

Вплив краніоскелетної травми на вміст 8-ізопростану в сироватці крові у щурів різного віку та ефективність клітинної терапії

Мета роботи: з'ясувати вплив краніоскелетної травми на вміст 8-ізопростану в сироватці крові у щурів різного віку та оцінити ефективність клітинної терапії.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар трьох вікових груп: статевонезрілих (віком 100–120 днів), статевозрілих (віком 6–8 місяців) та старих (віком 19–23 місяці). Тваринам із кожної вікової групи під тіопентал-натрієвим наркозом моделювали краніоскелетну травму (КСТ). З метою корекції внутрішньовенно вводили суспензію кріоконсервованих клітин нейробластів (NBC) окремо та в поєднанні з мезенхімальними стовбуровими клітинами (MSC), які вводили внутрішньочеревно. Контрольним щурам із кожної вікової групи вводили тільки тіопентал-натрієвий наркоз, а замість клітин – фізіологічний розчин, в еквівалентній дозі. Через 14 діб експерименту в сироватці крові визначали вміст 8-ізопростану.

Результати. Моделювання КСТ у щурів із різних вікових груп через 14 діб посттравматичного періоду, порівняно з контрольною групою, супроводжувалося суттєвим зростанням інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, свідченням чого було статистично вірогідне збільшення в сироватці крові вмісту 8-ізопростану. Ступінь зростання показника був однаковим серед щурів різних вікових груп і пропорційний до його величини у контрольній групі, де суттєво переважав у статевонезрілих щурів. Ізольоване введення NBC та його комбінація з MSC викликали зниження інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, порівняно зі щурами без корекції, й у групах статевонезрілих і статевозрілих щурів супроводжувалося статистично вірогідним зменшенням вмісту 8-ізопростану в сироватці крові. Ступінь зменшення досліджуваного показника був статистично вірогідно більшим у групі статевозрілих щурів, особливо після комбінованої терапії NBC та MSC.

Висновки. Комбіноване введення NBC та MSC супроводжується зниженням інтенсивності оксидативного стресу в щурів із КСТ, ефективність якого вища у статевозрілих тварин, порівняно зі щурами інших вікових груп, що необхідно враховувати у комплексній терапії експериментальної травми.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; поєднана травма; оксидативний стрес; антиоксидантна система; 8-ізопростан; вік.

Постановка проблеми й аналіз останніх досліджень та публікацій. Краніоскелетна травма (КСТ) належить до одного із найбільш небезпечних уражень мирного і воєнного часу. Завдяки синдрому взаємного обтяження, крім безпосереднього uszkodження кісток черепа, тканин мозку та кісток скелета під дією травмувального чинника значної сили у подальшому відмічають вторинне ураження не тільки мозку, але й органів і тканин, віддалених від місця травми [1, 2].

В основі патогенезу вторинного uszkodження лежить розвиток оксидативного стресу (ОС), що виникає унаслідок гіпоксії, активізації лейкоцитів, генерації активних форм кисню [3]. Для об'єктивної оцінки розвитку ОС застосовують визначення 8-ізопростану, який належить до метаболітів неферментативного окиснення фосфоліпідів клітинних мембран і з'являється в тканинах й у крові внаслідок некомпенсованого впливу активних форм кисню та вільних радикалів [4]. Наслідком впливу ОС є системне ураження клітинних мембран із втратою їх функцій, що призводить до розвитку поліорганної недостатності. У зв'язку

з цим, профілактика вторинного ураження мозку та паренхіматозних органів при тяжкій поєднаній травмі належить до актуальних завдань у сучасній медицині.

Останніми роками за умов тяжкої травми, передусім черепно-мозкової (ЧМТ), все активніше вивчають ефективність клітинної терапії. В окремих дослідженнях показано, що стовбурові клітини, потрапляючи в організм реципієнта, активно секретують біологічно активні речовини, які завдяки своїм трофічним властивостям володіють нейропротекторною, регенераційною та імуномодуючою діями [5, 6]. Однак ефективність їх впливу на розвиток ОС в організмі щурів різного віку за умов КСТ практично не вивчена.

Мета роботи: з'ясувати вплив краніоскелетної травми на вміст 8-ізопростану в сироватці крові у щурів різного віку та оцінити ефективність клітинної терапії.

Матеріали і методи. В експериментах використано 129 білих щурів-самців лінії Вістар різних вікових груп, відібраних випадковим методом, яких утримували на стандартному раціоні вива-

рію. Першу дослідну групу склали статевонезрілі щури віком 100–120 днів і масою 90–110 г, другу – статевозрілі особини віком 6–8 місяців і масою 180–200 г, третю – старі щури віком 19–23 місяців і масою 300–320 г. У всіх дослідних групах в умовах тіопентал-натрієвого наркозу ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) моделювали КСТ шляхом послідовного дозованого удару по стегну з отриманням закритого перелому стегнової кістки та черепа з отриманням ЧМТ середнього ступеня тяжкості [7]. У статевонезрілих щурів енергія удару по стегну становила 0,320 Дж, по черепу – 0,226 Дж; у статевозрілих тварин по стегну – 0,637 Дж, по черепу – 0,375 Дж; у старих щурів – по стегну – 0,796 Дж, по черепу – 0,549 Дж.

В окремих групах травмованих особин різного віку метою корекції застосовували кріоконсервовані клітини нейробластів (NBC) від щурів лінії Вістар (ASK Health Medical Diagnostic Center Limited Liability Company, м. Харків, Україна) та культивовані до четвертого пасажу мезенхімальні стовбурові клітини (MSC) у щурів, виділені з пуповинних канатиків плодів самки лінії Вістар на пізній стадії гестації, отримані в лабораторії клітинних культур Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Після розморожування суспензію клітин нейробластів (КНБ) вводили 7-м тваринам із кожної вікової групи у хвостову вену через 12 год після моделювання КСТ у дозі 0,5 мл, яка вміщувала 10^6 клітин. В іншій дослідній групі поєднували введення нейробластів та внутрішньочеревне введення 0,25 мл суспензії МСК в дозі $5 \cdot 10^5$ клітин на щура [8].

З експериментів тварин виводили в умовах наркозу через 14 діб методом тотального кровопускання з серця. У сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору ELISA Kit #516351 (Cayman Chemical, США) визначали концентрацію 8-ізопростану. Застосовували аналізатор імуноферментний RT-2100C (Ratyo, КНР). Отриманий результат виражали у пг/мл.

Контрольним щурам із кожної вікової групи вводили тільки тіопентал-натрієвий наркоз, а замість клітин – фізіологічний розчин, в еквівалентній дозі.

При виконанні експериментів дотримувалися загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених із положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Одержаний цифровий матеріал обробляли у програмному пакеті STATISTICA 10.0

(«StatSoft пс.», США), серійний номер диска VXXR303F737429FA-8. Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ). Для незалежного порівняння ступеня відхилення показників у щурів різних вікових груп через 14 діб після моделювання КСТ розраховували відношення індивідуальних величин досліджуваного показника до середньої величини контрольної групи [7]. Для незалежного порівняння ефективності клітинної терапії додатково розраховували відношення індивідуальних величин досліджуваного показника на тлі корекції до середньої величини групи без корекції. Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна – Уїтні при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати. Результати дослідження показали, що під впливом КСТ через 14 діб посттравматичного періоду, порівняно з контрольною групою щурів, суттєво збільшувався вміст 8-ізопростану в сироватці крові (табл. 1): у статевонезрілих – в 2,38 раза ($p < 0,05$), у статевозрілих – в 2,45 раза ($p < 0,05$), у старих щурів – у 2,11 раза ($p < 0,05$). Порівнюючи дослідні групи, встановили, що у контрольній групі вміст 8-ізопростану в сироватці крові у статевонезрілих щурів був статистично вірогідно більшим порівняно з тваринами інших вікових груп (відповідно на 23,8 %, $p_{1,2} < 0,05$ та 43,5 %, $p_{1,3} < 0,05$). Відмінності між групами статевозрілих і старих щурів контрольної групи були не істотними ($p_{2,3} > 0,05$). Через 14 діб посттравматичного періоду показник виявився суттєво більшим у групі статевонезрілих щурів порівняно зі старими (на 61,35 %, $p_{1,3} > 0,05$). У групі статевозрілих щурів вміст 8-ізопростану в сироватці крові мав проміжну величину й статистично вірогідно від інших дослідних груп не відрізнявся ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$). Порівняння середнього відношення індивідуальних величин вмісту 8-ізопростану в сироватці крові через 14 діб після моделювання КСТ до середньої величини контрольної групи, яке відображає ступінь зростання величини досліджуваного показника, показало, що показник у щурів різного віку суттєво не відрізнявся ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$).

Застосування клітинної терапії щурам різного віку з КСТ із метою корекції показало (рис.), що після введення NBC у статевонезрілих і статевозрілих щурів вміст 8-ізопростану в сироватці крові, порівняно з особинами без корекції, суттєво знижувався: відповідно на 14,0 та 21,7 % ($p < 0,05$). У старих щурів показник під впливом клітинної терапії теж зменшувався, проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Незважаючи на зниження величини досліджуваного показника,

Таблиця 1. Вміст 8-ізопростану в сироватці крові та середнє відношення індивідуальних величин вмісту 8-ізопростану в сироватці крові до середньої величини контрольної групи (ступінь зростання) через 14 діб після моделювання краніоскелетної травми у щурів різного віку, Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група щурів	Контроль	Краніоскелетна травма, 14 доба	Ступінь зростання
Статевонезрілі	4,42 (4,32; 4,98)	10,50* (9,18; 11,46)	2,38 (2,08; 2,59)
Статевозрілі	3,57 (3,19; 4,12)	8,75* (7,97; 9,74)	2,45 (2,23; 2,73)
Старі	3,08 (2,74; 3,42)	6,50* (6,14; 8,11)	2,11 (1,99; 2,63)
P ₁₋₂	<0,05	>0,05	>0,05
P ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05
P ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05

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

2. p_{1-2} – вірогідність відмінностей між групами статевонезрілих і статевозрілих щурів;

3. p_{1-3} – вірогідність відмінностей між групами статевонезрілих і старих тварин;

4. p_{2-3} – вірогідність відмінностей між групами статевозрілих і старих щурів.

він продовжував залишатися суттєво більшим, ніж у контрольній групі: у статевонезрілих щурів – в 2,04 раза ($p < 0,05$), у статевозрілих тварин – на 91,9 % ($p < 0,05$), у старих щурів – на 89,9 % ($p < 0,05$).

Комбіноване введення NBC та MSC сприяло ще більшому зниженню вмісту 8-ізопростану в сироватці крові у тварин різних вікових груп. Порівняно зі щурами без корекції, у статевонезрілих особин показник зменшився на 26,6 % ($p < 0,05$), в статевозрілих щурів – на 41,2 % ($p < 0,05$), у старих тварин – на 16,0 %, проте результат знову ж був статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Порівняно з тваринами, які отримували монотерапію NBC, комбіноване введення NBC та MSC у статевонезрілих і статевозрілих щурів викликало статистично значуще зниження вмісту 8-ізопростану в сироватці крові: відповідно на 14,6 та 25,0 % ($p < 0,05$). У старих тварин за цих умов показник теж знижувався. Проте відмінності були не суттєвими ($p > 0,05$).

Враховуючи, що через 14 діб після моделювання КСТ абсолютна величина вмісту 8-ізопростану в сироватці крові була суттєво відмінною у щурів із різних вікових груп, для оцінки ефективності методів клітинної терапії було розраховано середнє відношення індивідуальних величин вмісту 8-ізопростану в сироватці крові щурів різного віку з КСТ під впливом корекції до середньої величини травмованих тварин без корекції (табл. 2).

Встановлено, що після введення NBC досліджуваний показник виявився суттєво меншим у

групі статевозрілих щурів, порівняно зі старими, – на 15,5 % ($p_{2-3} < 0,05$). У групі статевонезрілих щурів показник мав проміжну величину і від тварин з інших вікових груп статистично вірогідно не відрізнявся ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). Комбіноване введення NBC та MSC супроводжувалося ще більшим зниженням величини досліджуваного показника. За цих умов у статевозрілих щурів показник був статистично вірогідно меншим, порівняно з тваринами з інших вікових груп: статевонезрілими – на 14,3 % ($p_{1-2} < 0,05$), старими – на 28,6 % ($p_{2-3} < 0,05$). Необхідно зауважити, що у групі статевонезрілих тварин показник також був істотно меншим, ніж у старих, – на 16,7 % ($p_{1-3} < 0,05$).

Аналізуючи ефективність моно- і комбінованої клітинної терапії у щурів різного віку через 14 діб після моделювання КСТ, встановлено, що середнє відношення індивідуальних величин вмісту 8-ізопростану в сироватці крові під впливом корекції до середньої величини щурів без корекції під впливом комбінованого введення NBC та MSC ставало статистично вірогідно меншим: у статевонезрілих щурів – на 20,4 % ($p < 0,05$), в статевозрілих тварин – на 21,0 % ($p < 0,05$), у старих щурів – на 6,7 % ($p < 0,05$).

Обговорення. Одним із патогенних механізмів тяжкої травми є розвиток ОС, об'єктивним критерієм якого є накопичення в організмі продуктів ліпідної пероксидації, зокрема, вмісту 8-ізопростану в сироватці крові. Ізопростани мають низку переваг над іншими індикаторами ОС,

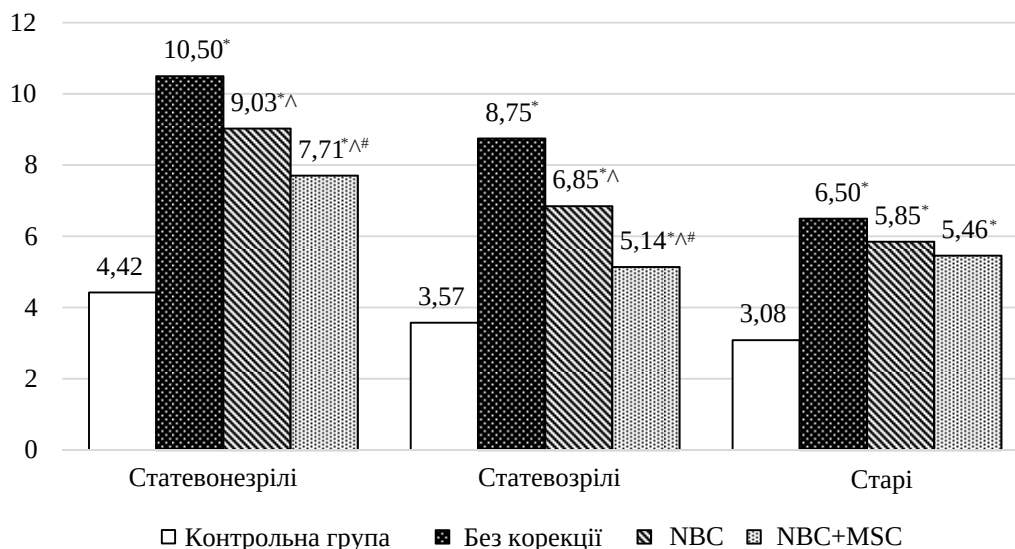


Рис. Вплив клітинної терапії на вміст 8-ізопростану в сироватці крові через 14 діб після нанесення краніоскелетної травми у щурів різного віку.

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

2. ^ – відмінності стосовно травмованих щурів без корекції статистично вірогідні, $p < 0,05$;

3. # – відмінності стосовно травмованих тварин із корекцією NBC статистично вірогідні, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Вплив клітинної терапії на середнє відношення індивідуальних величин вмісту 8-ізопростану в сироватці крові щурів різного віку під впливом корекції до середньої величини тварин без корекції через 14 діб після нанесення краніоскелетної травми, Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній кuartили)

Група тварин	Кріоконсервовані клітини нейробластів (NBC)	Кріоконсервовані клітини нейробластів плюс мезенхімальні стовбурові клітини (NBC+MSC)	p
Статевонезрілі	0,88 (0,83; 0,92)	0,70 (0,65; 0,77)	<0,05
Статевозрілі	0,76 (0,74; 0,83)	0,60 (0,58; 0,63)	<0,05
Старі	0,90 (0,89; 0,93)	0,84 (0,81; 0,85)	<0,05
P ₁₋₂	>0,05	<0,05	
P ₁₋₃	>0,05	<0,05	
P ₂₋₃	<0,05	<0,05	

оскільки вони є хімічно стабільними сполуками, що утворюються *in vivo* при виснаженні антиоксидантних механізмів захисту [9].

Ми встановили, що вміст 8-ізопростану в сироватці крові через 14 діб після нанесення КСТ, порівняно з контрольною групою, статистично вірогідно зростає у щурів усіх вікових груп. Отже, розвиток ОС під впливом КСТ виникає незалежно від віку. Важливо відмітити, що ступінь зростання вмісту 8-ізопростану в сироватці крові під впливом травми є пропорційним до його початкового рівня. Про це свідчить середнє відношення індивідуальних величин вмісту 8-ізопростану в сироват-

ці крові на тлі травми до середньої величини контрольної групи, яке між групами тварин суттєво не відрізняється. Враховуючи, що у початковому стані показник ставав більшим зі зменшенням віку, що, очевидно, пов'язано з активністю метаболічних процесів в організмі [10], аналогічно на тлі травми показник переважав у групах статевонезрілих і статевозрілих щурів. Окремі автори вважають, що ОС за умов ЧМТ і скелетної травми є одним із пускових механізмів розвитку набряку мозку внаслідок мітохондріальної дисфункції, руйнування гематоенцефалічного бар'єра, сенсорно-моторної дисфункції та вторинного ушкоджен-

ня нейронів [11], а також вторинного ураження паренхіматозних органів [12]. У зв'язку з цим, зростання вмісту 8-ізопростану в сироватці крові через 14 діб посттравматичного періоду, незалежно від віку, може стати надійним індикатором розвитку поліорганної дисфункції.

Застосування з метою корекції NBC у щурів різної статі викликає зниження вмісту 8-ізопростану в сироватці крові, проте результат статистично значущий лише у статевозрілих і статевонезрілих тварин. Отже, молодший вік створює кращі передумови терапевтичного впливу клітинної терапії, що, очевидно, пов'язано з вищою чутливістю уражених структур до сукупності трофічних чинників, які виділяють уведені нейробласти [13, 14]. Завдяки цьому, може зменшуватися ступінь вторинного ураження тканин та органів, а, отже, й інтенсивності процесів ліпідної пероксидації. Крім цього, у роботах окремих авторів відмічають пряму антиоксидантну дію клітинної терапії [15].

За умов комбінованого уведення NBC та MSC, порівняно зі щурами без корекції, спостерігають більший терапевтичний ефект. Через 14 діб посттравматичного періоду, порівняно зі щурами без корекції, знову ж у статевонезрілих і статевозрілих тварин настає суттєве зменшення в сироватці крові 8-ізопростану. Крім цього, у цих вікових групах показник стає статистично вірогідно меншим, порівняно з аналогічними групами, в яких застосовували лише NBC. Отже, комбінована терапія за рахунок сумачії нейропротекторного і регенераторного потенціалу NBC і MSC супроводжується вищим терапевтичним потенціалом, імовірно, через здатність пришвидшувати відновлення ушкоджених структур [6].

З метою незалежної оцінки ефективності застосованих методів клітинної терапії оцінювали ступінь зниження вмісту 8-ізопростану в сироватці крові у щурів із КСТ різних вікових груп порівняно з тваринами аналогічних груп без корекції.

Встановлено, що ступінь зниження вмісту 8-ізопростану в сироватці крові під впливом клітинної терапії статистично вірогідно більший у статевозрілих тварин, порівняно зі щурами інших вікових груп, особливо після комбінованого застосування NBC і MSC. Отже, у статевозрілих тварин із КСТ виникають кращі передумови для терапевтичного впливу клітинної терапії.

Таким чином, комбіноване введення NBC та MSC супроводжується зниженням інтенсивності ОС у щурів із КСТ, ефективність якого вища у статевозрілих особин, порівняно зі щурами інших вікових груп, що необхідно враховувати у комплексній терапії експериментальної травми.

Висновки. 1. Моделювання КСТ у щурів різних вікових груп через 14 діб посттравматичного періоду, порівняно з контрольною групою, супроводжується суттєвим зростанням інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, свідченням чого є статистично вірогідне зростання в сироватці крові вмісту 8-ізопростану. Ступінь збільшення показника є однаковим серед щурів різних вікових груп і пропорційний до його величини у контрольній групі, де суттєво переважає у статевонезрілих щурів.

2. Ізольоване введення NBC та його комбінація з MSC спричиняють зниження інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, порівняно зі щурами без корекції, й у групах статевонезрілих і статевозрілих тварин супроводжується статистично вірогідним зменшенням вмісту 8-ізопростану в сироватці крові. Ступінь зниження досліджуваного показника статистично вірогідно більший у групі статевозрілих щурів, особливо після комбінованої терапії NBC та MSC.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Власні кошти автора.

Внесок авторів. Сушко Ю. І. – дослідження, аналіз та інтерпретація, візуалізація, написання статті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Прохоренко О. О. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції армادیном / О. О. Прохоренко, Г. Ю. Цимбалюк // Медична та клінічна хімія. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 15–21. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12728.
3. Luca L. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Critically Ill Polytrauma Patients with Severe Head Injury / L. Luca, A. F. Rogobete, O. H. Bedreag // The Journal of Critical Care Medicine. – 2015. – Vol. 1, No 3. – P. 83–91. DOI: 10.1515/jccm-2015-00.
4. Herasymchuk N. M. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress / N. M. Herasymchuk // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, No 6. – С. 853–859. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146780.
5. Dasari V. R. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review / V. R. Dasari, K. K. Veeravalli, D. H. Dinh // World journal of stem cells. 2014. – Vol. 6, No 2. – P. 120–133. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i2.120.
6. Bone marrow stromal stem cells transplantation in mice with acute spinal cord injury / V. Neirinckx, B. Rogister, R. Franzen,

S. Wislet-Gendebien // *Methods in molecular biology*. – 2014. – Vol. 1213. – P. 257–264. DOI: 10.1007/978-1-4939-1453-1_21.

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

8. Павлова О. О. Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на динаміку експресії регулятора проліферації ендотелію у структурах головного мозку щурів з експериментальною демєнцією альцгеймерівського типу / О. О. Павлова, Є. М. Лук'янова // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2023. – Т. 23, № 4. – С. 224–227. DOI 10.31718/2077–1096.23.4.224

9. Czerska M. Isoprostanes – A novel major group of oxidative stress markers / M. Czerska, M. Zieliński, J. Gromadzińska // *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. – 2015. – Vol. 29. – P. 179–190. DOI: 10.13075/ijom.1896.00596.

10. Лихацький П. Г. Дослідження активності окиснювальних та запальних процесів у щурів різного віку, одночасно отруєних натрію нітритом та тютюновим димом / П. Г. Лихацький, Л. С. Фіра // *Фітотерапія. Часопис*. – 2017. – № 2. – С. 53–58. –

Режим доступу: <https://www.phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua/journal/2017/2/14.pdf>.

11. Eastman C. L. Modulating neuroinflammation and oxidative stress to prevent epilepsy and improve outcomes after traumatic brain injury / C. L. Eastman, R. D'Ambrosio, T. Ganesh // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 172. – P. 107907. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107907.

12. Прохоренко О. О. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армادیном / О. О. Прохоренко, Г. Ю. Цимбалюк // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2022. – № 1. – С. 119–126. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i.12998.

13. Bressan, C. Intrinsic Mechanisms Regulating Neuronal Migration in the Postnatal Brain / C. Bressan, A. Saghatelian // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2021. – Vol. 14. – P. 620379. DOI: 10.3389/fncel.2020.620379.

14. Human neuroepithelial stem cell regional specificity enables spinal cord repair through a relay circuit / M. T. Dell'Anno, X. Wang, M. Onorati [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 3419. DOI: 10.1038/s41467-018-05844-8.

15. Борис Р. М. Морфологічні і біохімічні зміни внутрішніх органів при експериментальній краніоскелетній травмі: монографія / Р. М. Борис. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. – 142 с.

REFERENCES

1. Haida IM, Badiuk MI, Sushko YuI. Osoblyvosti struktury ta perebihu suchasnoi boiovoi travmy u viiskovosluzhbovtiv Zbroinykh Syl Ukrainy [Peculiarities of structure and current of modern combat trauma among servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. *Pathologia*. 2018; 15(1):73-76. DOI:10.14739/2310-1237.2018.1.129329. Ukrainian.

2. Prokhorenko OO, Tsymbaliuk HY. Dynamika aktyvnosti protsesiv lipidnoi peroksydatsii v piznii period kranioskeletalnoi travmy za umov khronichnoho hepatytu ta efektyvnist korektsii armadinom [Dynamics of the activity of lipid peroxidation processes in late period of cranoskeletal injury in case of chronic hepatitis and the effectiveness of correction with armadine]. *Medical and Clinical Chemistry*. 2022; (4):15-21. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12728. Ukrainian.

3. Luca L, Rogobete AF, Bedreag OH. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Critically Ill Polytrauma Patients with Severe Head Injury. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2015; 1(3): 83-91. DOI: 10.1515/jccm-2015-0014.

4. Herasymchuk NM. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019; (6):853-59. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146780.

5. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review. *World J Stem Cells*. 2014; 6(2):120-33. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i2.120.

6. Neirinckx V, Rogister B, Franzen R, Wislet-Gendebien S. Bone marrow stromal stem cells transplantation in mice with acute spinal cord injury. *Methods Mol Biol*. 2014; 1213:257-64. DOI: 10.1007/978-1-4939-1453-1_21.

7. 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 cranoskeletal trauma. *Wiad Lek*. 2023; 76(9):1930-35. DOI: 10.36740/WLek202309105.

8. Pavlova O, Lukyanova E. Vplyv mezenkhymalnykh stovburovykh klityn na dynamiku ekspresii rehuliatora proliferatsii endoteliiu u strukturakh holovnoho mozku shchuriv z

eksperymentalnoiu dementsiieiu altsheimerivskoho typu [The influence of mesenchymal stem cells on the dynamics of regulator of endothelial proliferation expressions in the brain structures of rats with experimental alzheimer-type dementia]. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2023; 23(4): 224-227. DOI: 10.31718/2077–1096.23.4.224. Ukrainian.

9. Czerska M, Zieliński M, Gromadzińska J. Isoprostanes – A novel major group of oxidative stress markers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2016; 29(2):179-90. DOI: 10.13075/ijom.1896.00596.

10. Lykhatskyi PH, Fira LS. Doslidzhennia aktyvnosti oksysniuvalnykh ta zapalnykh protsesiv u shchuriv riznoho viku, odnochasno otruienykh natriiu nitrytom ta tiutunovym dymom [Research of activity of oxidative and inflammatory processes in rats of different age, simultaneously poisoned by sodium nitrite and tobacco smoke]. *Phytotherapy Journal*. 2017; (2):53-8. Available from: <https://www.phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua/journal/2017/2/14.pdf>. Ukrainian.

11. Eastman CL, D'Ambrosio R, Ganesh T. Modulating neuroinflammation and oxidative stress to prevent epilepsy and improve outcomes after traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2020; 172:107907. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107907.

12. Prokhorenko OO, Tsymbaliuk HY. Dynamika pokaznykiv funktsionalnoi aktyvnosti pechinky v period piznykh proiaviv kranioskeletalnoi travmy za umov suputnoho khronichnoho hepatytu ta efektyvnist korektsii armadinom [Dynamics of indicators of the functional activity of the liver in the period of late manifestations of cranio-skeletal trauma under the conditions of concomitant chronic hepatitis and the effectiveness of armadine correction.]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2022; (1):119-126. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i.12998. Ukrainian.

13. Bressan C, Saghatelian A. Intrinsic Mechanisms Regulating Neuronal Migration in the Postnatal Brain. *Front Cell Neurosci*. 2021; 14:620379. DOI: 10.3389/fncel.2020.620379.

14. Dell'Anno MT, Wang X, Onorati M, Li M, Talpo F, Sekine Y, Ma S, Liu F, Cafferty WBJ, Sestan N, Strittmatter SM. Human neuroepithelial stem cell regional specificity enables spinal cord repair through a relay circuit. *Nat Commun.* 2018; 9(1):3419. DOI: 10.1038/s41467-018-05844-8.
15. Borys RM. *Morfolohichni i biokhimichni zminy vnutrishnikh orhaniv pry eksperymentalni kranioskeletni travmi [Morphological and biochemical changes in internal organs during experimental cranoskeletal trauma]: monohrafiya.* Ternopil: Ukrmedknyha; 2013. 142. Ukrainian.

Отримано 18.11.2024

Електронна адреса для листування: suszniak@gmail.com

YU. I. SUSHKO

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

THE EFFECT OF CRANIO-SKELETAL TRAUMA ON THE CONTENT OF 8-ISOPROSTANE IN BLOOD SERUM IN RATS OF DIFFERENT AGES AND THE EFFECTIVENESS OF CELL THERAPY

The aim of the work: to determine the effect of cranio-skeletal trauma (CST) on the serum level of 8-isoprostane in rats of different ages and to evaluate the effectiveness of cell therapy.

Materials and Methods. The study was conducted on white male Wistar line rats of three age groups: immature rats aged 100-120 days, mature rats aged 6-8 months, and old rats aged 19-23 months. Rats of each age group were modeled with CST under thiopental sodium anesthesia. For the purpose of correction, a suspension of cryopreserved neuroblast cells (NBC) was injected intravenously separately and in combination with intraperitoneal injection of mesenchymal stem cells (MSC). Control rats from each age group were administered only sodium thiopental anesthesia, and instead of cells, saline solution in an equivalent dose. After 14 days of the experiment, the content of 8-isoprostane was determined in the blood serum.

Results. The modeling of CST in rats of different age groups after 14 days of post-traumatic period compared to the control was accompanied by a significant increase in the intensity of lipid peroxidation processes, as evidenced by a statistically significant increase of 8-isoprostane in the blood serum. The degree of index growth was the same among rats of different age groups and proportional to its value in the control, where it significantly prevailed in immature rats. Isolated injection of NBC and its combination with MSC caused a decrease in the intensity of lipid peroxidation processes compared to rats without correction and in the groups of immature and mature rats was accompanied by a statistically significant decrease in the content of 8-isoprostane in the blood serum. The degree of decrease in the studied index was statistically significantly higher in the group of mature rats, especially after combined NBC and MSC therapy.

Conclusions. The combined injection of NBC and MSC is accompanied by a decrease in the intensity of oxidative stress in rats with CST, the effectiveness of which is higher in mature rats compared to rats of other age groups, which should be taken into account in the complex therapy of experimental trauma.

Key words: traumatic brain injury; combined trauma; oxidative stress; antioxidant system; 8-isoprostane; age.