

©Ан. А. ГУДИМА  
nhudyma1997@gmail.com; ORCID 0009-0007-5603-6044

©О. В. ДЕНЕФІЛЬ  
denefil@tdmu.edu.ua; ORCID 0000-0002-3606-5215

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

## Інтегральна оцінка системних проявів травматичної хвороби за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі

**Мета роботи:** з'ясувати вплив краніоскелетної травми на динаміку маркерів системних проявів травматичної хвороби у щурів різної статі.

**Матеріали і методи.** Експерименти проведено на білих щурах лінії Вістар масою 200–220 г різної статі. Щурів поділили контрольну (по 6 щурів самиць і самців та дослідну групи (по 45 щурів різної статі). В умовах тіопентало-натрієвого наркозу в дозі 40 мг·кг<sup>-1</sup> у дослідній групі моделювали КСТ. Контрольних щурів різної статі тільки вводили в наркоз. У щурів дослідної групи через 1, 3, 7, 14 та 28 днів посттравматичного періоду з метою оцінки ступеня активації центральних механізмів регуляції серцевого ритму проводили реєстрацію кардіоінтервалограми і розраховували індекс напруження регуляторних механізмів. Далі щурів умертвляли і в екстракті гомогенату серця визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти, в сироватці крові – вміст церулоплазміну.

**Результати.** За умов експериментальної краніоскелетної травми у самців, порівняно з самицями, в серці суттєво посилювалася інтенсивність процесів ліпідної пероксидації, свідченням чого був більший ступінь зростання вмісту в серці реагентів до тіобарбітурової кислоти через 7, 14 та 28 днів посттравматичного періоду. У самців експериментальна травма супроводжувалася тривалою прозапальною реакцією зі статистично вірогідно більшим зростанням, порівняно із самицями, вмісту в сироватці крові церулоплазміну, починаючи з 3 доби посттравматичного періоду. За умов модельованої травми відмічали посилення централізації управління серцевим ритмом, на що вказувало підвищення індексу напруження регуляторних систем, величина якого у щурів різної статі коливалася у протифазах: у самців зростала через 1 та 14 днів експерименту, у самиць – через 3 доби з наступним зниженням. Показник через 14 та 28 днів експерименту у самиць був статистично вірогідно меншим, ніж у самців.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; скелетна травма; щури-самці; щури-самиці; серце; травматична хвороба; ліпідна пероксидація; запалення; напруження регуляторних систем.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Травматизм у сучасному світі належить до провідних причин смертності. Останнім часом у його структурі зростає частка множинних і поєднаних ушкоджень. Серед них одне із провідних місць за частотою як у мирний час, так і під час воєнних дій, посідає поєднана краніоскелетна травма (КСТ) [1, 2]. Характерною рисою КСТ є тяжкий перебіг і висока летальність. Успішне виведення постраждалого з шоку за умов КСТ не знижує його шанси загинути у віддаленому посттравматичному періоді, що зумовлено розвитком системних порушень, які пролонговані в часі та безпосередньо не пов'язані з травмою. У зв'язку з цим у лікуванні тяжкої травми на зміну статичної науково-практичної концепції травматичного шоку прийшла динамічна концепція травматичної хвороби (ТХ). ТХ розглядають як одну із специфічних форм адаптації в еволюції живих систем, що включає сукупність патологічних і пристосувальних реакцій, які виникають в орга-

нізмі після травми [3, 4]. Патогномонічною ознакою ТХ є дисфункція, а при неадекватному лікуванні – недостатність органів і систем, віддалених від місця безпосереднього ураження.

Незважаючи на значний прогрес в організації і наданні медичної допомоги травмованим, за умов ТХ відчутної тенденції до зниження летальності не спостерігають. Тому поглиблене вивчення механізмів та розробка патогенетично обґрунтованих методів діагностики та лікування ТХ стає актуальним завданням сучасної медицини.

У динаміці ТХ в організмі відбувається комплекс порушень, які в гострий період травматичної хвороби (до 2 доби посттравматичного періоду) характеризуються активацією симпатико-адреналової, гіпофізарно-наднирковозалозної і ренін-ангіотензинової систем, що зумовлює зростання каталітичних процесів, супроводжується збільшенням потреби в кисні з одночасним зниженням гемодинамічного забезпечення [5]. За цих умов виникають передумови для розвитку гіпоксії, активації

лейкоцитів, посиленого утворення активних форм кисню та медіаторів запалення, що стимулює процеси вільнорадикального окиснення, системну відповідь організму на запалення, компенсаторну активацію роботи серця з активацією центральних механізмів регуляції [6, 7]. Однак закономірності розвитку ТХ залежно від статі досліджені недостатньо. Немає даних про гендерні відмінності динаміки ключових маркерів ТХ за умов КСТ, що спонукало до спеціального дослідження.

Мета роботи – з'ясувати вплив краніоскелетної травми на динаміку маркерів системних проявів ТХ у щурів різної статі.

**Матеріали і методи.** Експерименти проведено на білих щурах лінії Вістар масою 200–220 г різної статі. Щурів поділили на контрольну (по 6 щурів самиць і самців) та дослідну групи (по 45 щурів різної статі). В умовах тіопентало-натрієвого наркозу в дозі 40 мг·кг<sup>-1</sup> у дослідній групі моделювали КСТ шляхом послідовного дозованого удару по черепі та стегну з отриманням черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості та закритого перелому стегна [8]. Контрольних щурів різної статі тільки вводили в наркоз.

У щурів дослідної групи через 1, 3, 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду з метою оцінки ступеня активації центральних механізмів регуляції серцевого ритму проводили реєстрацію кардіоінтервалограм. Для цього тварин вводили в тіопентало-натрієвий наркоз (60 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла). На кардіокомплексі “CardioLab+” (ХАІ-МЕДИКА, м. Харків, Україна) реєстрували 300–600 кардіоінтервалів з подальшим визначенням основних статистичних характеристик [6]: варіаційного розмаху (ΔХ) – різниці між максимальною і мінімальною тривалістю кардіоінтервалів, амплітуди моди (АМо) – відсотка кардіоінтервалів, які найчастіше зустрічаються, а також їх тривалості – моди (Мо). За одержаними даними розраховували індекс напруження регуляторних механізмів (ІН), який свідчить про централізацію управління серцевим ритмом:

$$ІН = АМо / (2 \times Мо \times \Delta Х).$$

Далі щурів умертвляли методом кровопускання з серця. Для дослідження брали серце та сироватку крові. Серце охолоджували, відмивали від крові та гомогенізували в гомогенізаторі Silent Crasher 75000 (Німеччина). З метою оцінки інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у 10 % екстракті гомогенату серця з використанням спектрофотометра LabAnalyt SP-V1000 (Granum, Китай) визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активні продукти ПОЛ) [9, 10]. З метою оцінки антиоксидантного захисту та інтенсивності системної відповіді ор-

ганізму на запалення в сироватці крові визначали вміст церулоплазміну (ЦП) [10, 11].

При виконанні експериментів дотримувалися “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, які були ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджені із 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 досліджуваних показників в контрольних групах самиць і самців розраховували відношення індивідуальних величин досліджуваних показників щурів різної статі в динаміці КСТ до середньої величини контрольної групи. Оцінку вірогідності відмінностей проводили за критерієм Манна–Уїтні.

**Результати.** Проведені нами експерименти показали, що під впливом КСТ у серці щурів різної статі, порівняно з контролем, суттєво зростає вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ (табл. 1). Через 1 добу у самиць показник зростає на 64,4 % (p<0,05), через 3 доби досягає максимуму і стає на 95,4 % більшим, порівняно з контролем (p<0,05) та на 18,9 % порівняно з результатом 1 доби експерименту (p<0,05). Через 7 діб показник знижувався і стає на 12,8 % меншим, порівняно з результатом 3 доби експерименту (p<0,05), і досягає рівня 1 доби (p>0,05). Через 14 діб показник продовжував знижуватися – на 28,7 % порівняно з результатом 7 доби експерименту (p<0,05), на 35,8 % порівняно з результатом 3 доби експерименту (p<0,05) та на 26,4 % порівняно з результатом 1 доби (p<0,05). У цей термін експерименту показник залишався статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (на 25,4 %, p<0,05). До 28 доби показник продовжував знижуватися, досягає рівня контролю (p>0,05) і стає статистично вірогідно меншим, порівняно з усіма попередніми термінами спостереження (p<0,05).

У самців вміст у серці ТБК-активних продуктів ПОЛ під впливом КСТ теж зростає. Через 1 добу показник, порівняно з контролем, збільшувався на 59,9 % (p<0,05). Через 3 доби показник досягає максимальної величини й був у 2,00 рази більшим, ніж у контролі (p<0,05), на 25,1 % порівняно з результатом 1 доби експерименту (p<0,05) й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту. У подальшому показник поступово зменшувався.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Таблиця 1. Динаміка метаболічних порушень та особливості регуляції серцевого ритму після моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)**

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·кг <sup>-1</sup>					
Самиці					
3,03 (2,86; 3,11)	4,98* (4,71; 5,06)	5,92* <sup>1</sup> (5,52; 6,07)	5,16* <sup>3</sup> (4,93; 5,26)	3,80* <sup>1,3,7</sup> (3,71; 3,83)	3,02* <sup>1,3,7,14</sup> (2,93; 3,10)
Самці					
3,44 (3,32; 3,67)	5,50* (5,39; 5,85)	6,88* <sup>1</sup> (6,78; 7,06)	6,71* <sup>1</sup> (6,58; 6,89)	4,82* <sup>1,3,7</sup> (4,64; 5,14)	3,98* <sup>1,3,7,14</sup> (3,86; 4,01)
p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
ЦП, г·л <sup>-1</sup>					
Самиці					
5,02 (4,84; 5,21)	5,98* (5,75; 6,18)	7,12* <sup>1</sup> (6,78; 7,55)	7,64* <sup>1</sup> (7,04; 7,76)	7,49* <sup>1</sup> (7,14; 7,76)	6,02* <sup>3,7,14</sup> (5,67; 6,67)
Самці					
4,32 (4,21; 4,43)	5,16* (4,55; 5,49)	7,48* <sup>1</sup> (7,07; 7,58)	8,57* <sup>1,3</sup> (8,32; 8,66)	8,77* <sup>1,3</sup> (8,50; 8,96)	6,84* <sup>1,7,14</sup> (6,62; 7,17)
p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Індекс напруження, ум. од.					
Самиці					
221,3 (216,0; 283,8)	108,1* (97,3; 128,8)	276,0 <sup>1</sup> (250,5; 328,3)	220,7 <sup>1</sup> (204,2; 301,1)	144,2* <sup>3,7</sup> (119,2; 170,0)	128,9* <sup>3,7</sup> (127,1; 139,9)
Самці					
164,4 (162,5; 196,5)	222,9* (198,8; 255,3)	150,0* <sup>1</sup> (114,9; 162,0)	182,5 <sup>3</sup> (167,4; 200,0)	218,0* <sup>3,7</sup> (205,7; 232,6)	195,3 <sup>3</sup> (185,3; 206,1)
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 самиць і самців;

3. <sup>1</sup> – вірогідність відмінностей стосовно 1 доби експерименту;

4. <sup>3</sup> – вірогідність відмінностей стосовно 3 доби експерименту;

5. <sup>7</sup> – вірогідність відмінностей стосовно 7 доби експерименту;

6. <sup>14</sup> – вірогідність відмінностей стосовно 14 доби експерименту.

Через 14 діб експерименту показник ставав меншим, порівняно з результатом 1 доби – на 12,4 % (p<0,05), 3 доби – на 29,9 % (p<0,05), 7 доби – на 28,2 % (p<0,05). Через 28 діб показник досягав мінімальної величини, був статистично вірогідно меншим, порівняно з результатами попередніх термінів спостереження (p<0,05), проте залишався на 15,7 % більшим, ніж у контролі (p<0,05).

Порівняння дослідних груп показало, що за вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ щури різної статі відрізнялися вже у контролі. Так, у самиць показник виявився на 13,5 % більшим, ніж у самців (p<0,05). Звертає на себе увагу той факт, що і на тлі КСТ у всі терміни спостереження вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у серці в самців був статистично вірогідно більшим: через 1 добу по-

стравматичного періоду – на 10,4 % ( $p < 0,05$ ), через 3 доби – на 16,2 % ( $p < 0,05$ ) через 7 днів – на 30,0 % ( $p < 0,05$ ), через 14 днів – на 26,8 % ( $p < 0,05$ ) через 28 днів – на 31,8 % ( $p < 0,05$ ).

Вміст ЦП у сироватці крові під впливом КСТ збільшувався. У самиць, порівняно з контролем, через 1 добу показник зростав на 19,1 % ( $p < 0,05$ ), через 3 доби – на 41,8 % ( $p < 0,05$ ), що виявилось на 19,1 % більшим, порівняно з результатом 1 доби експерименту ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 14 доби експерименту ( $p > 0,05$ ). Через 28 днів показник статистично вірогідно зменшувався – на 19,6 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з результатом 14 доби ( $p < 0,05$ ), на 21,2 % порівняно з результатом 7 доби ( $p < 0,05$ ) та на 15,4 % порівняно з результатом 3 доби ( $p < 0,05$ ). У цей термін показник досяг рівня 1 доби експерименту ( $p > 0,05$ ) і залишався статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (на 19,9 %,  $p < 0,05$ ).

У самців вміст ЦП у сироватці крові, порівняно з контролем, теж зростав. Через 1 добу посттравматичного періоду показник ставав більшим на 19,4 % ( $p < 0,05$ ), через 3 доби – на 73,1 % ( $p < 0,05$ ). У цей термін показник також був суттєво більшим, порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 45,0 %,  $p < 0,05$ ). Через 7 днів показник досягав максимуму, був на 98,4 % більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ), на 66,1 % – порівняно з результатом 1 доби експерименту ( $p < 0,05$ ) та на 14,6 % – порівняно з результатом 3 доби ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 14 доби експерименту ( $p > 0,05$ ). До 28 доби відмічали зниження вмісту ЦП у сироватці крові. Показник ставав на 22,0 % меншим, порівняно з результатом 14 доби експерименту ( $p < 0,05$ ), на 20,2 % порівняно з результатом 7 доби ( $p < 0,05$ ), на 8,6 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник досягав рівня 1 доби експерименту ( $p > 0,05$ ) й був на 58,3 % більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп показало, що вміст ЦП у сироватці крові у самців контрольної групи був статистично вірогідно меншим, порівняно з самицями (на 13,9 %,  $p < 0,05$ ). Після моделювання КСТ показник у самців через 1 добу експерименту був істотно меншим, ніж у самиць (на 13,7 %,  $p < 0,05$ ). Через 7 та 14 днів показник у самців, навпаки, ставав суттєво більшим – відповідно на 12,2 та 17,1 % ( $p < 0,05$ ). Через 3 та 28 днів експерименту відмінності між дослідними групами щурів різної статі виявилися статистично не вірогідними ( $p > 0,05$ ).

Аналізуючи характер регуляції серцевого ритму ми встановили, що величина ІН у самиць під

впливом КСТ через 1 добу експерименту знижувалася на 51,2 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Через 3 доби експерименту показник зростав (у 2,55 рази порівняно з контролем  $p < 0,05$ ) і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ). На такому ж рівні показник знаходився до 7 доби ( $p > 0,05$ ), а далі статистично вірогідно знижувався й через 14 днів був на 34,7 % меншим, ніж через 7 днів експерименту ( $p < 0,05$ ), на 47,8 % порівняно з результатом 3 доби експерименту. В цей термін показник досягав рівня 1 доби експерименту ( $p > 0,05$ ) й був на 34,8 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався й через 28 днів ( $p > 0,05$ ).

У самців величина ІН через 1 добу експерименту порівняно з контролем суттєво зростала – на 26,2 % ( $p < 0,05$ ). Через 3 доби показник статистично вірогідно знижувався, порівняно з контролем та результатом 1 доби експерименту ( $p < 0,05$ ). У подальшому відмічали істотне зростання величини ІН. Через 7 днів показник ставав на 21,7 % більшим, порівняно з результатом 3 доби ( $p < 0,05$ ), і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ). Через 14 днів показник продовжував зростати і ставав на 45,3 % більшим, ніж через 3 доби експерименту ( $p < 0,05$ ) та на 19,4 % порівняно з результатом 7 доби експерименту ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник перевищував рівень контролю на 32,6 % ( $p < 0,05$ ). Через 28 днів експерименту показник знижувався, досягав рівня контролю, знаходився на рівні 1, 7 та 14 днів експерименту ( $p > 0,05$ ) й був на 30,2 % більшим, ніж через 3 доби експерименту ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп показало, що величина ІН у самців, порівняно із самицями, в контролі, через 3 та 7 днів експерименту виявилася статистично вірогідно меншою (відповідно на 25,7, 45,6 та 17,3 %,  $p < 0,05$ ). Водночас через 1, 14 та 28 днів посттравматичного періоду величина ІН у самців була істотно більшою, порівняно з самицями (відповідно у 2,06 рази, на 51,2 та 51,5 %,  $p < 0,05$ ).

Враховуючи істотні відмінності досліджуваних показників у самиць і самців вже в контролі, ми розраховували відношення індивідуальних величин показників метаболічних порушень та регуляції серцевого ритму до середньої величини контрольної групи після моделювання КСТ (табл. 2).

Дослідження показали, що величина відношення індивідуальних величин вмісту в серці ТБК-активних продуктів ПОЛ до середньої величини контрольної групи після моделювання КСТ у самиць і самців поступово зростала до 3 доби експерименту, а далі знижувалася. Показник через 1 та 3 доби між групами самиць і самців статистично вірогідно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Водночас через 7, 14 та 28 днів показник у самців був істотно

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Таблиця 2.** Динаміка відношення індивідуальних величин показників метаболічних порушень та регуляції серцевого ритму до середньої величини контрольної групи після моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Стать щурів	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
ТБК-активні продукти ПОЛ					
Самиці	1,64 (1,55; 1,67)	1,95 (1,82; 2,00)	1,76 (1,73; 1,90)	1,25 (1,22; 1,26)	1,00 (0,97; 1,02)
Самці	1,60 (1,57; 1,70)	2,00 (1,97; 2,05)	1,89 (1,85; 1,90)	1,40 <sup>#</sup> (1,35; 1,49)	1,16 <sup>#</sup> (1,12; 1,17)
ЦП					
Самиці	1,19 (1,15; 1,23)	1,42 (1,35; 1,50)	1,52 (1,40; 1,55)	1,49 (1,42; 1,55)	1,20 (1,13; 1,33)
Самці	1,19 (1,05; 1,27)	1,73 <sup>#</sup> (1,64; 1,75)	1,98 <sup>#</sup> (1,93; 2,01)	2,03 <sup>#</sup> (1,97; 2,07)	1,57 <sup>#</sup> (1,53; 1,66)
ІН					
Самиці	0,49 (0,44; 0,58)	1,25 (1,13; 1,48)	1,00 (0,92; 1,36)	0,65 (0,54; 0,77)	0,58 (0,57; 0,63)
Самці	1,34 <sup>#</sup> (1,19; 1,53)	0,90 <sup>#</sup> (0,69; 0,97)	1,10 (1,01; 1,20)	1,31 <sup>#</sup> (1,24; 1,40)	1,17 <sup>#</sup> (1,11; 1,24)

Примітка. <sup>#</sup> – вірогідність відмінностей між групами самиць і самців.

більшим, ніж у самиць (відповідно на 14,7, 12,0 та 16,0 %,  $p < 0,05$ ).

Величина відношення індивідуальних величин вмісту в сироватці крові ЦП до середньої величини контрольної групи після моделювання КСТ у щурів різної статі до 7–14 діб збільшувалася з наступним зниженням до 28 доби. Показник у самців був істотно більшим, ніж у самиць, починаючи з 3 доби експерименту: відповідно на 21,8, 30,3, 36,2 та 30,8 % ( $p < 0,05$ ).

Величина відношення індивідуальних величин ІН до середньої величини контрольної групи після моделювання КСТ змінювалася хвилеподібно. У самиць показник зростає до 3 доби експерименту з наступним зниженням до 28 доби. У самців відмічали 2 максимуми досліджуваного показника – через 1 та 14 діб експерименту. Порівняння дослідних груп показало, що у самців показник був статистично вірогідно більшим через 1, 14 та 28 діб експерименту (відповідно у 2,74, 2,01 та 2,02 рази,  $p < 0,05$ ). Через 3 доби у групі самців показник виявився істотно меншим (на 28,0 %,  $p < 0,05$ ). Через 7 діб відмінності у щурів різної статі були статистично не вірогідними ( $p > 0,05$ ).

**Обговорення.** Аналіз інтенсивності ПОЛ в динаміці КСТ показав, що у самиць і самців вміст

у серці ТБК-активних продуктів ПОЛ до 3 доби зростає, а далі у самиць до 28 доби знижується й досягає рівня контролю. У самців відмічають триваліше посилення процесів ліпідної пероксидації в серці – протягом 3–7 діб експерименту з наступним зниженням, яке до 28 доби не досягає рівня контролю. За цих умов ступінь зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у серці, починаючи з 7 доби експерименту, суттєво переважає у самців. Отже, у самців у відповідь на КСТ виникають передумови до більшого і тривалішого посилення ПОЛ у серці, ніж у самиць. Отриманий результат відповідає сучасним уявленням про захисну роль естрогенів за умов травми, зокрема завдяки антиоксидантним властивостям [12]. Однак за умов модельованої травми ми вперше довели їх протекторний вплив на міокард.

Під впливом КСТ у щурів різної статі зростає вміст ЦП у сироватці крові. Зростання його концентрації є закономірною реакцією на травму [13]. З одного боку – це реакція компенсації, пов'язана з активізацією ПОЛ. ЦП є основним антиоксидантом сироватки крові. Маючи електрон-акцепторні властивості ЦП нейтралізує супероксид аніон-радикал у вогнищі пошкодження [14]. Завдяки високій ферооксидазній активності ЦП запобігає

неферментативній реакції з генерацією активних форм кисню [15]. З іншого боку доведено тривале зростання вмісту ЦП у сироватці крові у відповідь на пошкодження тканин під впливом цитокінів. Окремі автори відносять ЦП до білків “гострої фази” і до маркерів оксидативного стресу [16]. Максимум зростання показника у самиць і самців виникає через 3–14 діб посттравматичного періоду – в період ранніх проявів травматичної хвороби. Однак ступінь зростання показника у самців суттєво більший, ніж у самиць, що, попри посилення антиоксидантного потенціалу крові, вказує на розвиток більшої системної реакції на травму та пов’язане з нею запалення.

У свою чергу, реакція серцево-судинної системи у відповідь на травму у самиць і самців є різною. В гострий період травматичної хвороби (через 1 добу посттравматичного періоду) в самців відмічають посилення централізації управління серцевим ритмом – статистично вірогідно, порівняно з контролем, зростає величина ІН. В той же час у самиць реакція є протилежною – величина ІН стає суттєво меншою, порівняно з контролем. Отже, активізація симпатoadреналової системи у самців є тривалішою, ніж у самиць, в яких, до того ж, вже через 1 добу посттравматичного періоду компенсаторно посилюються парасимпатичні механізми, що характерно для самиць за умов різних екзогенних впливів [17]. У самців величина ІН до 3 доби знижується до рівня контролю, повторно зростає, і через 14 діб суттєво перевищує контроль. Водночас у самиць реакція протилежна. Через 3 доби ІН зростає, досягаючи рівня контролю, а далі знижується й через 14 і 28 діб є статистично вірогідно меншим. Отже у період пізніх проявів травматичної хвороби у самиць суттєво знижується централізація управління серцевим ритмом, в той час як у самців ступінь централізації серцевого ритму наростає. Це свідчить про тривалішу активність центральних механізмів регуляції серцевого ритму в самців.

Отже, особливістю гендерних відмінностей системних метаболічних порушень та регуляції

серцевого ритму у відповідь на КСТ є більша активізація процесів ПОЛ у серці, посилення системної реакції на запалення та тривала централізація управління серцевим ритмом у самців, порівняно з самицями. Відомо, що за умов черепно-мозкової травми завдяки естрогенам виникають менші прозапальні і прооксидантні порушення мозку, покращується церебральна перфузія, знижується внутрішньочерепний тиск [18, 19]. Проте ми вперше довели, що естрогени чинять виражений системний вплив на організм, зменшуючи системні прояви ТХ. Отримані результати націлюють на необхідність гендерного підходу при розробці стратегій інтенсивної терапії у травмованих пацієнтів, що вимагає подальшого доклінічного вивчення.

**Висновки.** 1. За умов експериментальної КСТ у самців, порівняно з самицями, в серці суттєво посилюється інтенсивність ПОЛ, свідченням чого є більший ступінь зростання вмісту в серці ТБК-активних продуктів через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду.

2. Експериментальна КСТ у самців супроводжується тривалою прозапальною реакцією зі статистично вірогідно більшим зростанням, порівняно із самицями, вмісту в сироватці крові ЦП, починаючи з 3 доби посттравматичного періоду.

3. Експериментальна КСТ супроводжується посиленням централізації управління серцевим ритмом, на що вказує підвищення ІН, величина якого у щурів різної статі коливається у протифазах: у самців зростає через 1 та 14 діб експерименту, у самиць – через 3 доби з наступним зниженням. Через 14 та 28 діб експерименту показник статистично вірогідно менший у самиць, порівняно з самцями.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Власні кошти авторів.

**Внесок авторів.** Гудима Ан. А. – дослідження, аналіз та інтерпретація, візуалізація, написання початкового проекту; Денефіль О. В. – концептуалізація, нагляд, формальний аналіз, написання – рецензування та редагування;

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гур'єв С. О. Аналіз безпосередніх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням скелета / С. О. Гур'єв, А. Ю. Філь, О. М. Танасієнко // Травма. – 2015. – Т. 16, №4. – С. 7–10. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.16.2015.79881>.
2. Гайда І. М. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України / І. М. Гайда, М. І. Бадюк, Ю. І. Сушко // Патологія. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 73–76. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329>.
3. Калинин О. Г. Травматическая болезнь / О. Г. Калинин // Травма. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 59–65. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329>.
4. Ельський В. Н. Патолофізіологія травми (обзор експериментального колективного дослідження проблеми за 40 лет) / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк [и др.] // Вісник морфології. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 242–251. – Режим доступу: [https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik\\_morf\\_21.pdf](https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik_morf_21.pdf) (дата звернення 05.07.2024).

5. Зяблицев С. В. Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі : монографія / С. В. Зяблицев, В. М. Єльський. – Краматорськ : Каштан, 2020. – 264 с.

6. Козак Д. В. Вегетативна регуляція серцевого ритму та стан центральної гемодинаміки в динаміці політравми / Д. В. Козак // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2014. – № 1. – С. 56–59. – DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2014.v20.i1.4268>.

7. Гудима А. А. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокіновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті / А. А. Гудима, Т. В. Кащак, К. В. Шепітько // *Світ медицини та біології*. – 2019. – № 1. – С. 42–47. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-42>.

8. 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. – Vol. 76, № 9. – P. 1930–1935. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202309105>.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – Київ: Авіценна, 2001. – 528 с.

10. 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.

11. Ceruloplasmin and hypoferrremia: studies in burn and non-burn trauma patients / M. A. Dubick, J. L. Barr, C. L. Keen, J. L. Atkins // *Antioxidants*. – 2015. – Vol. 4. – P. 153–169. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox4010153>.

12. 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. – Vol. 334. – P. 111681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.111681>.

13. Кащак Т. В. Динаміка вмісту церулоплазміну та тумор-

некротичного фактора- $\alpha$  в пізній період після комбінованої травми / Т. В. Кащак // *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали ІХ наук.-практ. конф.*, 29–30 вер. 2016 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2016. – С. 33–34.

14. Oxidative stress in surgery in an ageing population: Pathophysiology and therapy / F. Rosenfeldt, M. Wilson, G. Lee [et al.] // *Experimental gerontology*. – 2013. Vol. 48, № 1. – P. 45–54. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.03.010>.

15. Ceruloplasmin and Coronary Heart Disease-A Systematic Review / A. P. Arenas de Larriva, L. Limia-Pérez, J. F. Alcalá-Díaz [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 10. – P. 3219. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103219>.

16. Молодцов В. Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією / В. Є. Молодцов // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 19–27. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.3>

17. Друзюк Р. Б. Зміни показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців, які зазнали кастрації та стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця / Р. Б. Друзюк, О. В. Денефіль // *Вісник медичних і біологічних досліджень*. – 2022. – Т. 4, № 4. – С. 8–13. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13318>.

18. 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>.

19. 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>.

### REFERENCES

1. Guriev S, Fil A, Tanasienko O. Analiz bezposerednikh prychn smerti u postrazhdalyykh iz politravmoiu ta poshkodzhenniam skeleta [Analysis of Causa Proxima of Mortality among Patients with Multiple Trauma and Skeletal Deterioration]. *Trauma*. 2015;16(4):7-10. DOI: [10.22141/1608-1706.4.16.2015.79881](https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.16.2015.79881). [in Ukrainian].

2. Haida IM, Badiuk MI, Sushko YuI. Osoblyvosti struktury ta perebihu suchasnoi boiovoi travmy u viiskovosluzhbovtsiv Zbroinykh Syl Ukrainy [Peculiarities of structure and current of modern combat trauma among servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. *Pathologia*. 2018;(1). DOI: [10.14739/2310-1237.2018.1.129329](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329). [in Ukrainian].

3. Kalinkin O. Travmaticheskaja bolezn [Traumatic Disease]. *Trauma*. 2013;14(3):59-65. DOI: [10.14739/2310-1237.2018.1.129329](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329). [in Russian].

4. El'skiy VN, Ziablytsev SV, Kriuk YuYa, Kryvobok HK, Zolotukhyn SE, Kolesnykova SV, Pyshchulyna SV, Antonov EV, Sydun MS, Zavedeia TL. Patofiziologiya travmy (obzor eksperimental'nogo kollektivnogo issledovaniya problemy za 40 let) [Pathophysiology of trauma (review of experimental collective research on the problem over 40 years)]. *Herald of morphology*. 2015;21(1):242-251. Available from: [https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik\\_morf\\_21.pdf](https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik_morf_21.pdf). [in Russian].

5. Ziablitsev SV, Yelskiy VM. *Syndromy travmatychnoi khvoroby pry cherepno-mozkovii travmi* [Traumatic disease syndromes in traumatic brain injury]. Kramatorsk: Kashtan; 2020. 264 p. [in Ukrainian].

6. Kozak DV. Vehetatyvna rehuliyatsiia sertsevoho rytmu ta stan tsentralnoi hemodynamiky v dynamitsi politravmy [Autonomic

regulation of heart rate and state of centralhemodynamics in dynamics of polytrauma]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;20(1): 56-59. DOI: [10.11603/1811-2471.2014.v20.i1.4268](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2014.v20.i1.4268). [in Ukrainian].

7. Hudyma AA, Kashchak TV, Shepitko KV. Antyoksydantno-prooksydantnyi ta tsytokinovyi balans u piznomu periodi poiednenoї travmy v eksperymentі [Antioxidant-prooxidant and cytokine balance in the late period of combined trauma in the experiment]. *World of Medicine and Biology*. 2019;(1):42-47. DOI: [10.26724/2079-8334-2019-1-67-42](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-42). [in Ukrainian].

8. 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](https://doi.org/10.36740/WLek202309105).

9. Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical drug studies]. Kyiv; 2001. 528p. [in Ukrainian].

10. Vlizlo VV, editor. *Laboratorni metody doslidzhennia u biologii, tvarynnyctvi i veterynarii medytsyni* [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine]. Lviv: Spolom; 2012. 764 p. [in Ukrainian].

11. Dubick MA, Barr JL, Keen CL, Atkins JL. Ceruloplasmin and Hypoferrremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients. *Antioxidants* (Basel). 2015;4(1):153-69. DOI: [10.3390/antiox4010153](https://doi.org/10.3390/antiox4010153).

12. Busler JN, Slate SR, Liao H, Lyndon S, Taylor J, Lin AP, Mahon PB. Sex hormones as correlates of oxidative stress in the adult brain. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2023;334:111681. DOI: [10.1016/j.psychres.2023.111681](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.111681).

13. Kashchak TV. Dynamika vmistu tseruloplazminu ta tumor-nekrotychnoho faktora- $\alpha$  v piznii period pislia kombinovanoi travmy [Dynamics of ceruloplasmin and tumor necrosis factor- $\alpha$  content in the late period after combined trauma]. In: *Current issues of pathology under the conditions of action of extraordinary factors on the body: theses of the 9th scientific and practical conference*; 2016 Sept 29-30; Ternopil. Ternopil: Ukrmedknyha; 2016; p. 33-34. [in Ukrainian].
14. Rosenfeldt F, Wilson M, Lee G, Kure C, Ou R, Braun L, de Haan J. Oxidative stress in surgery in an ageing population: pathophysiology and therapy. *Exp Gerontol.* 2013;48(1):45-54. DOI: 10.1016/j.exger.2012.03.010.
15. Arenas de Larriva A. P., Limia-Pérez L., Alcalá-Díaz J. F. Ceruloplasmin and Coronary Heart Disease-A Systematic Review Nutrients. *Nutrients* 2020, 12(10), 3219
16. Molodtsov V. E. Some features of the pathogenesis of alcoholic hepatitis and alcoholic liver cirrhosis in combination with arterial hypertension [Some features of the pathogenesis of alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis of the liver in combination with arterial hypertension]. *Clinical and experimental pathology.* 2020;19(2):19-27. [in Ukrainian].
17. Druzyuk RB, Denefil OV. Zminy pokaznykiv variatsiinoi kardiointervalometrii u shchuriv-samtsiv, yaki zaznaly kastratsii ta stresu pry rozvytku adrenalinovoho poshkodzhennia sertsia [Changes of indices of variation cardiointervalometry in male rats with castration and stress in the development of adrenaline heart damage]. *Bulletin of Medical and Biological Research,* 2022;4(4):8-13. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13318. [in Ukrainian].
18. 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.
19. 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.

Отримано 14.05.2024

Електронна адреса для листування: nhudyma1997@gmail.com

Ан. А. HUDYMA, О. V. DENEFIL

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

### INTEGRAL EVALUATION OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF TRAUMATIC DISEASE UNDER CONDITIONS OF CRANIOSKELETAL TRAUMA IN RATS OF DIFFERENT SEXES

**The aim of the work:** to determine the effect of cranioskeletal trauma on the dynamics of systemic manifestations markers of TD (traumatic disease) in rats of different sexes.

**Materials and Methods.** The experiments were performed on white Wistar line rats weighing 200-220 g of different sexes. Rats were divided into control (6 female and 6 male rats) and experimental groups (45 rats of different sexes). Under conditions of thiopental sodium anesthesia at a dose of 40 mg·kg<sup>-1</sup>, cranioskeletal trauma was modeled in the experimental group. Control rats of different sexes were only injected with anesthesia. In rats of the experimental group, after 1, 3, 7, 14 and 28 days of the post-traumatic period, in order to assess the degree of activation of the central mechanisms of heart rate regulation, a cardiac intervalogram was recorded and the index of regulatory mechanisms tension was calculated. Then rats were euthanized and the content of thiobarbituric acid reactive substances was determined in the heart homogenate extract, and the content of ceruloplasmin was determined in the blood serum.

**Results.** Under conditions of experimental cranioskeletal trauma, the intensity of lipid peroxidation processes in the heart of males significantly increased compared to females. This was evidenced by a greater degree of increase in the content of thiobarbituric acid reactive substances in the heart after 7, 14, and 28 days of posttraumatic period. In males, experimental trauma was accompanied by a prolonged proinflammatory reaction with a statistically significant increase in serum ceruloplasmin content compared to females, starting from the 3rd day of the posttraumatic period. Under conditions of the modeled trauma, there was an increase in the centralization of heart rate control, as indicated by an increase in the index of tension of regulatory systems, the value of which in rats of different sexes fluctuated in antiphase: in males it increased after the 1st and 14th days of the experiment, in females - after the 3rd day with a subsequent decrease. The index after 14 and 28 days of the experiment in females was statistically significantly lower than in males.

**Key words:** craniocerebral trauma; skeletal trauma; male rats; female rats; heart; traumatic disease; lipid peroxidation; inflammation; tension of regulatory systems.