: 10.11603/2414-4533.2023.3.14151. [in Ukrainian].
11. Prokhorenko 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(11):392-401. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.11.037.
12. Vlizla VV, editor. *Laboratorni metody doslidzhennia u biologii, tvarynnystvi i veterynarii medytsyni* [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine]. Lviv: Spolom; 2012. 764 p. [in Ukrainian].
13. Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical drug studies]. Kyiv; 2001. 528p. [in Ukrainian].
14. Cagnacci A, Gazzo I, Stigliani S, Paoletti AM, Anserini P, Londero AP, Xholli A. Oxidative Stress: The Role of Estrogen and Progesterone. *J Clin Med.* 2023; 12(23):7304. DOI: 10.3390/jcm12237304.
15. Pooley AE, Benjamin RC, Sreedhar S, Eagle AL, Robison AJ, Mazei-Robison MS, Breedlove SM, Jordan CL. Sex differences in the traumatic stress response: the role of adult gonadal hormones. *Biol Sex Differ.* 2018; 9(1):32. DOI: 10.1186/s13293-018-0192-8.
16. Mollayeva T, Mollayeva S, Colantonio A. Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(12):711-722. DOI: 10.1038/s41582-018-0091-y.

Отримано 11.05.2024

Електронна адреса для листування: guk_roan@tdmu.edu.ua

R. A. HUK, A. A. HUDYMA

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

SEX PECULIARITIES OF OXIDATIVE STRESS DEVELOPMENT IN THE LIVER UNDER THE INFLUENCE OF CRANIOSKELETAL TRAUMA AND ITS CORRECTION

The aim of the work: to determine the effect of experimental craniocerebral trauma on the development of oxidative stress in the liver of rats of different sexes and to evaluate the effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in correction of the detected disorders.

Materials and Methods. In the experimental setup, 78 white Wistar line female rats and 78 white male rats, each weighing 200-220 g, were involved. Under conditions of thiopental sodium anesthesia, craniocerebral trauma was modeled in experimental group 1, and in experimental group 2, craniocerebral trauma in rats was corrected with a solution of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate. Control rats of different sexes were only injected with anesthesia. The rats of experimental group 1 were withdrawn from the experiment on day 1, 3, 7, 14 and day 28 after trauma modeling. The rats of experimental group 2 were withdrawn from the experiment after 7, 14, and 28 days of the posttraumatic period. Liver was taken for the investigation, catalase activity and the content of thiobarbituric acid reactive substances were determined in the homogenate. According to their ratio, the antioxidant-prooxidant index was calculated, the value of which indicates the development of oxidative stress in the liver.

Results. Under the influence of the modeled trauma in male rats, the maximum decrease in the value of the antioxidant-prooxidant index in the liver was observed after 3 days of the experiment, in female rats - after 7 days, with a subsequent increase, which in rats of both sexes did not reach the control level until 28 days. In all terms of the post-traumatic period, the value of the index was statistically significantly higher in female rats compared to male rats. Under the influence of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, compared to rats without correction, the disturbances of the liver antioxidant-proliferative index were less, which was statistically significant in female rats after 7 days of the experiment, and in male rats after 7, 14 and 28 days of the experiment. Therefore, the intensity of prooxidant mechanisms in response to trauma in the liver of male rats is higher than in female rats, but the effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in male rats is higher.

Key words: craniocerebral trauma; skeletal trauma; male rats; female rats; liver; oxidative stress; catalase; superoxide dismutase; 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.