

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГУК РОМАН АНДРІЙОВИЧ

УДК 616.36-092: 616.711/.714-001.3-036]-092.8

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ В ДИНАМІЦІ
КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ
ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Р. А. Гук.

Науковий керівник: **Гудима Арсен Арсенович**, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2024

АНОТАЦІЯ

Гук Р. А. Особливості ураження печінки в динаміці краніоскелетної травми у щурів різної статі та його корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2024.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у встановленні гендерних особливостей впливу краніоскелетної травми на інтенсивність ліпідної пероксидації, активність ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, функціональні порушення та морфологічні зміни в печінці, прояви процесів цитолізу та імунних реакцій, а також ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

Для експериментів випадковим методом було відібрано 156 статевозрілих щурів лінії Вістар масою 200-220 г, з них – 78 щурів-самиць та 78 щурів-самців. Усі експерименти із нанесення травм проводили в умовах тіопенталонатрієвого наркозу ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$). Щурів кожної статі поділили на три групи: контрольну та дві дослідних. До контрольної групи увійшли по 6 щурів кожної статі, яких тільки вводили в наркоз. У першій дослідній групі щурам обох статей моделювали краніоскелетну травму шляхом дозованого удару по черепу в точці на 5 мм допереду від міжвушної лінії з енергією 0,38 Дж та закритий перелом стегнової кістки зліва шляхом нанесення дозованого удару по стегну ударним пристроєм із клиноподібною насадкою з енергією 0,64 Дж. Щурів досліджували через 1, 3, 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду. У другій дослідній групі щурам з краніоскелетною травмою протягом перших шести діб з метою корекції

застосовували 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ внутрішньочеревинно і досліджували через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду.

У визначені терміни дослідження у наркотизованих щурів спершу проводили забір жовчі протягом 1 год шляхом катетеризації загальної жовчної протоки і розраховували швидкість жовчовиділення. Після цього щурів виводили з експерименту методом тотального кровопускання із серця. Для дослідження використовували сироватку крові, жовч та нирки.

В екстракті гомогенату печінки визначали вміст продуктів ліпідної пероксидації: дієнові кон'югати і реагенти до тіобарбітурової кислоти; показники антиоксидантного захисту: супероксиддисмутазну, каталазну, глутатіонпероксидазну та глутатіонредуктазну активність, вміст відновленого глутатіону. У сироватці крові визначали аланін- та аспаратамінотрансферазну активність і вміст циркулюючих імунних комплексів, у жовчі – вміст сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального і кон'югованого білірубіну. Додатково розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс, холато-холестероловий коефіцієнт і ступінь кон'югації білірубіну. Гістологічно визначали морфологічні зміни в печінці щурів різної статі у динаміці краніоскелетної травми та після корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

Встановлено, що під впливом краніоскелетної травми в печінці щурів різної статі відмічали посилення процесів ліпідної пероксидації на підставі статистично вірогідного зростання вмісту дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти з максимумом через 7 діб експерименту і наступним зниженням до 28 доби, яке не досягало рівня контролю. Починаючи з 3 доби посттравматичного періоду, вміст і ступінь зростання досліджуваних показників стосовно контролю у печінці щурів-самців суттєво перевищував показники у щурів-самиць.

За умов моделювання краніоскелетної травми у печінці щурів різної статі в посттравматичному періоді порівняно з контрольною групою виникають суттєві порушення показників ензимної та глутатіонової ланок

антиоксидантного захисту. Супероксиддисмутазна і каталазна активність, а також вміст відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність порівняно з контролем статистично вірогідно знижуються з досягненням мінімальної величини через 3-7 діб посттравматичного періоду і наступним зростанням до 28 доби, яке тільки за каталазною активністю у щурів різної статі та глутатіонпероксидазною і глутатіонредуктазною активністю у щурів-самиць досягає контролю. У щурів-самців ступінь зниження супероксиддисмутазної активності у всі терміни посттравматичного періоду, каталазної активності через 3-14 діб, вмісту відновленого глутатіону через 1-7 діб, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності через 1-14 діб був статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць.

За умов моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі відмічали суттєве зростання маркерів цитолізу (аланін- і аспартатамінотрансферазної активності сироватки крові) та імунних реакцій (вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові) з максимумом порушень у щурів-самиць через 7-14 діб експерименту, у щурів-самців – через 3-7 діб з наступним зниженням до 28 доби, яке тільки у щурів-самиць за величиною аланінамінотрансферазної активності сироватки крові досягало рівня контролю. У всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців порівняно зі щурами-самицями суттєво переважала аланін- і аспартатамінотрансферазна активність сироватки крові ($p < 0,05$), через 1, 3, 7 та 28 доби посттравматичного періоду – вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів.

Нанесення краніоскелетної травми у щурів різної статі викликає істотне порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, на що вказувало суттєве зниження порівняно з контролем вмісту сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-холестеролового співвідношення, ступеня кон'югації білірубіну та швидкості жовчовиділення. Загальною закономірністю знову ж було досягнення мінімальної величини показників через 7 діб посттравматичного періоду з подальшим зростанням, яке лише у щурів-

самиць за вмістом у жовчі сумарних жовчних кислот через 28 діб та швидкістю жовчовиділення, починаючи з 14 доби, досягало рівня контролю. Абсолютні величини більшості досліджуваних показників у посттравматичному періоді виявилися суттєво меншими у щурів-самців ніж у щурів-самок, починаючи з 3 доби посттравматичного періоду, ступінь їх зниження переважав у щурів-самців з 1 доби експерименту.

Гістологічно при експериментальній краніоскелетній травмі у щурів різної статі встановлено ураження печінки, яке характеризувалося порушенням гістоархітекτονіки часточок, променеподібним впорядкуванням печінкових пластинок, розвитком мікро- і макровезикулярного стеатозу та балонної дистрофії. Відмічали ознаки запалення із фокальними внутрішньочасточковими лейкоцитарними інфільтратами, чисельні скупчення популяцій клітин Купфера, дилатацію і кровонаповнення судин, значну альтерацію стінок гемокапілярів. Дистрофічні та дегенеративні зміни паренхіматозних компонентів у печінці наростали до 7-14 діб, а далі зменшувалися і переважали в експериментальній групі щурів-самців порівняно із щурами-самицями.

Застосування протягом семи діб посттравматичного періоду після нанесення краніоскелетної травми 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів різної статі порівняно зі щурами без корекції через 7, 14 і 28 діб експерименту призводило до суттєвого зниження в печінці більшості показників ліпідної пероксидації, маркерів цитолізу та імунних реакцій, зростання показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, підвищення показників жовоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Ступінь покращення більшості досліджуваних показників був статистично вірогідно більшим у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше проведено порівняльний аналіз впливу краніоскелетної травми на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в печінці, прояви процесів цитолізу та імунних реакцій, а також особливості функціональних порушень та

морфологічних змін у печінці у щурів різної статі. Вперше показано гендерні особливості впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень у динаміці краніоскелетної травми.

Вперше показано, що під впливом краніоскелетної травми порівняно з контролем у щурів різної статі в печінці відмічають суттєве посилення процесів ліпідної пероксидації та виснаження антиоксидантного захисту, що супроводжується зростанням порівняно з контролем вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти, дієнових кон'югатів, зниженням супероксиддисмутазної та каталазної активності, вмісту відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності. Показники зменшуються до 7 доби експерименту з наступним зростанням до 28 доби. Ступінь їх порушень суттєво більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

Вперше встановлено, що моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі порівняно з контролем призводить до посилення процесів цитолізу та імунних реакцій, на що вказує істотне зростання у сироватці крові аланін- і аспаргатамінотрансферазної активності та вмісту циркулюючих імунних комплексів. Максимум зростання досліджуваних показників у щурів-самиць настає через 7-14 діб експерименту, у щурів-самців – через 3-7 діб з наступним зниженням до 28 доби. У більшість термінів посттравматичного періоду у щурів-самців порівняно зі щурами-самицями величина досліджуваних показників суттєво більша, ніж у щурів-самиць.

Вперше доведено, що після моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі настають односпрямовані порушення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, що виявляють суттєвим зниженням порівняно з контролем вмісту сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-холестеролового співвідношення, ступеня кон'югації білірубіну, швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Показники досягають мінімуму через 7 діб експерименту з подальшим зростанням. Ступінь порушень суттєво більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць, починаючи з 1 доби експерименту. За цих умов до 7-14 діб

паралельно наростають дистрофічні та дегенеративні зміни паренхіматозних компонентів у печінці, які далі зменшуються і переважають в експериментальній групі щурів-самців порівняно із щурами-самицями.

Вперше доведено, що застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ протягом 7 діб після нанесення краніоскелетної травми у щурів різної статі супроводжується покращенням більшості досліджуваних показників, ступінь якого суттєво більша у щурів-самців, порівняно зі щурами-самицями.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати вказують на гендерні особливості системних проявів краніоскелетної травми, які полягають у більшому зростанні в посттравматичному періоді оксидативного стресу, цитолітичних процесів, імунних реакцій, порушень функціонального стану печінки та посиленні її структурної перебудови у щурів-самців, порівняно зі щурами-самицями, що слід враховувати у розробці засобів системної корекції з врахуванням статі травмованих.

Доведена за цих умов вища ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самців з краніоскелетною травмою, порівняно з щурами-самицями, є теоретичним підґрунтям для застосування антиоксидантів та антигіпоксантив для корекції метаболічних і функціональних порушень печінки в комплексній інтенсивній терапії травматичної хвороби в постраждалих чоловічої статі, що слід враховувати у клініці.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу центральної науково-дослідної лабораторії і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету та в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України»

Ключові слова: черепно-мозкова травма, скелетна травма, печінка, оксидативний стрес, каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонова антиоксидантна система, функція печінки, структура печінки, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, стаття.

ABSTRACT

Huk R. A. Features of liver damage in the dynamics of cranio-skeletal injury in rats of different sexes and its correction. – Qualification scientific work in the form of a manuscript..

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 “Medicine” (22 “Health Care”). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to a relevant scientific problem, which involves establishing the gender-specific features of the influence of cranio-skeletal injury on the intensity of lipid peroxidation, the activity of the enzymatic and glutathione components of antioxidant defense, functional disorders and morphological changes in the liver, manifestations of cytolysis processes and immune reactions, as well as the effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in correcting the identified disorders..

For the experiments, 156 sexually mature Wistar rats weighing 200-220 g were randomly selected, including 78 female rats and 78 male rats. All injury experiments were conducted under thiopental sodium anesthesia ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). The rats of each sex were divided into three groups: a control group and two experimental groups. The control group consisted of 6 rats of each sex that were only subjected to anesthesia. In the first experimental group, cranio-skeletal injury was induced in both sexes of rats by means of a controlled strike to the skull at a point 5 mm in front of the interaural line with an energy of 0.38 J, as well as a closed fracture of the left femur by delivering

a controlled strike to the thigh with a striking device equipped with a wedge-shaped attachment with an energy of 0.64 J. The rats were studied at 1, 3, 7, 14, and 28 days post-trauma. In the second experimental group, rats with cranio-skeletal injury received 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 100 mg·kg⁻¹ intraperitoneally during the first six days for correction and were studied at 7, 14, and 28 days post-trauma.

During the specified periods of the study, the bile was first collected from anesthetized rats for 1 hour via catheterization of the common bile duct, and the bile secretion rate was calculated. After this, the rats were removed from the experiment through total bloodletting from the heart. Serum, bile, and kidneys were used for the study.

The content of lipid peroxidation products was determined in the liver homogenate extract: dienic conjugates and thiobarbituric acid reactive substances; indicators of antioxidant defense: superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activities, as well as the content of reduced glutathione. In the serum, the activities of alanine and aspartate aminotransferases and the levels of circulating immune complexes were determined; in the bile – the total bile acids, cholesterol, total, and conjugated bilirubin levels. Additionally, the antioxidant-prooxidant index, cholate-cholesterol coefficient, and the degree of bilirubin conjugation were calculated. Histologically, morphological changes in the livers of rats of different sexes were determined in the dynamics of cranio-skeletal injury and after correction with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

It was established that under the influence of cranio-skeletal injury, there was an increase in lipid peroxidation processes in the livers of rats of different sexes, as indicated by a statistically significant rise in the content of dienic conjugates and thiobarbituric acid reactive substances, peaking at 7 days of the experiment and subsequently decreasing by 28 days, although not reaching control levels. Starting from the 3rd day of the post-traumatic period, the content and degree of increase of the studied indicators in the livers of male rats significantly exceeded those of female rats.

In the conditions of modelled cranio-skeletal injury, significant disturbances in the indicators of the enzymatic and glutathione components of antioxidant defense were observed in the livers of rats of different sexes during the post-traumatic period compared to the control group. Superoxide dismutase and catalase activities, as well as the content of reduced glutathione, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activities, were statistically significantly decreased compared to control, reaching a minimum value by 3-7 days of the post-traumatic period, followed by an increase by 28 days; however, this increase only reached control levels for catalase activity in rats of different sexes and for glutathione peroxidase and glutathione reductase activities in female rats. In male rats, the degree of reduction in superoxide dismutase activity during all time points of the post-traumatic period, catalase activity at 3-14 days, reduced glutathione content at 1-7 days, and glutathione peroxidase and glutathione reductase activities at 1-14 days was statistically significantly greater than in female rats.

In the conditions of modelled cranio-skeletal injury in rats of different sexes, a significant increase in cytolysis markers (alanine and aspartate aminotransferase activities in serum) and immune reactions (levels of circulating immune complexes in serum) was observed, with a peak of disturbances in female rats occurring at 7-14 days of the experiment, and in male rats at 3-7 days, followed by a decrease by 28 days. This decrease reached control levels only in female rats regarding serum alanine aminotransferase activity. Throughout the entire post-traumatic period, male rats exhibited significantly higher serum alanine and aspartate aminotransferase activities compared to female rats ($p < 0.05$), and at 1, 3, 7, and 28 days of the post-traumatic period, higher levels of circulating immune complexes were found in the serum of male rats compared to female rats.

The application of cranio-skeletal injury in rats of different sexes causes significant disturbances in the bile formation and bile excretion functions of the liver, as indicated by a substantial decrease compared to control in the levels of total bile acids, conjugated bilirubin, cholate-cholesterol ratio, degree of bilirubin conjugation, and bile secretion rate. A general pattern was again observed, with the minimum values of these indicators reached by 7 days of the post-traumatic period, followed by an

increase; however, only in female rats did the content of total bile acids in bile and the bile secretion rate, starting from 14 days, reach control levels by 28 days. The absolute values of most of the studied indicators in the post-traumatic period were significantly lower in male rats compared to female rats, starting from 3 days of the post-traumatic period, and the degree of their decline was more pronounced in male rats from the first day of the experiment.

Histologically, experimental cranio-skeletal injury in rats of different sexes resulted in liver damage characterized by disruption of the histoarchitecture of the lobules, radial arrangement of the hepatic plates, development of micro- and macrovesicular steatosis, and balloon dystrophy. Signs of inflammation were noted, including focal intralobular leukocytic infiltrates, numerous clusters of Kupffer cells, dilation and congestion of blood vessels, and significant alteration of the walls of the hemocapillaries. Dystrophic and degenerative changes in the parenchymal components of the liver increased up to 7-14 days, after which they decreased and were more pronounced in the experimental group of male rats compared to female rats.

The application of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ during the seven-day post-traumatic period following cranio-skeletal injury in rats of different sexes, compared to rats without correction, led to a significant reduction in most indicators of lipid peroxidation, cytolysis markers, and immune reactions in the liver, an increase in enzymatic and glutathione components of antioxidant defense, and improved indicators of bile formation and bile excretion functions of the liver at 7, 14, and 28 days of the experiment. The degree of improvement in most of the studied indicators was statistically significantly greater in male rats than in female rats.

Scientific novelty of the obtained results. The dissertation presents, for the first time, a comparative analysis of the effects of cranio-skeletal injury on the intensity of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in the liver, manifestations of cytolysis processes and immune reactions, as well as the characteristics of functional disturbances and morphological changes in the liver of rats of different sexes. For the first time, gender-specific features of the effects of 2-ethyl-6-methyl-3-

hydroxypyridine succinate in correcting the identified disturbances in the dynamics of cranio-skeletal injury have been demonstrated.

For the first time, it has been shown that under the influence of cranio-skeletal injury, compared to the control group, there is a significant enhancement of lipid peroxidation processes and depletion of antioxidant defense in the livers of rats of different sexes. This is accompanied by an increase in the levels of thiobarbituric acid reactive substances and dienic conjugates, as well as a decrease in superoxide dismutase and catalase activities, the content of reduced glutathione, and the activities of glutathione peroxidase and glutathione reductase. These indicators decrease until the 7th day of the experiment and then increase by the 28th day. The degree of these disturbances is significantly greater in male rats than in female rats.

It has been established for the first time that the modeling of cranio-skeletal injury in rats of different sexes, compared to the control group, leads to an enhancement of cytolysis processes and immune reactions, as indicated by a significant increase in alanine and aspartate aminotransferase activities and levels of circulating immune complexes in the serum. The maximum increase in the studied indicators in female rats occurs at 7-14 days of the experiment, while in male rats, it occurs at 3-7 days, followed by a decrease by the 28th day. In most periods of the post-traumatic phase, the values of the studied indicators in male rats are significantly higher than those in female rats.

It has been proven for the first time that after modeling cranio-skeletal injury in rats of different sexes, there are unidirectional disturbances in the indicators of bile formation and bile excretion functions of the liver, characterized by a significant decrease compared to the control group in the levels of total bile acids, conjugated bilirubin, cholate-cholesterol ratio, degree of bilirubin conjugation, bile secretion rate, and the excretion of the studied bile components. These indicators reach a minimum by 7 days of the experiment, followed by an increase. The degree of disturbances is significantly greater in male rats than in female rats, starting from the first day of the experiment. Under these conditions, up to 7-14 days, dystrophic and degenerative changes in the parenchymal components of the liver increase, which then decrease and are more pronounced in the experimental group of male rats compared to female rats.

It has been proven for the first time that the application of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for 7 days after cranio-skeletal injury in rats of different sexes is associated with an improvement in most of the studied indicators, with the degree of improvement being significantly greater in male rats compared to female rats.

The practical significance of the obtained results. The results indicate gender-specific features of the systemic manifestations of cranio-skeletal injury, characterized by a greater increase in oxidative stress, cytolytic processes, immune reactions, disturbances in the functional state of the liver, and enhanced structural remodeling in male rats compared to female rats. These findings should be considered in the development of systemic correction methods, taking into account the sex of the injured.

The demonstrated higher effectiveness of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in male rats with cranio-skeletal injury, compared to female rats, provides a theoretical basis for the use of antioxidants and antihypoxants to correct metabolic and functional disturbances in the liver as part of comprehensive intensive therapy for traumatic disease in male patients, which should be taken into account in clinical practice.

The materials of the dissertation work have been implemented in the scientific activities of the central scientific research laboratory and in the educational process at the departments of pathological physiology and pharmacology with clinical pharmacology of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, as well as in the departments of pathological physiology of Ivano-Frankivsk National Medical University, Bukovinian State Medical University, and in the State Institution 'Ukrainian Scientific-Practical Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine.

Keywords: traumatic brain injury, skeletal injury, liver, oxidative stress, catalase, superoxide dismutase, glutathione antioxidant system, liver function, liver structure, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, sex.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Гук Р. А., Гудима А. А. Роль статі в порушеннях жовчоутворювальної функції печінки за умов експериментальної краніоскелетної травми та їх корекція. *Медична та клінічна хімія*. 2024. Т. 26, № 2. С. 87–95. DOI: 10.11603/mcsh.2410-681X.2024.i2.14772. (Гук Р. А. розробив концепцію і дизайн дослідження, провів експеримент, аналіз та інтерпретацію даних, підготував статтю до друку; Гудима А. А. провів консультування щодо дизайну, мети, завдань та редагування статті).

2. Гук Р. А., Гудима А. А. Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція. *Шпитальна Хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2024. № 2. С. 48–55. DOI: 10.11603/2414-4533.2024.2.14846. (Гук Р. А. розробив концепцію і дизайн дослідження, провів експеримент, аналіз та інтерпретацію даних, підготував статтю до друку; Гудима А. А. провів консультування щодо дизайну, мети, завдань та редагування статті).

3. Гук Р. А., Гудима А. А. Роль статі у проявах вторинного ураження печінки за умов краніоскелетної травми та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 7. С. 1013–1029. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-7(41)-1013-1029. (Гук Р. А. розробив концепцію і дизайн дослідження, провів експеримент, аналіз та інтерпретацію даних, підготував статтю до друку; Гудима А. А. провів консультування щодо дизайну, мети, завдань та редагування статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Гудима А., Гук Р. Особливості перебігу травматичної хвороби у щурів різної статі за умов краніоскелетної травми. *Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р., м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 158. (Авторами спільно

розроблено концепцію і дизайн дослідження, проведено експеримент, підготовлено тези до друку; Гук Р. А. провів аналіз та інтерпретацію даних щодо порушень з боку печінки; Гудима А. А. провела аналіз та інтерпретацію даних щодо порушень з боку серця).

5. Гудима А. А., Гук Р. А. Статеві особливості реакції ензимної ланки антиоксидантного захисту серця та печінки в динаміці краніоскелетної травми в експерименті. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції, 9 червня 2022 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 87–88. *(Авторами спільно розроблено концепцію і дизайн дослідження, проведено експеримент, підготовлено тези до друку; Гук Р. А. провів аналіз та інтерпретацію даних щодо порушень з боку печінки; Гудима А. А. провела аналіз та інтерпретацію даних щодо порушень з боку серця).*

6. Гудима А. А., Гук Р. А. Вміст церулоплазміну та циркулюючих імунних комплексів в динаміці краніоскелетної травми у щурів різної статі. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів 15-17 вересня 2020 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 30–31. *(Авторами спільно розроблено концепцію і дизайн дослідження, проведено експеримент, підготовлено тези до друку; Гук Р. А. провів аналіз та інтерпретацію даних щодо порушень вмісту циркулюючих імунних комплексів; Гудима А. А. провела аналіз та інтерпретацію даних щодо порушень концентрації церулоплазміну).*

7. Гудима А. А., Гук Ю. А. Особливості активності процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах щурів різної статі. *XXII читання ім. В. В. Підвисоцького* : бюлетень матеріалів наукової конференції 18-19 травня 2023 року, м. Одеса. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 60-62. *(Авторами спільно розроблено концепцію і дизайн дослідження, проведено експеримент, підготовлено тези до друку; Гук Р. А. провів аналіз та інтерпретацію даних щодо порушень з боку печінки; Гудима А. А. провела аналіз та інтерпретацію даних щодо порушень з боку серця).*

8. Гук Р. Особливості показників цитолізу за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVIII міжнародного конгресу студентів і молодих вчених, 8-10 квітня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 285-286.

9. Гук Р. А., Гудима А. А. Особливості динаміки жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму у щурів різної статі та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції, 13-14 червня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 134–135. (Гук Р. А. розробив концепцію і дизайн дослідження, провів експеримент, аналіз та інтерпретацію даних, підготував тези до друку; Гудима А. А. провів консультування щодо дизайну, мети, завдань та редагування статті).

10. Гудима А. А., Гук Р. А. Метаболічні, функціональні та структурні порушення печінки за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XIV науково-практичної конференції, 23-25 жовтня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 23–24. (Гук Р. А. розробив концепцію і дизайн дослідження, провів експеримент, аналіз та інтерпретацію даних, підготував тези до друку; Гудима А. А. провів консультування щодо дизайну, мети, завдань та редагування статті).

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Статеві відмінності системних проявів політравми.	27
Механізми вторинного ураження печінки та його корекція (огляд літератури)	
1.1 Проблема політравми сучасного урбанізованого суспільства	27
1.2 Механізми локальних і системних проявів поєднаної черепно-мозкової та скелетної травми	33
1.3 Статеві відмінності індивідуальної реактивності та резистентності у патогенезі політравми	40
1.4 Основні напрямки системної корекції політравми	44
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	53
2.1 Формування експериментальних груп	53
2.2 Методики експериментальних досліджень	55
Розділ 3 Особливості метаболічних порушень в печінці, прояви синдрому цитолізу та імунних реакцій у щурів різної статі за умов експериментальної краніоскелетної травми та ефективність корекції виявлених порушень 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом	59
3.1 Порушення процесів ліпідної пероксидації в нирці	59
3.2 Динаміка показників ензимної ланки антиоксидантного захисту нирки	69
3.3 Динаміка показників глутатіонової антиоксидантної системи	85
3.4 Порушення маркерів цитолізу	99
3.5 Особливості імунних реакцій	109
Розділ 4 Жовчоутворювальна і жовчовидільна функції печінки у щурів різної статі за умов експериментальної краніоскелетної травми та ефективність корекції виявлених порушень 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом	115

4.1	Порушення жовчоутворювальної функції печінки	115
4.2	Порушення жовчовидільної функції печінки	134
Розділ 5	Мікроскопічні зміни гістоархітекtonіки печінки при експериментальній краніоскелетній травмі та за умов корекції	148
Розділ 6	Аналіз та узагальнення результатів досліджень	166
	Висновки	185
	Список використаних джерел	188
	Додатки	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АФО	– активні форми кисисгену
ВГ	– відновлений глутатіон
ГП	– глутатіонпероксидаза
ГР	– глутатіонредуктаза
ДК	– дієнові кон'югати
ДТП	– дорожньотранспортні пригоди
КСТ	– краніоскелетна травма
ОС	– оксидативний стрес
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
СОД	– супероксиддисмутаза
ССРЗ	– синдром системної реакції організму на запалення
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ЧМТ	– черепно-мозкова травма
DAMP	– молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Травматизм належить до актуальних проблем третього тисячоліття. Цьому сприяє зростання частоти надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу, підвищення енергетики травм зі збільшенням випадків тяжких множинних і поєднаних уражень. Травматизм, як основна причина смертності, посідає третє місце, випереджаючи серцево-судинну та онкологічну патологію. Серед осіб віком до 40 років травматизм належить до основних причин загибелі організму від зовнішніх причин [1]. У структурі тяжкої травми помітно виділяється поєднана краніоскелетна травма, якій характерно тяжкий перебіг та висока летальність. Предиктором смертності при такій травмі в осіб різної статі та різних вікових груп є ураження голови та мозку [2].

В основі реакції організму на тяжку травму лежить сукупність компенсаторно-приспосувальних реакцій в організмі, які на сьогодні об'єднані поняттям «травматична хвороба». Ключове місце в патогенезі травматичної хвороби займають системні порушення, тяжким ускладненням яких є розвитком поліорганної дисфункції та недостатності [3].

Незважаючи на успіхи в розумінні механізмів перебігу травматичної хвороби, розвитку вторинного ураження органів і тканин та розробці засобів системної корекції, результати лікування постраждалих продовжують залишатися незадовільними [4].

Серед патогенних механізмів тяжкої травми провідну роль відводять оксидативному стресу [5]. У ряді експериментальних робіт із моделювання тяжкої травми показано посилення процесів вільнорадикального окиснення у внутрішніх органах як предиктора розвитку їх функціональної недостатності [6, -8]. Системне ураження клітинних мембран призводить до розвитку синдрому цитолізу, ендогенної інтоксикації та втрати їх функціональної спроможності, що лежить в основі формування синдрому поліорганної недостатності [9-11].

Одним з маловивчених аспектів сучасної травматології є роль гендерних відмінностей в перебігу тяжкої травми. У літературі наводять суперечливі результати перебігу тяжкої травми в чоловіків і жінок. Так, а даними [12], жінки мають гірший клінічний результат після черепно-мозкової травми, ніж чоловіки, з вищою смертністю, більшим неврологічним дефіцитом. З іншого боку, жінки в пременопаузі, як правило, мають менше ускладнень після черепно-мозкової травми, мають кращі прогнози та результати, що пов'язують з підвищеним рівнем жіночих статевих гормонів [13, 14]. У роботі [15] показано, що за умов черепно-мозкової травми жіночі стероїдні гормони проявляють протизапальну й антиоксидантну дію, забезпечують нейропротекторний вплив зі зниженням внутрішньочерепного тиску, покращенням церебральної перфузії та підвищенням неврологічних функцій. За цих умов уведення естрогену сприяє зниженню внутрішньочерепного тиску, покращенню церебральної перфузії та підвищенню неврологічних функцій. Моделювання щурам-самицям краніоскелетної травми на тлі оваріоектомії супроводжувалося більшим посиленням процесів ліпідної пероксидації та виснаженням антиоксидантного захисту в нирках, ніж у щурів-самиць без оваріоектомії [16, 17]. Проведення на цьому тлі комбінованої гормональної терапії сприяло зменшенню оксидативного стресу, покращенню функціонального та морфологічного стану нирок [18]. За даними доклінічних досліджень [19] комбінована гормональна терапія мала захисний ефект щодо смертності та ускладнень, викликаних черепно-мозковою травмою.

На сьогодні досконало вивчені фізіологічні відмінності, пов'язані зі статтю, однак гендерні відмінності перебігу тяжкої травми як в експериментах на тваринах, так і результаті клінічних випробувань досі неясні. Більшість досліджень зосереджують свою увагу на різних рівнях чоловічих і жіночих статевих гормонів, які у фізіологічних умовах впливають на різні репродуктивні структури. Коли трапляється тяжка травма, зокрема краніоскелетна, естрогени і прогестерон можуть здійснювати різний вплив на перебіг травми, однак їх нейропротекторні механізми все ще є дискусійними та потребують подальших досліджень. Немає даних про роль жіночих і чоловічих статевих гормонів у

протекції вторинного ураження органів і систем організму, зокрема печінки, після моделювання краніоскелетної травми, недостатньо вивченими продовжують залишатися гендерні особливості впливу за цих умов антиоксидантної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Дослідження патогенетичних закономірностей розвитку посттравматичних і запально-дегенеративних уражень органів і систем та їх корекція» (№ державної реєстрації 0122U000030). Автор була співвиконавцем даної НДР.

Мета роботи. З'ясувати гендерні особливості ураження печінки в динаміці краніоскелетної травми та оцінити ефективність його корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

Завдання дослідження:

1. Визначити активність процесів ліпідної пероксидації в печінці через 1, 3, 7, 14 та 28 діб після нанесення краніоскелетної травми у щурів різної статі.
2. Вивчити гендерні особливості показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в печінці за умов модельованої травми.
3. Встановити вплив краніоскелетної травми на характер порушень показників цитолізу та імунних реакцій у щурів різної статі.
4. Визначити особливості порушень показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки у щурів самиць і самців у динаміці краніоскелетної травми.
5. Дослідити характер морфологічної перебудови печінки у щурів різної статі після моделювання краніоскелетної травми.
6. Визначити гендерні особливості ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції метаболічних та морфофункціональних порушень печінки за умов досліджуваної патології.

Об'єкт дослідження: перебіг краніоскелетної травми у щурів різної статі.

Предмет дослідження: метаболічні та функціональні порушення і морфологічні зміни в печінці, прояви процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій у щурів різної статі за умов модельованої патології та після застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату.

Методи дослідження: експериментальні (для моделювання краніоскелетної травми); функціональні (для оцінки функціонального стану печінки шляхом визначення жовчовидільної функції (швидкість жовчовиділення)); біохімічні (для визначення в жовчі вмісту сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального і прямого білірубіну; в печінці – показників ліпідної пероксидації (дієнові кон'югати та реагенти до тіобарбітурової кислоти), ензимної ланки антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза та каталазна активність), глутатіонової ланки антиоксидантного захисту (вміст відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність); в сироватці крові – маркерів цитолізу (аланін- і аспаргатамінотрансферазна активність), маркерів імунних реакції (вміст циркулюючих імунних комплексів)); морфологічні (для якісного аналізу ступеня ушкодження печінки); математико-статистичні (для обробки отриманих результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше проведено порівняльний аналіз впливу краніоскелетної травми на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в печінці, прояви процесів цитолізу та імунних реакцій, а також особливості функціональних порушень та морфологічних змін у печінці у щурів різної статі. Вперше показано гендерні особливості впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень у динаміці краніоскелетної травми.

Вперше показано, що під впливом краніоскелетної травми порівняно з контролем у щурів різної статі в печінці відмічають суттєве посилення процесів ліпідної пероксидації та виснаження антиоксидантного захисту, що супроводжується зростанням порівняно з контролем вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти, дієнових кон'югатів, зниженням

супероксиддисмутази та каталази активності, вмісту відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази активності. Показники зменшуються до 7 доби експерименту з наступним зростанням до 28 доби. Ступінь їх порушень суттєво більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

Вперше встановлено, що моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі порівняно з контролем призводить до посилення процесів цитолізу та імунних реакцій, на що вказує істотне зростання у сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансферази активності та вмісту циркулюючих імунних комплексів. Максимум зростання досліджуваних показників у щурів-самиць настає через 7-14 діб експерименту, у щурів-самців – через 3-7 діб з наступним зниженням до 28 доби. У більшості термінів посттравматичного періоду у щурів-самців порівняно зі щурами-самицями величина досліджуваних показників суттєво більша, ніж у щурів-самиць.

Вперше доведено, що після моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі настають односпрямовані порушення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, що виявляють суттєвим зниженням порівняно з контролем вмісту сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-холестеролового співвідношення, ступеня кон'югації білірубіну, швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Показники досягають мінімуму через 7 діб експерименту з подальшим зростанням. Ступінь порушень суттєво більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць, починаючи з 1 доби експерименту. За цих умов до 7-14 діб паралельно наростають дистрофічні та дегенеративні зміни паренхіматозних компонентів в печінці, які далі зменшуються і переважають в експериментальній групі щурів-самців порівняно із щурами-самицями.

Вперше доведено, що застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ протягом 7 діб після нанесення краніоскелетної травми у щурів різної статі супроводжується покращенням більшості досліджуваних показників, ступінь якого суттєво більша у щурів-самців, порівняно зі щурами-самицями.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати вказують на гендерні особливості системних проявів краніоскелетної травми, які полягають у більшому зростанні в посттравматичному періоді оксидативного стресу, цитолітичних процесів, імунних реакцій, порушень функціонального стану печінки та посиленні її структурної перебудови у щурів-самців, порівняно зі щурами-самицями, що слід враховувати у розробці засобів системної корекції з врахуванням статі травмованих.

Доведена за цих умов вища ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самців з краніоскелетною травмою, порівняно з щурами-самицями, є теоретичним підґрунтям для застосування антиоксидантів та антигіпоксантів для корекції метаболічних та функціональних порушень печінки в комплексній інтенсивній терапії травматичної хвороби в постраждалих чоловічої статі, що слід враховувати у клініці.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу центральної науково-дослідної лабораторії і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (Додатки А.1-А.3), на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету (Додаток А.4), Буковинського державного медичного університету (Додаток А.5), та в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (Додаток А.6).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана самостійно здобувачем. Автор особисто провів інформаційний і патентний пошук, проаналізував зібрані літературні джерела, розробив план досліджень. Автором самостійно проведено всі експерименти із моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі; визначено показники ліпопероксидації, ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в печінці, встановлено жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки, а також маркери цитолізу та імунних реакцій в сироватці крові.

Автором самостійно виконано статистичний аналіз отриманих результатів, їх аналіз, написано та оформлено розділи дисертації, підготовлено всі наукові публікації та упроваджено результати дослідження у практику. Разом із науковим керівником сформульовані основні наукові положення та висновки.

Дисертант не використовував результатів та ідей співавторів публікацій. У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачу належать співучасть у виконанні експериментальної частини роботи, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації оприлюднено на LXV та LXVII підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2022, 2024); XXVI та XXVIII міжнародних медичних конгресів студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2022, 2024); пленумі Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 2022); науковій конференції «XXII-і читання В. В. Підвисоцького» (Одеса, 2023); XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 7 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 226 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 71 рисунком і 37 таблицями. Список використаних джерел, що налічує 225 найменувань, та додатки розміщені на 39 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ ПОЛІТРАВМИ. МЕХАНІЗМИ ВТОРИННОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ (огляд літератури)

1.1 Проблема політравми сучасного урбанізованого суспільства

Проблема травматизму є одною із найактуальніших у сучасній медицині, оскільки серед постраждалих з травмами відзначаються високі рівні інвалідизації та смертності. Безпосередній вплив на частоту травматизму мають урбанізація та індустріалізація суспільства через збільшення кількості особистого транспорту серед населення та почастищення дорожньо-транспортних пригод (ДТП), а також промислових аварій, пожеж, стихійних лих, побутових травм і військових конфліктів, терористичних актів.

З початку ХХ століття структура травматизму повністю змінилася. За рівнем смертності та інвалідності основне місце посідають множинні травми – «політравми».

Політравма залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, і Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила її як ключову проблему. Незважаючи на прогрес в алгоритмах діагностики та лікування, травма залишається основною причиною смертності та інвалідності в усьому світі [20, 21].

Зі зростанням населення планети, яке стає все більш міським, збільшується попит на мобільність. Інтенсивний розвиток автомобільного транспорту не лише сприяє задоволенню зростаючих потреб суспільства, але, на жаль, має негативні наслідки. На автошляхах країн зростає кількість автомобілів, їх швидкість і, як наслідок, важкість травм, отриманих постраждалими в результаті аварій та катастроф. Значну частину дорожньо-транспортних травм отримують мешканці великих міст. Адже автомобільні аварії зазвичай відбуваються на високій швидкості, а подальші травми, як правило, важкі та складаються з численних

ушкоджень. Смертність і травми внаслідок ДТП залишаються головною глобальною проблемою для охорони здоров'я та суспільства.

Станом на 2019 рік ДТП є основною причиною смерті дітей і молоді віком від 5 до 29 років і 12-ю основною причиною смерті в усіх вікових групах. Дві третини їх припадає на людей працездатного віку (18-59 років), що завдає величезної шкоди здоров'ю, соціальної та економічної шкоди всьому суспільству [22].

За даними ВООЗ, у 2021 році внаслідок ДТП загинули 1,19 мільйона людей, що на 5 % менше порівняно з 1,25 мільйона смертей у 2010 році. Дев'ять з 10 смертей трапляються в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, тоді як люди в країнах з низьким рівнем доходу продовжують стикатися з найвищим ризиком смерті на населення. У всьому світі 28 % усіх летальних випадків припадає на регіон Південно-Східної Азії, 25 % – на регіон Західної частини Тихого океану, 19 % – на Африканський регіон, 12 % – на регіон Америки, 11 % – на регіон Східного Середземномор'я та 5 % у Європейському регіоні [23, 24].

За даними ВООЗ, травми, отримані під час ДТП, входять до світового Топ-10 причин смерті. У країнах із низьким рівнем доходу показник смертності в результаті травм при ДТП був найвищим – 28,5 на 100 тис. населення (середній у світі – 18,3 на 100 тис.). На ці смерті припадає 9 % світової смертності - це більше, ніж від ВІЛ/СНІДу, малярії та туберкульозу разом узятих [21]. Частота поєднаних травм і ускладнень при ДТП перевищує 70 і 80 % відповідно, кожна 3-тя людина стає інвалідом [25, 26].

Щороку у Європі від травм, отриманих у ДТП, гине близько 85 тис. осіб, тобто понад 230 людей щодня (14 з них припадає на Україну, де щороку в аваріях гине понад 5 тис. осіб). ДТП є основною причиною смертності молодих людей у віці 5-29 років (особливо висока її частка у смертності молодих чоловіків віком 15-29 років) [27, 28].

Варто зазначити, що кількість ДТП з постраждалими у 2024 році за чотири місяці (з січня по квітень) перевищила показники минулих трьох років. Таким чином, станом на квітень 2024, на дорогах України відбулося 6 475 ДТП, у яких

постраждали люди. Зазначимо, що у 2023 році, за період з січня по квітень, таких ДТП було 6094, у 2022 році – 4028, а у 2021 році – 5988.

Пішоходи та мотоциклісти, які стають учасниками ДТП, отримуючи численні травми та гинуть частіше, ніж водії чи пасажери будь-якого іншого типу транспортних засобів [23, 29, 30]. Мотоциклісти є однією з найбільш вразливих і ймовірних груп учасників ДТП. Порівняно з іншими засобами пересування наявність мотоцикла має свої переваги, такі як легкість пересування по перевантажених дорогах, низька ціна придбання та вартість обслуговування, а також економія палива. Що стосується епідеміологічного профілю мотоциклетних аварій, багато досліджень показують, що молоді чоловіки є найбільш уразливим, а травми голови та нижніх кінцівок є найпоширенішими [31].

Дорожні пригоди за участі мотоциклістів часто призводять до інвалідності, нерідко закінчуються летально, а жертвами мотоциклетного травматизму стають особи переважно репродуктивного віку [30, 32].

Наслідки мотоциклетних травм у країнах з низьким і середнім рівнем доходу удвічі вищі, ніж у країнах з високим рівнем доходу. Ці травми значною мірою сприяють смертності та захворюваності, створюючи значний економічний тягар для постраждалих осіб, систему охорони здоров'я та уряди, про що свідчить втрата заробітної плати, безробіття, довгострокові витрати на лікування та нематеріальні страждання. У всьому світі смертельні випадки мотоциклістів спричиняють 28 % усіх смертельних випадків на дорогах. У Африканському регіоні Всесвітньої організації охорони здоров'я від 7 % до 16 % усіх смертей унаслідок дорожньо-транспортних пригод спричинені мотоциклістами [33, 34].

У розвинених країнах докладають зусиль, щоб зменшити кількість травм, включаючи пов'язану з ними захворюваність і смертність. Незважаючи на їх ефективність у розвинутих країнах, ці методи рідко застосовуються в країнах, що розвиваються, через брак фінансової підтримки, інфраструктури та людських ресурсів [35]. Швидка урбанізація та автомобілізація значно підвищує рівень травм та смертей, пов'язаних із травмами.

Аналізуючи клініко-епідеміологічні показники за ознаками механізмів та обставин отримання ушкоджень серед пацієнтів із політравмою встановлено, що основними обставинами виникнення політравми є дорожньо-транспортний травматизм: ДТП у якості водія, пасажера, пішохода та велосипедиста складає 60,50 % випадків. Падіння (друга основна причина політравми) у 34,20 %. Поєднання травм голови та скелетної травми діагностовано і у жінок, і в чоловіків, у 65,90 % та 77,14 % відповідно; поєднання травм голови, грудної клітки і скелетної травми у 22,72 % жінок та 17,14 % чоловіків [36].

За результатами проведеного ретроспективного аналізу структури травми на базі центру політравми КНП «Київська міська клінічна лікарня № 17» встановлено, що серед травмованих пацієнтів частота політравми складає 13,7 %. Найчастішими локалізаціями пошкоджень були травма грудної клітки (80,2 %), черепно-мозкова травма (ЧМТ) (78,4 %), пошкодження опорно-рухового апарату (71,1 %). Серед пацієнтів із політравмою за гендерною ознакою домінують особи чоловічої статі (71,8 %), а головною причиною травми були ДТП (76,8 %) [37].

Дослідження Rob de Vries, проведені у відділенні травматологічної хірургії Університету Гронінгена вказують, що пацієнти похилого віку становили 47,8 % популяції з політравмою. Механізмом травми у пацієнтів старшого віку, швидше за все, була аварія або падіння з низькою енергією. Загальна лікарняна смертність старших пацієнтів із політравмою була вдвічі вищою, ніж у молодшій групі (19,8 % проти 9,6 %) [38].

Загрозу здоров'ю та життю людини становлять не лише травми, отримані в результаті ДТП: постійно виникають надзвичайні ситуації, наслідком яких досить часто стають людські жертви.

Глобалізація впливає на структуру робочих місць, спосіб виконання роботи та безпеку та гігієну праці. Незважаючи на значні успіхи в покращенні безпеки та гігієни праці протягом останнього століття, за оцінками, щороку у світі відбувається 317 мільйонів не смертельних виробничих травм і 321000

смертельних випадків на виробництві, тобто кожні 15 секунд 151 працівник отримує нещасний випадок на виробництві [40].

Міжнародною організацією праці у співпраці із ВООЗ і Міжнародною комісією з гігієни праці за підтримки Міжнародної асоціації соціального забезпечення проводиться оцінювання виробничого травматизму та виробничих захворювань. У 2019 році Міжнародна організація праці підрахувала, що щороку відбувається приблизно 380000 смертельних виробничих травм і 374 мільйони не смертельних виробничих травм, що призводить до приблизно 10,5 мільйонів років життя з поправкою на непрацездатність у всьому світі [41, 42]. Такі професійні травми, як падіння з висоти, можуть призвести до руйнівних наслідків, таких як травми спинного мозку, що можуть спричинити довічну втрату працездатності та призвести до значних витрат для систем охорони здоров'я та суспільства [43].

Окрім страждань та інвалідності, травми працівників можуть призвести до втрати людського капіталу. За оцінками, прямі глобальні економічні втрати від непрацездатності та невиходу на роботу становлять майже 4 % світового валового внутрішнього продукту. Як наслідок, виробничі травми визнаються джерелом втрати здоров'я, людського капіталу та економіки, яких можна запобігти за допомогою вдосконалення програм безпеки та профілактики та забезпечення доступу до ресурсів медичної допомоги [44].

Хоча практично кожна робота тягне за собою певний ризик отримання травми, величина ризику сильно відрізняється залежно від робочих місць, секторів, географічних регіонів і окремих людей. Рівень виробничого травматизму зростає в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, але знижується в країнах з високим рівнем доходу, хоча вплив глобалізації є неоднозначним [20].

Найбільша кількість травм і смертей, як результат виробничого травматизму, в основному виявлена в будівельній галузі. Будівельний майданчик також складний і динамічний, а працівники регулярно зазнають небезпеки для ергономіки та безпеки через ручне поводження, електроінструменти та

обладнання, шум, замкнуті простори та електрику, роботу на висоті, земляні роботи, ненормований робочий день та вплив екстремальних погодних умов [45].

Згідно з мета-аналізом декількох когортних досліджень, травматичні ураження хребта трапляються у всьому світі з частотою 10,5 випадків на 100000 осіб щорічно [46, 47]. Серед пацієнтів із травмою хребта, пов'язаних із заняттями спортом, механізми травми включали їзду на велосипеді (80,9 %), катання на лижах/сноуборді (11,6 %), водні види спорту/плавання (2,9 %), контактні види спорту (2,8 %), катання на скейтборді/роликах (1,3 %) та інші (0,6 %). Серед хворих на травматичні ураження хребта, пов'язані із заняттями спортом, найбільш поширеними були наступні супутні травми: ЧМТ (38,5 %), нижніх кінцівок (38,8 %), грудної клітки (37,5 %) і верхніх кінцівок (37,1 %).

Висока частота політраум у військовій медицині. Політравма часто є результатом вибухових ушкоджень, отриманих від вибухових пристроїв або влучень реактивної гранати, причому вибухові пристрої, вибухи, міни та осколки становлять 65 % бойових травм. Комбінація хвиль високого тиску, вибухових осколків і падаючих уламків може спричинити численні травми, включаючи ЧМТ, втрату кінцівок, опіки, переломи, сліпоту та втрату слуху тощо. Під час проведення антитерористичної операції на сході України частота травми голови становила 37,5%, з них вогнепальні і вибухові поранення – 7,9 %, закрита ЧМТ – 12,7 %. У війні, що триває в Україні сьогодні, статистичні дані щодо цього показника ще не відомі [48].

ЧМТ і травма спинного мозку все частіше визнаються глобальними пріоритетами охорони здоров'я з огляду на можливість запобігання більшості травм і складну та дорогую медичну допомогу. Епідеміологічні дослідження, які були зосереджені конкретно на ЧМТ та травматичне пошкодження мозку без оцінки всіх потенційних причин травми, виявили значний тягар, але вони часто обмежені тим, що покладаються на місця, де були доступні дані про захворюваність, без прийняття стратегій моделювання для оцінки тягаря в місцях де даних було мало [42].

Як видно з наведеного, тяжкі травми зустрічаються в осіб різної статі, хоча домінують в осіб чоловічої статі. Все це зміщує акцент при діагностиці та лікуванні саме на чоловіків. Незважаючи на успіхи в діагностиці та лікуванні поєднаних травм, залишається багато спірних і невирішених питань тактичного і методичного характеру, особливо пов'язаного з гендером.

1.2 Механізми локальних і системних проявів поєднаної черепно-мозкової та скелетної травми

Травма головного мозку, поєднана з травмою кісток скелета, є важливою медичною та соціальною проблемою через високий відсоток інвалідизації та летальності пацієнтів із даною патологією. Тяжкість поєднаної ЧМТ та скелетної травми обумовлена вкрай несприятливим їх поєднанням – одночасним пошкодженням вищої регуляторної і виконавської системи, що веде до глибоких порушень адаптаційно-приспосовних механізмів ауторегуляції, компенсувати які людський організм не в змозі по своїх біологічних і еволюційних можливостях. При важких множинних пошкодженнях сегментів опорно-рухової системи, поєднаних з важкою травмою головного мозку, летальність досягає 56,7-85,6 %, а за даними Е.С. Золотокриліної (1996), при розвитку поліорганної недостатності може досягати 100 % без істотної тенденції до зниження [49].

Політравма характеризується особливим патогенезом із прогнозованими ранніми та пізніми ускладненнями і не тільки в ушкоджених анатомічних порожнинах і структурах, але і з боку інших органів і систем [50]

Поєднана краніоскелетна травма (КСТ) є не простою комбінацією травматичних ушкоджень черепа та кінцівок: спостерігається так званий синдром взаємного обтяження [51]. Синдром взаємного обтяження – це патофізіологічна констатація кризи розладів життєво важливих функцій, які в клініці в разі ушкоджень двох і більше анатомо-функціональних ділянок проявляються шоківим станом [52].

Основні ознаки політравми:

- синдром взаємного загострення та травматичної хвороби;
- нетипові симптоми, що ускладнюють діагностику;
- підвищений ризик травматичного шоку та масивної кровотечі;
- нестабільність компенсаторних механізмів, висока летальність і множинні ускладнення [53, 54].

Клінічна картина політравми залежить від тяжкості травматичного ураження, обумовленої сукупністю загальних і місцевих змін, що відбуваються в організмі внаслідок травми, а також від патолого-адаптивних реакцій.

Патогенетична класифікація перебігу травматичної хвороби:

I. Стадія гострої реакції організму на травму (шок). Дана стадія відповідає ранньому періоду посттравматичного шоку та шоку і може розглядатися як індукція синдрому поліорганної дисфункції. Цей період триває від кількох годин до 2 діб з моменту травми. Травматичний шок характеризується синдромом перфузійної недостатності (гострий розлад гемодинаміки) у відповідь на сильні механічні пошкодження та крововтрату. При цьому ушкоджуються судини різного калібру, виникає кровотеча; відбувається подразнення значного рецепторного поля, утворюється масивний аферентний вплив на центральну нервову систему; ушкоджується певний обсяг тканин, продукти їх розпаду всмоктуються в кров – виникає ендотоксикоз [55].

Коли пацієнти перебувають у стані травматичного знекровлення, клітини їх тканин перебувають у мікросередовищі, позбавленому кисню, що призводить до ішемії та гіпоксії в тканинах і органах через недостатньо ефективний кровообіг, і як наслідок метаболічні розлади та інші патологічні зміни, що в кінцевому підсумку призводять до поліорганної недостатності [56].

Масивна кровотеча у травматичних пацієнтів призводить до гіпоксії тканин, яка може активувати низку запальних факторів через фактор транскрипції, індукований гіпоксією та інші шляхи, що викликають запалення [57]. Запальна реакція також посилює гіпоксію тканин. Взаємно ушкоджувальний ефект постійно посилюється, що у свою чергу призводить до

замкнутого кола метаболічного ацидозу, порушень згортання крові та гіпотермії пацієнтів [58, 59].

II. Друга стадія супроводжується розвитком симптомів поліорганної дисфункції – порушенням функції органів і систем. На цій стадії дисфункція багатьох органів спричинена системною запальною реакцією у відповідь на органічне пошкодження. Її вираженість залежить від тяжкості травми.

III. Третій етап – пізній період проявів ознак травми, при оптимальному перебігу якого відновлюються функції пошкоджених органів і тканин, здійснюються репаративні процеси. У деяких хворих на цій стадії розвиваються дистрофічні зміни і склеротичні процеси в уражених органах, вторинні порушення їх функцій, розвиваються різноманітні ускладнення: абсцеси, флегмони, остеомієліт, тромбофлебіт і сепсис тощо. Цей період може тривати кілька місяців і вимагає спеціального лікування.

IV. Четвертий етап реабілітації травматичної хвороби завершується повним або неповним відновленням (інвалідністю) [59, 60].

1.2.1 Загальні механізми. Залежно від конкретної картини пошкодження активуються різноманітні захисні механізми на клітинному та гуморальному рівнях, що може призвести до специфічних змін у запальних каскадах. На початкових етапах після травми місцеве пошкодження тканини, викликане контузіями, розривами, гіпоксією або гіпотензією, викликає місцеву та системну запальну реакцію, спрямовану на збереження цілісності імунітету та стимулювання механізмів відновлення [61].

Множинні пошкодження тканин, шок, коагулопатія та гіпоксія при краніо-скелетній травмі індукують вивільнення про- і протизапальних медіаторів, що визначають розвиток та дисбаланс імунних реакцій і формують синдроми системної реакції на запалення (ССРЗ) та компенсаторної антизапальної відповіді. Обидва синдроми виникають одночасно навіть у початковій фазі після травми.

ССРЗ – це рання відповідь після різних можливих подразників, таких як травма, опік та інфекції. ССРЗ – це посилена захисна реакція організму на

шкідливий стресор, щоб локалізувати, а потім усунути ендогенний або екзогенний джерело травми. Він включає вивільнення реагентів гострої фази, які є прямими посередниками поширених вегетативних, ендокринних, гематологічних та імунологічних змін у суб'єкта, прямими медіаторами запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції [62]. Незважаючи на те, що мета є оборонною, нерегульований цитокиновий шторм може спричинити масивний запальний каскад, що призведе до оборотної або необоротної дисфункції кінцевих органів і навіть смерті [63]. Відмітною ознакою цієї реакції є витік ендотелію, який може початися у зосередженій області тіла – зазвичай помітний спочатку в легенях, але, ймовірно, залучає кілька органів.

Дослідження, проведені протягом останнього десятиліття, показали важливу роль цитокинів у розвитку ССРЗ, синдрому протизапальної відповіді, який передбачає пригнічення імунітету та високий ризик розвитку важкої інфекції та сепсису [61]. Початок імунної відповіді при отриманні травми починається у перші 6 годин. Прозапальні цитокини активують рекрутинг і фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів, першої лінії імунного захисту, і стимулюють лейкоцити вивільняти вільні радикали кисню. Відбувається збільшення виробництва гранулоцитів і їх виділення в периферичну кров з кісткового мозку, а також зменшення апоптозу лейкоцитів, що призводить до лейкоцитозу під час ССРЗ, незалежно від наявності сепсису [64].

Згідно сучасних досліджень, ССЗР відображає неконтрольоване перевищення системної вродженої імунної відповіді, викликане спричиненим політравмою випромінюванням великої кількості так званих молекулярних структур, пов'язаних з пошкодженням (DAMP), які системно циркулюють у впливають на весь організм пацієнта [65].

Термін DAMP був введений у 2003 році Лендом I., очевидно, саме DAMP призводять до катастрофи стерильного гіперзапального, схожого на сепсис, небезпечного для життя ССЗР, який найчастіше пов'язаний з органною недостатністю, або синдромом поліорганної дисфункції [66, 67].

Неадекватна перфузія тканин та підвищення проникності гістогематичного бар'єрів на тлі імунної супресії призводять до апоптозу клітин та некрозу паренхіми внутрішніх органів, поліорганної дисфункції, розвитку інфекційних ускладнень. Ознаки метаболічного ацидозу ($\text{pH} < 7,2$), гіпотермії (менше 35°C) та коагулопатії (міжнародне нормалізоване відношення більше 1,5), що об'єднуються терміном «тріада смерті», свідчать про загрозу формування поліорганної недостатності та летального результату у постраждалих з тяжкою поєднаною ЧМТ [68, 69].

Перебіг післятравматичного періоду в потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою, поєднаною з травмою кісток скелета, практично завжди ускладнений розвитком синдрому поліорганної дисфункції, летальність при розвитку якого досягає 70-100 % [70].

Синдром поліорганної дисфункції, який також називають поліорганним ушкодженням, характеризується дисфункцією двох або більше органів під час інфекції або після шоку чи травми [62]. Патогенез цього синдрому є багатофакторним і включає системне запалення та реакції клітинного стресу, включаючи загибель клітин. Існує гіпотеза, що розвиток органної недостатності опосередковується посиленою імунною відповіддю на пов'язані з пошкодженням молекулярні структури, які вивільняються з тканин у великих кількостях після травми, що призводить до поліорганної дисфункції [61, 71, 72]. Багато різних шляхів, включаючи запалення, коагуляцію та ендотеліальну активацію, беруть участь у прогресуванні цього синдрому [73, 74].

З моменту механічної дії на тканини і системи організму виникає «травматична хвороба». Провідні ланки травматичної хвороби обумовлені патогенетичними механізмами травматичного шоку.

1.2.2 Метаболічні і функціональні порушення та морфологічні зміни в печінці як прояв системного впливу політравми. Тяжка травма викликає значні зміни фізіологічного стану шляхом зміни метаболічних шляхів і активації вродженої імунної системи. Посттравматичні метаболічні зміни характеризуються гіперметаболізмом із збільшенням енерговитрат, посиленням

катаболізму білка, інсулінорезистентністю, пов'язаною з гіперглікемією, непереносимістю навантаження глюкозою та високим рівнем інсуліну в плазмі («травматичний діабет») [75]. Що стосується метаболічних розладів у важкохворих пацієнтів з політравмою, одними з найважливіших клінічних симптомів є гіперглікемія та підвищена резистентність до інсуліну, швидка втрата м'язової маси та порушення балансу азоту. Дисбаланс, спричинений посиленням прооксидантного стресу в ліпідному профілі, є важливою характеристикою, яка сильно впливає на метаболічний статус цих пацієнтів [76].

З клінічної точки зору, пацієнт із політравмою характеризується низкою первинних травматичних ушкоджень, а також безліччю пов'язаних із травмою вторинних ушкоджень, таких як геморагічний шок, гіпоксія тканин, генералізоване запалення, окислювальний стрес та інфекції. Усе це згодом призводить до синдрому поліорганної дисфункції і до значного підвищення рівня смертності [75].

З молекулярної точки зору вищезазначені події призводять до активації ряду молекулярних систем і механізмів, таких як коагуляція, комплемент, фібриноліз і величезна кількість про- та протизапальні медіатори, що вивільняються з макрофагів, гранулоцитів і лімфоцитів. Серед них найбільш дослідженими є інтерлейкін 6, інтерлейкін 8, інтерлейкін 10, інтерлейкін 17 і фактор некрозу пухлини альфа [76, 77].

Печінка є найбільшим органом травлення в організмі, центром обміну речовин, з одного боку, і важливим імунним органом, з іншого. Різноманітні гормони стресу, медіатори та цитокіни, що виробляються під час травматичного стресу, можуть призвести до пошкодження та функціональних змін гепатоцитів прямим або непрямим шляхом. Пошкодження та функціональні зміни гепатоцитів обов'язково позначаються на стресорегуляційній функції організму. Печінка також відіграє важливу роль у виникненні поліорганної недостатності, і зміни функції печінки впливатимуть на її прогноз [78].

Печінка є центральним метаболічним органом, ключовим як для очищення молекулярних пошкоджень, так і для регенеративних процесів. Таким чином,

спричинене травмою порушення функції печінки впливає на посттравматичне відновлення навіть незалежно від інших додатково пошкоджених органів [79].

При дослідженні морфологічних змін в печінці експериментальних тварин (білі нелінійні щурі самці) при моделюванні політравми Куляндюю О.О. (2015) встановлено, що через 1 добу структурні зміни в печінці проявляються незначним розширенням центральних вен, що містили незначну кількість еритроцитів; підвищенням їх кровонаповнення та змінами структури цитоплазми гепатоцитів [80].

На 3-тю добу експериментального дослідження продовжували наростати розлади кровообігу і потенціювати розвиток дистрофічних змін гепатоцитів, які до 7-ї доби трансформуються в некрози. В окремих гепатоцитах на фоні деструктивних змін цитоплазми ядра мали ознаки каріопікнозу та каріолізісу, що свідчить про наявність дистрофічно-некротичних проявів [80].

Досліджуючи гістологічні препарати печінкової тканини 70 дорослих самців щурів Wistar із змодельованою ЧМТ Amiresmaili S. (2011) спостерігав запалення, набряк і апоптоз тканини печінки [81].

Вивчаючи жовчовидільну функцію печінки в умовах експериментальної політравми (нелінійні білі щурі-самці) встановлено, що в період гострої реакції на травму спочатку (через 2 години) значно зменшується, а далі (до 1 доби) розвивається поліхолія – збільшення жовчовиділення в 1,52 рази. Зниження жовчовиділення відповідає періоду шоку, який характеризується централізацією кровообігу і зниженням кровопостачання органів шлунково-кишкового тракту. Підвищення жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі через 1 добу після важкої травми пов'язане з підвищенням біліарної полярності гепатоцитів і розвантаженням печінки від ендотоксинів. Він накопичується внаслідок пошкодження тканин, мікроциркуляції, гіпоксії [82, 83].

За результатами проведеного ретроспективного когортного дослідження щодо визначення поширеності і потенційних факторів ризику підвищення рівня печінкових ферментів у пацієнтів після ЧМТ встановлено, що незалежно від демографічних показників, механізму пошкодження або ступеня травми,

печінкові тести (маркери цитолізу: аланін- і аспаратамінотрансферазна активність (АсАТ, АлАТ) були значно вищими у всіх пацієнтів [84]. АлАТ виробляється печінкою і підвищується за наявності пошкодження клітин печінки, загибелі клітин або запалення. АсАТ також продукується печінкою та підвищується при запаленні печінки та серцевому нападі. Оскільки рівні амінотрансфераз підвищуються в багатьох випадках запалення печінки, цей тест дає більш повну картину захворювання печінки [85].

Отже, маркери ураження печінки є постійними супутниками тяжкої ЧМТ і скелетної травми й можуть бути використані як прояв системного ураження за умов політравми.

1.3 Статеві відмінності індивідуальної реактивності та резистентності у патогенезі політравми

Аналіз опрацьованої літератури про статевий диморфізм у відповідь на травму виявив суперечливі повідомлення про значення статі у розвитку політравми. Отримані дані про результати експериментальних досліджень, підтверджують припущення про те, що стать відіграє значну роль у патогенезі після травми [86, 87]. Основним наслідком травматичного ушкодження є імуносупресія.

Результатами значної кількості клінічних та експериментальних робіт доведено гендерний диморфізм імунної та органної чутливості щодо наслідків для організму від шоку, травми та сепсису [88, 89]. Доведено, що клітинно-опосередковані імунні відповіді пригнічуються у чоловіків після травми, тоді як у жінок вони не змінюються або посилюються. Статеві гормони сприяють цій гендерно-специфічній імунній відповіді після порушення кровообігу. Зокрема, дослідження показують, що андрогени відповідають за імунодепресію після травми-крововиливу у чоловіків [88, 89]. Навпаки, жіночі статеві стероїди виявляють імунозахисні властивості після травми та значної втрати крові,

оскільки введення естрогену запобігає андроген-індукованій імунодепресії у кастрованих самців мишей [88, 90].

Проте, основні механізми цих імуномодулюючих ефектів статевих стероїдів після шоку залишаються невідомими [88, 91]. Хоча виснаження тестостерону, антагонізм рецепторів тестостерону або лікування естрогеном запобігає пригніченню імунних функцій після травми-крововиливу, відмінності у співвідношенні тестостерон-естрадіол є відповідальними за імунодисфункцію [91-93]. Крім того, рецептори статевих гормонів були виявлені на різних імунних клітинах, що свідчить про пряму дію цих гормонів на них. З іншого боку, непрямий вплив статевих гормонів, тобто модуляція серцево-судинних реакцій або ферментів, що синтезують андрогени та естрогени, може сприяти гендерно-специфічним імунним реакціям [86, 94, 95].

Останні дослідження показують, що статеві гормони, наприклад, дегідроепіандростерон, також модулюють функцію мононуклеарних клітин периферичної крові у пацієнтів після хірургічних втручань. Таким чином, імуномодулюючі властивості статевих гормонів і ферментів, що синтезують статеві стероїди після травми-крововиливу, передбачають нові терапевтичні стратегії для лікування імунодепресії у пацієнтів із травмою [86, 95, 96].

У літературі описані дослідження метою яких було визначення, чи спричиняє зменшення циркулюючих жіночих статевих гормонів шляхом оваріектомії пригнічення функції макрофагів після травми-крововиливу та підвищенню сприйнятливості до подальшого сепсису [97-99]. Результатами роботи, вони довели, що вивільнення інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 селезінкою та перитонеальними макрофагами у проєструсних мишей зберігається після травми-крововиливу, тоді як вивільнення інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 макрофагами у мишей з оваріектомією пригнічується приблизно на 50 %. Травма-крововилив призводить до збільшення вивільнення фактору некрозу пухлини-альфа клітинами Купфера у жінок після оваріектомії в плазмі крові у п'ять разів [97, 100, 101]. У проєструсних мишей за таких умов таких змін не відбувалося. Коли тварини з проєструсом і оваріектомованими тваринами

були піддані сепсису шляхом перев'язки сліпої кишки та пункції через 24 години після травми, кровотечі або фіктивної операції, миші з оваріектомією мали значно вищий рівень смертності, ніж миші з проеструсом [102, 103].

Отже, ці результати свідчать про те, що жіночі статеві гормони відіграють вирішальну роль у підтримці імунної відповіді після травми-крововиливу шляхом пригнічення вироблення фактора некрозу пухлини-альфа та запобігання підвищенню летальності від сепсису [104-106]. Жіночі статеві гормони можуть бути корисним допоміжним засобом у запобіганні спричиненої травмою імунодепресії та підвищеної сприйнятливості до розвитку сепсису [107-108].

Вважається, що тестостерон є причиною імунодепресії у чоловіків, тоді як естрадіол може бути відповідальним за посилення імунної відповіді у жінок, однак рівень статевих гормонів знижується з віком [109-110], що змінює перебіг політравми.

Результати деяких досліджень свідчать про те, що пригнічення імунних функцій спостерігаються у молодих чоловіків, після видалення яєчників і літніх жінок. Тоді як, імунні функції у проеструсних самок після травми-крововиливу зберігаються. Дослідження також показали, що відсоток самок, що перебувають у стані еструсу, які вижили після травми-крововиливу та індукції подальшого сепсису значно вищий, ніж у самців відповідного віку та самок, яким було видалено яєчники [101, 111]. Крім того, введення жіночого статевих гормону 17-бета-естрадіолу чоловікам і жінкам з оваріектомією після травми-крововиливу запобігає пригніченню імунної відповіді [112]. Таким чином, ці висновки свідчать про те, що статеві гормони відіграють значну роль у формуванні реакції організму-господаря після травми. Результати досліджень, вчених, свідчать про те, що статеві стероїди можуть синтезуватися імунною клітиною. Вони також вказують на те, що Т-клітини та макрофаги експресують рецептори для андрогенів та естрогенів. Оскільки ці клітини також є клітинами, які виробляють цитокіни, локальний синтез активних стероїдів у цих клітинах може стати значущим фактором у модулюванні їх продукції цитокінів [113].

У джерелах літератури є дані, що молоді самки проєструсних мишей демонструють посилену імунну відповідь після травми-крововиливу, на відміну від імунодепресії, яка спостерігається у самців того ж віку [109, 111]. Результати молодих самок показали підвищену продукцію інтерлейкіну-1 бета та пригнічену продукцію інтерлейкіну-6 після травми-крововиливу, у той час як старі самки мали незмінну продукцію цих інтерлейкінів та посилене вивільнення інтерлейкіну-10. Навпаки, вироблення інтерлейкіну-1 бета та інтерлейкіну-6 у молодих самців пригнічувалося, а вироблення інтерлейкіну-10 посилювалося після травми та кровотечі, тоді як у старих самців були підвищені рівні цих прозапальних цитокінів і знижені рівні протизапального цитокіну після травми-крововиливу [114].

Науковці, визначали, чи мають чоловічі та жіночі статеві стероїди різний вплив на вивільнення цитокінів Th1 і Th2 після травми-крововиливу [115-117]. Їхні дослідження показали, що андрогени відповідають за пригнічене вивільнення цитокінів Th1 спленоцитів у чоловіків після травми-крововиливу, а самки мишей зберігають свою здатність до вивільнення цитокінів Th1. Тим не менш, вплив чоловічих і жіночих статевих стероїдів на вивільнення цитокінів Th1 і Th2 після травми-крововиливу залишається невідомим [118]. Ці результати свідчать про те, що чоловічі та жіночі статеві стероїди по-різному впливають на вивільнення цитокінів Th1 і Th2 після травми-крововиливи, і їх слід додатково вивчати на предмет їх потенціалу модулювати функцію спленоцитів у постраждалих від травми [119, 120].

Підводячи підсумки проведеного огляду можна зазначити, що експериментальні дослідження показують значне пригнічення імунної функції у чоловіків і жінок після оварієктомії; тоді як імунна функція зберігається у проєструсних самок [121-123]. Крім того, результати низки досліджень показали, що виснаження чоловічих статевих гормонів шляхом кастрації або блокування взаємодії між чоловічими статевими стероїдами та їх рецепторами у чоловіків запобігає пригніченню імунної функції після травми-крововиливу. Проте, введення естрогену чоловікам і жінкам з оварієктомією запобігає пригніченню

імунної функції після травми-крововиливу [124]. Таким чином, ці експериментальні висновки свідчать про те, що жіночі статеві гормони (тобто естроген) чинять сприятливий вплив після травми-крововиливу, тоді як чоловічі статеві стероїди (тобто 5-альфа-дигідротестостерон, 5-альфа-ДГТ) пригнічують імунну функцію за таких умов [122, 125]. Такі відмінності в результатах травми-крововиливу у проєструсних самок і самців чітко свідчать про те, що переважаючі рівні статевих гормонів на момент травми відіграють вирішальну роль у формуванні реакції організму-господаря на травму-крововилив [120, 122].

Таким чином, щоб встановити роль статі в результатах лікування пацієнтів з травмами, необхідні додаткові заплановані дослідження, в яких рівень статевих гормонів повинен вимірюватися під час госпіталізації. Крім того, слід провести більше досліджень, як у клінічних, так і в експериментальних умовах, щоб визначити механізм, за допомогою якого статеві гормони покращують імунну функцію та функції органів після травми-крововиливу [91, 108, 122].

1.4 Основні напрямки системної корекції політравми

Лікування пацієнтів із політравмою є складним, довготривалим процесом, доволі часто є проблемою для бригади інтенсивної терапії. Множинні травми, патофізіологічні порушення та посттравматичні зміни біохімічних шляхів істотно підвищують летальність у цих пацієнтів.

У фізіологічних умовах організм людини має автономну антиоксидантну систему, яка представлена численними ферментами та біомолекулами, котрі здатні переривати окислювальну активність вільних радикалів. Одним із найефективніших антиоксидантів є супероксиддисмутази ферментні системи (СОД) [126]. Супероксиддисмутаза зв'язує активні форми кисню (АФО) з утворенням перекису водню; каталаза деструктує перекиси в ліпідні гідропероксидази; глутатіонпероксидаза редукує ліпідні гідропероксидази за рахунок окислення глутатіона; глутатіонредуктаза відновлює глутатіон шляхом

окислення НАДФН, котрий відновлюється через цитохромний ланцюг і систему природних антиоксидантів – альфа-токоферол, аскорбінова кислота, флавоноїди [127, 128]. Залежно від розташування, а також типу іонів металів, присутніх в активному центрі, було ідентифіковано три типи ферментів. Це СОД1 (CuZnSOD), ідентифікований у ядрі та цитозолі, СОД2 (MnSOD), ідентифікований у мітохондріальному матриксі, та СОД3 (EcSOD), локалізований поза клітинами. Антиоксидантна активність виражається в інгібуванні окислювальної активності супероксид-іону та його трансформації в молекули кисню та пероксиду водню [129].

Пацієнти з політравмою в критичному стані мають різко підвищену продукцію вільних радикалів і, як наслідок, зміни в біохімічних шляхах, що призводить до перекисного окислення ліпідів і порушення подвійного шару фосфоліпідної мембрани та клітинної цілісності [127]. У цьому стані запускається неконтрольована реакція на запалення та збільшується кількість інфекцій, що призводить до синдрому поліорганної дисфункції. Крім того, ускладнення, пов'язані з травмою під час операції, можуть значно знизити виживання пацієнтів. До тих патологічних станів, що суттєво впливають на клінічний прогноз пацієнтів, належать: ЧМТ, травма спинного мозку, травма грудної клітини, травма живота та травма кінцівок [127, 130, 131].

Вільні радикали, які утворюються при ЧМТ, є активними формами кисню та азоту. АФО включають супероксид-аніони (O_2^-), гідроксильний радикал (HO^\cdot), пероксил (RO_2^-), перекис водню (H_2O_2), хлористу кислоту ($HOCl$). Активні форми азоту представлені пероксинітридом ($ONOO^-$), діоксидом азоту (NO_2) або різними похідними оксиду азоту (NO) [132].

Вільні радикали є відповідальними за індукцію вторинних ушкоджень, що призводять до прогресуючого погіршення клінічного стану пацієнтів через мітохондріальну дисфункцію, яка відповідає за біосинтез пероксинітридного радикалу, порушення буферності Ca^{2+} , дисбаланс насоса Na^+/K^+ -АТФ і накопичення внутрішньоклітинного кальцію, а також ураження мікросудинної системи [133].

Підвищені концентрації вільних радикалів і зниження антиоксидантної здатності призводять до оксидативного стресу (ОС) [134]. ОС – це стан, спричинений дисбалансом між біохімічними процесами, що призводять до виробництва АФО, і тими, що відповідають за видалення АФО, відомими як ферментні та неферментативні антиоксидантні системи клітинного захисту. Надмірне виробництво АФО через ексайтотоксичність і виснаження ендогенної антиоксидантної системи викликає перекисне окислення клітинних і судинних структур, окислення білків і інгібування мітохондріального ланцюга транспорту електронів [135, 136], викликаючи окислювальне пошкодження клітин.

Основні дисбаланси між оксидантами та антиоксидантами пов'язані з тривалим перебуванням у стаціонарі, що значно сприяє підвищенню смертності та захворюваності пацієнтів у критичному стані. Зниження рівня ОС за допомогою антиоксидантних речовин значно корелює з кращим прогнозом і результатом у наших пацієнтів, включаючи покращення коагуляції, ліпідного, білкового та запального статусу. Для мінімізації ОС і відновлення нормального співвідношення оксидант/антиоксидант рекомендується введення ряду антиоксидантних речовин (вітамін С, вітамін Е, ресвератрол, N-ацетилцистеїн). Для більш чіткого з'ясування механізму дії антиоксидантів у важкохворих пацієнтів з політравмою необхідні подальші дослідження. Необхідно провести подальші дослідження, щоб встановити переваги протидії окислювальному стресу у пацієнтів із важкою травмою.

Патофізіологічний механізм політравми характеризується невідповідністю між надходженням і потребою в кисні, що призводить до гіпоксії тканин. Біль, тривога, втрата крові, зниження серцевого викиду, анемія, а також травми голови та життєво важливих органів можуть сприяти зниженню постачання киснем. Усунення основної причини тканинної гіпоксії є основним принципом її лікування [137]. Пацієнтам із важкими травмами часто вводять кисень, щоб запобігти гіпоксії та покращити доставку кисню. Цей рятівний маневр має безперечне значення для лікування та запобігання захворюваності, пов'язаній з

гіпоксією. Однак надмірне надходження кисню є звичайним явищем і часто призводить до гіпероксії.

Гіпоксія впливає на органи та системи організму, які втрачають детоксикаційні функції, активує катаболічні процеси, призводить до затримки продуктів цитолізу, що утворюються при загибелі клітин. Накопичення ендогенних токсичних речовин, обумовлене втратою фізіологічних функцій, що детоксикують захисні системи організму, призводить до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації [138].

За результатами експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що ендотоксикоз виникає при самих різних захворюваннях і не має специфічних ознак. Його основа – дисбаланс системи гомеостазу, в результаті якого у тяжких випадках формується синдром поліорганної недостатності [139-141]. Внаслідок отримання тяжкої травми в організмі постраждалого виникають виражені морфофункціональні порушення, знижується детоксикаційна функція гепатоцитів, це поглиблює перебіг травматичної хвороби [142, 143]. Надмірне накопичення ендотоксинів призводить до гострого та/або хронічного порушення гомеостазу, дисфункції усіх органів і систем організму.

Головною патофізіологічною ланкою при політравмі є швидкий розвиток шоку із ССРЗ. На сьогодні добре відомо, що політравма індукує запуск імунозапальної відповіді, активацію лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів і інших імунокомпетентних клітин, викликає ушкодження ендотелію, кожного життєво важливого органа.

Пошкодження тканин після травми викликає локальну та системну запальну відповідь, яка активує імунну систему та призводить до розвитку ССРЗ. Ця посттравматична реакція часто призводить до неконтрольованого вивільнення медіаторів запалення та надмірної активації імунної системи, що іноді призводить до синдрому поліорганної дисфункції. Паралельно розвивається стан імуносупресії. Контррегуляторне пригнічення різних клітинних і гуморальних імунних функцій було названо «синдромом компенсаторної протизапальної відповіді».

Початок імунної відповіді при отриманні травми починається у перші 6 годин [144]. Розвиток місцевої запальної реакції на початковому етапі зв'язаний зі секрецією тканинними макрофагами одного з основних прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин-альфа [145, 146].

Численними дослідженнями вітчизняних та зарубіжних науковців доведено, що визначення інтерлейкін-6 має високу прогностичну цінність щодо розвитку ускладнень і смертності після травми [147,148].

Досліджуючи динаміку про- і протизапальних цитокінів інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-10, інтерферону-гама, фактора некрозу пухлин-альфа та їх прогностичну цінність при пошкодженнях опорно-рухової системи, як компонента політравми та співвідношення між ними у пацієнтів у Тернопільській університетській лікарні встановлено, що у перші години після травми практично немає суттєвої різниці щодо продукції прозапальних і протизапальних цитокінів між пацієнтами із неускладненими переломами і політравмою. В післяопераційний період встановлено зміни у показниках цитокінового балансу: наростання рівня прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 2, фактора некрозу пухлин-альфа) при одночасному зниженні вмісту протизапального інтерлейкіну-10. Отже, одномоментна оцінка чотирьох цитокінів (інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-10, інтерферону-гама, фактора некрозу пухлин-альфа) в динаміці, є надійним діагностичним та прогностичним критеріями для оцінки перебігу травматичного процесу політравми [149].

Боротьба із синдромом ендогенної інтоксикації, що є типовим патологічним процесом та невід'ємним компонентом критичного стану при політравмі, залишається однією зі складних мультидисциплінарних проблем.

При політравмі значних змін зазнає система детоксикації. Порушення функції цієї системи призводить до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ), який супроводжує захворювання і ускладнення, пов'язані з підвищеним розпадом тканин, посиленням процесів катаболізму, недостатністю функції внутрішніх органів. Маркерами ендогенної інтоксикації вважають молекули

середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації, які є дешевими і швидкими у виконанні [150, 151]. В експериментальному дослідженні Підручної С.Р. (2017), проведеному на 72 нелінійних білих щурах віком 3, 6 та 24 місяців із моделюваною тяжкою травмою, встановлено зростання як вмісту МСМ, так і величини ЕП протягом всіх досліджуваних термінів експерименту. Отримані дані свідчать про посилення катаболічних процесів та порушення структури і функції клітинних мембран, що супроводжується наростанням.

Предиктором смертності у пацієнтів із політравмами є так звана «тріада смерті», що включає коагулопатію, гіпотермію та ацидоз.

Кожен компонент тріади смерті мав негативний вплив на виживання пацієнтів, і зв'язок між тріадою смерті та смертністю був чітким і підтвердженим [152].

Серед трьох компонентів тріади смерті було доведено, що метаболічний ацидоз пов'язаний зі збільшенням смертності, коагулопатія була пов'язана з 4-5-кратним збільшенням смертності після великої травми, а гіпотермія сприяє не тільки смертності, пов'язаної з травмою, а також потреби в рідині та тривалості операції. Крім того, гіпотермія також є значним фактором коагулопатії, незалежно від стану метаболічного ацидозу чи інфузії рідини [153].

Ацидоз є проявом метаболічного порушення у пацієнтів з політравмою, що виникає в основному в результаті продукції молочної та фосфорної кислот, продуктів анаеробного метаболізму, спричиненого органічною гіпоперфузією.

Ацидоз є критичним станом при травмах, що характеризується рівнем рН крові менше 7,35. Цей стан зазвичай ідентифікують і оцінюють за допомогою всебічного аналізу вимірювань газів артеріальної або венозної крові. У пацієнтів з травмами ацидоз зазвичай проявляється як лактоацидоз, прямий наслідок тканинної гіпоксії, яка сама по собі є результатом гіповолемії або неадекватної тканинної перфузії. Інші супутні умови, такі як гіпотермія та коагулопатія, часто посилюють тяжкість і вплив ацидозу у пацієнтів. Переохолодження може порушувати обмінні процеси, ще більше посилюючи кислотно-лужний дисбаланс організму. Подібним чином коагулопатія також може сприяти

ускладненню та тяжкості ацидозу. Цей взаємозв'язок між ацидозом, гіпотермією та коагулопатією у пацієнтів із травмами створює складний клінічний сценарій, що вимагає ретельного та швидкого лікування для пом'якшення їх спільного шкідливого впливу на результати пацієнтів [154].

Наявність ацидозу, особливо важкого ацидозу ($\text{pH} < 7,0$), значною мірою пов'язана зі збільшенням рівня смертності у пацієнтів з травмами. Дослідження показало, що пацієнти з pH менше 7,0 мали в 3 рази вищий рівень смертності порівняно з тими, хто мав pH 7,0 або вище. Однак це дослідження також показало, що не існує конкретного порогу pH , нижче якого смертність становила 100 %, що вказує на те, що навіть важкий ацидоз можна вилікувати в деяких випадках [155, 156].

Лікування ацидозу у пацієнтів із травмами має бути зосереджено на виправленні основної причини ацидозу, якою зазвичай є крововилив або дисфункція органів через погану перфузію. Методи корекції ацидозу включають агресивну рідинну реанімацію, переливання крові та вазоактивні препарати. Ці методи покращують тканинну перфузію та оксигенацію кінцевих органів, що дозволяє коригувати ацидоз. Можуть бути застосовані тимчасові заходи, такі як введення бікарбонату натрію, але ацидоз зберігається, якщо не усунути основну причину. У цих випадках дуже важливо продовжувати моніторинг і лікування інших аспектів летальної тріади, оскільки ацидоз може загострити коагулопатії та кровотечі. Інше дослідження виявило асоційоване збільшення смертності у пацієнтів із травмами з pH 7,2 або нижче, що свідчить про те, що підтримка pH пацієнта вище 7,2 може бути відповідною метою лікування [153, 156].

Індукована травмою коагулопатія зустрічається у 25-35 % госпіталізованих пацієнтів із тяжкою травмою та пов'язана з підвищеною частотою кровотеч, переливанням крові, поліорганною недостатністю [157]. Її основною ознакою є зниження міцності згустку або відсутність утворення згустку. Це виникає внаслідок ендотеліальної дисфункції, дисфункції тромбоцитів, гіпофібриногенемії або дисфібриногенемії та гіперфібринолізу та посилюється ацидозом, гіпотермією, гемодилуцією та споживанням факторів,

пов'язаних із масивною крововтратою та великими об'ємами реанімації рідини [158, 159].

Аномалії згортання крові у пацієнтів з політравмою проявляються у 2 формах: гостра коагулопатія після травми і коагулопатія, пов'язана з реанімацією. Було встановлено, що травматична коагулопатія пов'язана з триваючим крововиливом і реанімаційними заходами (внутрішньовенне введення рідин і масивне переливання крові); однак у деяких пацієнтів із травмами може бути встановлена коагулопатія. Ця гостра коагулопатія травматологічного шоку пов'язана з у чотири рази більшою ймовірністю смерті, гострого ураження нирок, поліорганної недостатності та більш тривалого інтенсивного перебування та перебування в лікарні [160].

На відміну від інших патологій, молекулярний механізм, що лежить в основі патофізіології набутої коагулопатії, ще недостатньо вивчений. Проте відомі дослідження показали, що такі чинники як зменшення рН, накопичення у крові лактату та ін. є значно більш скомпрометованими у пацієнтів із коагулопатією, що виникла на тлі травми [161].

Краще розуміння індукованої травмою коагулопатії у поєднанні з прогресом у тестуванні коагуляції в місці надання медичної допомоги та доступністю факторів згортання крові та концентратів фібриногену дозволяє клініцисту використовувати більш цілеспрямований підхід до масивного переливання крові, на відміну від традиційних підходів із фіксованим співвідношенням [162].

Таким чином, ключовим напрямком корекції системних порушень за умов тяжкої травми є боротьба з ОС, спричиненим гіпоксією внутрішніх органів, активацією поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів з утворенням АФО, який ініціює каскад подальших патологічних реакцій, що виявляють порушенням проникності клітинних мембран, їх деструкцією і втратою мембранозалежних функцій, ацидозом, накопиченням ендотоксинів та коагулопатією.

Резюме

1. Поєднана КСТ є актуальною проблемою, що зумовлено зростанням частоти аварій на транспортів, виробництві та побуті. Суттєвий внесок у збільшення числа осіб з поєднаною трамвою здійснюють війни, локальні збройні конфлікти та терористичні атаки, під час яких використання сучасних засобів ураження сприяє ураженню декілької анатомічних ділянок тіла людини.

2. КСТ на тлі поєднаних ушкоджень характеризується особливо тяжким перебігом і високою летальністю, що зумовлено не тільки первинним пошкодженням анатомічних структур, але вторинним ураженням тканин мозку з порушенням процесів нейорогормональної регуляції та полісистемним ураженням внутрішніх органів, що замикає низку «хибних» патологічних кіл, формуючи синдром взаємного обтяження, що призводить до розвитку поліорганної недостатності та підвищеної летальності.

3. Переконаливо доведено, що пусковим моментом формування синдрому поліорганної недостатності, який стає основною причиною смертності в період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби є розвиток ОС, чому сприяє гіпоксія, активізація поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів з надмірним утворенням АФО.

4. Гендерні механізми перебігу тяжкої травми досконало не вивчені. Існують суперечливі дані щодо перебігу ЧМТ та інших травматичних уражень у чоловіків та жінок. Наявні поодинокі експериментальні дослідження схиляють до думки, що жіночі статеві гормони вводіють більшим захисним ефектом за умов травми та інших екстремальних чинників, ніж чоловічі. Однак їх вплив на прояви ОС за умов КСТ та формування поліорганної дисфункції на метаболічному, функціональному та структурному рівні практично не вивчено, що спонукало до проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Формування експериментальних груп

Для експериментів з віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України випадковим методом було відібрано 156 статевозрілих щурів лінії Вістар масою 200-220 г, з них – 78 щурів-самиць та 78 щурів-самців.

Усі експерименти виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач лабораторії – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук І. Андрійчук) (свідоцтво про технічну компетентність № 128/23, видане 28.12.2023 р., чинне до 27.12.2028 р.) зранку (з 9 до 11 год) у спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Усі етапи експериментів, у яких наносили травми проведені з дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006), а також висновку комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (№ 78 від 18 серпня 2024 року). Усі експериментаи з нанесення травм виконували під тіопентало-натрієвим наркозом ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Щурів кожної статі поділили на три групи: контрольну та дві дослідних (табл. 2.1):

- контрольна група – тварини, яких тільки вводили в наркоз;
- перша дослідна група – тварини, яким моделювали КСТ і досліджували через 1, 3, 7, 14 та 28 добу посттравматичного періоду;

– друга дослідна група – тварини, яким моделювали КСТ, протягом перших шести діб з метою корекції застосовували 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат і досліджували через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду.

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин за дослідними групами

Група тварин		Термін обстеження				
		1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Контрольна група	Самиці	6/0				
	Самці	6/0				
Дослідна група 1	Самиці	9/2	9/2	9/2	9/3	9/2
Краніоскелетна травма	Самці	9/1	9/2	9/1	9/2	9/2
Дослідна група 2 Краніоскелетна травма + 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат 6 діб	Самиці	–	–	9/2	9/1	9/3
	Самці	–	–	9/2	9/2	9/2
Примітка. У чисельнику – загальна кількість тварин у групах; у знаменнику – кількість тварин, які загинули до закінчення експерименту.						

КСТ щурам дослідних груп моделювали шляхом послідовного дозованого удару по черепу в точці на 5 мм допереду від міжвусної лінії з енергією 0,38 Дж та закритий перелом стегнової кістки зліва шляхом нанесення дозованого механічного удару по стегну ударним пристроєм із клиноподібною насадкою з енергією 0,64 Дж [163]. У другій дослідній групі моделювали КСТ і з першого дня протягом 6 діб посттравматичного періоду внутрішньоочеревинно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у дозі 100 мг/кг (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна) [164]. Контрольних щурів різної статі тільки вводили в тіопенталонатрієвий наркоз і виводили з експерименту через 7 діб.

Через 1, 3, 7, 14 та 28 діб після моделювання КСТ щурів дослідної групи 1 в умовах тіопенталонатрієвого наркозу виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця.

Попередньо в шести щурів визначали функціональний стан печінки шляхом катетеризації загальної жовчної протоки і забору жовчі протягом 1 год [165]. Після забору жовчі щурів виводили з експерименту методом тотального кровопускання із серця. Для досліджень брали жовч, сироватку крові та печінку, з якої готували 10 % гомогенат. Для отримання гомогенатів нирку спершу розділяли на льодовому столику на функціональні шари механічним методом під візуальним контролем. Гомогенізацію тканин печінки здійснювали з використанням гомогенізатора «Silent Crasher S» (Німеччина) у наважках масою 500 мг в 5,0 мл 0,05 М тріс-НСІ буферу (рН 7,4). Щурів дослідної групи 2 виводили з експерименту через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду та проводили аналогічні обстеження.

2.2 Методики експериментальних досліджень

Визначення показників активності процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Оцінку ПОЛ проводили за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) та речовин, що вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів ПОЛ) в 10 % екстракті гомогенату печінки [166].

Вміст ДК визначали за методикою, описаною в роботі [167]. Суть методики полягає в екстрагуванні гептано-ізопропіловою сумішшю ДК, які дають максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм. Отриманий результат виражали в умовних одиницях на міліграм тканини печінки (ум. од. · мг⁻¹).

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ визначали за методикою, описаною в роботі [167], що ґрунтується на здатності вторинних продуктів ПОЛ, зокрема малонового діальдегіду, при взаємодії з ТБК у кислому середовищі утворювати забарвлений комплекс, оптичну щільність якого реєструють при довжині хвилі

532 нм. Отриманий результат виражали у мікромолях на кілограм маси (мкмоль·кг⁻¹).

Визначення показників антиоксидантного захисту. Для оцінки антиоксидантного захисту в 10 % екстракті гомогенату печінки визначали СОД- та каталазу активність, вміст відновленого глутатіону (ВГ), глутатіонпероксидазну та глутатіонпероксидазну активність (відповідно ГП- та ГР-активність).

Зміст методу визначення СОД-активності застосований на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум.од. активності [167]. СОД-активність виражали в умовних одиницях на кілограм (ум.од.·мг⁻¹).

Каталазну активність визначали за методикою описаною в роботі [167]. Методика визначення каталази полягає у здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна каталазній активності в досліджуваному субстраті. Результат виражали в мілікаталах на кілограм (мкат·кг⁻¹).

На основі цих даних розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ = каталазна активність / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ) [168], що відображає баланс між антиоксидантними і прооксидантними чинниками.

Для оцінки вмісту ВГ у печінці та нирках використовували реактив Елмана [167]. Методика заснована на здатності взаємодіяти 5,5'-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) із SH-групами досліджуваного субстрату. За цих умов виникає тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп. Концентрацію ВГ виражали в мілімолях на кілограм (відповідно, мкмоль·кг⁻¹).

ГП-активність у гомогенаті печінки та нирок визначали за швидкістю окиснення ВГ, ГР-активність – за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH, як описано [167] і виражали у мілімолях за хвилину на кілограм маси (ммоль·хв⁻¹·кг⁻¹).

Визначення маркерів цитолізу. Активність цитолітичних процесів проводили на основі визначення в сироватці крові АлАТ- і АсАТ-активності із застосуванням уніфікованого методу для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Показник розраховували в одиницях на літр (Од·л⁻¹).

Оцінка імунних реакцій. З метою оцінки імунних реакцій в сироватці крові визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю – 6000 [169].

Оцінка жовчоутворювальної функції печінки. В отриманій порції жовчі за методикою, описаною в роботі [166], визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу. Вміст сумарних жовчних кислот і холестеролу виражали у грамах на літр (г·л⁻¹). Для оцінки літогенних властивостей жовчі розраховували холато-холестероловий коефіцієнт:

$$\text{Холато-холестероловий коефіцієнт} = \frac{\text{Сумарні жовчні кислоти}}{\text{Холестерол}}.$$

У жовчі визначали також концентрації загального і кон'югованого білірубину із застосуванням уніфікованого методу для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Показники розраховували в мікромолях на літр (мкмоль·л⁻¹). Додатково розраховували ступінь кон'югації білірубину:

$$\text{Ступінь кон'югації білірубину} = \frac{\text{Кон'югований білірубін}}{\text{Загальний білірубін}} \times 100 \text{ \%}.$$

Оцінка жовчовидільної функції. Жовчовидільну функцію печінки визначали на основі об'єму порції жовчі, які забирали протягом 1 год [166]. Отриманий об'єм жовчі розраховували за годину і на кілограм маси тварини – мл·год⁻¹·кг⁻¹. На основі цих даних проводили розрахунок швидкості екскреції сумарних жовчних кислот, холестеролу, які виражали в мг·год⁻¹·кг⁻¹ та загального і кон'югованого білірубину, які виражали в мкмоль·год⁻¹·кг⁻¹.

Статистичні методи. Для обробки цифрових даних використовували програмний пакет STATISTICA 10.0 («StatSoft Inc.», США), серійний номер диска BXXR303F737429FA-8. Розраховували медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ). З метою нівелювання різної величини досліджуваних показників у контрольних групах щурів-самиць і щурів-самців розраховували відношення індивідуальних величин показника 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 кожного показника щурів різної статі з КСТ, яким проводили корекцію 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, до середньої величини групи травмованих щурів аналогічної статі без корекції.

Оцінку вірогідності відмінностей проводили з використанням критерію Стьюдента у випадку нормального розподілу порівнюваних статистичних сукупностей та непараметричного критерію Манна-Уїтні при відсутності нормального розподілу. Відмінності вважали істинним при вірогідності нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В ПЕЧІНЦІ, ПРОЯВИ СИНДРОМУ ЦИТОЛІЗУ ТА ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПРИДИНУ СУКЦИНАТОМ

3.1 Порухення процесів ліпідної пероксидації в печінці

Дослідження показали, що під впливом КСТ у щурів-самиць вміст в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ порівняно з контролем зростав (табл. 3.1). Вже через 1 добу посттравматичного періоду показник підвищувався на 47,9 % ($p < 0,05$). До 7 доби показник досягав максимальної величини й у 2,38 раза перевищив рівень контролю ($p < 0,05$), а також був на 61,3 % більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$) та на 8,6 % – порівняно з результатом 3 доби ($p_3 < 0,05$). У подальшому через 14 діб експерименту показник знижувався і ставав на 15,4 % меншим, ніж через 7 діб ($p_7 < 0,05$) та на 8,2 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p_3 < 0,05$). Попри це показник продовжував залишатися суттєво більшим, ніж через 1 добу експерименту (на 36,4 %, $p_1 < 0,05$) та порівняно з контролем (у 2,02 раза, $p < 0,05$). Через 28 діб експерименту показник продовжував знижуватися і ставав на 32,2 % меншим, ніж через 14 діб спостереження ($p_{14} < 0,05$) та порівняно з усіма попередніми термінами експерименту ($p_1 < 0,05$, $p_3 < 0,05$, $p_7 < 0,05$). Незважаючи на це, показник через 28 не досягав рівня контролю й залишався істотно більшим (на 36,8 %, $p < 0,05$).

У щурів-самців динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці під впливом КСТ була подібною. Показник через 1 добу експерименту порівняно з контролем зростав на 49,7 % ($p_1 < 0,05$), через 3 доби – у 2,40 раза ($p_3 < 0,05$). В цей термін показник перевищував результат 1 доби експерименту на 60,4 % ($p_1 < 0,05$). Через 7 діб посттравматичного періоду показник досягав максимальної величини й у 2,57 раза ставав більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$), на 71,7 %

порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$), та на 7,0 % порівняно з результатом 3 доби ($p_3 < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Вплив статі на вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ (мкмоль·кг⁻¹) в динаміці поєднаної КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
2,34 (2,08; 2,48)	3,46* (3,44; 3,50)	5,14* (4,83; 5,21) $p_1 < 0,05$	5,58* (5,35; 5,91) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	4,72* (4,66; 4,82) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$	3,20* (3,15; 3,38) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
3,26 (3,24; 3,39)	4,88* (4,83; 4,97)	7,83* (7,57; 8,11) $p_1 < 0,05$	8,38* (8,26; 8,52) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	5,84* (5,24; 5,94) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$	4,98* (4,88; 5,16) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 3: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$); p – вірогідність відмінностей між групами самиць і самців; p_1 – вірогідність відмінностей стосовно 1 доби експерименту; p_3 – вірогідність відмінностей стосовно 3 доби експерименту; p_7 – вірогідність відмінностей стосовно 7 доби експерименту; p_{14} – вірогідність відмінностей стосовно 14 доби експерименту.					

Через 14 діб експерименту показник у групі щурів-самців починав знижуватися. В цей термін показник ставав меншим порівняно з результатом 7 доби на 30,3 % ($p_7 < 0,05$), порівняно з результатом 3 доби – на 25,4 % ($p_3 < 0,05$), проте залишався істотно більшим, ніж у контролі (на 42,4 %, $p < 0,05$) та порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 19,7 %, $p_1 < 0,05$). Через 28 діб експерименту показник продовжував знижуватися й досягав рівня 1 доби ($p_1 > 0,05$). В цей термін показник виявився статистично вірогідно меншим, ніж

через 3 доби – на 36,4 % ($p_3 < 0,05$), через 7 діб – на 40,6 % ($p_7 < 0,05$) та 14 діб – на 14,7 % ($p_{14} < 0,05$).

Порівняння дослідних груп щурів різної статі показало, що у всі терміни посттравматичного періоду після моделювання КСТ вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці виявився статистично вірогідно більшим у щурів-самців, ніж щурів-самиць: через 1 добу – на 41,0 % ($p_1 < 0,05$), через 3 доби – на 52,3 % ($p_3 < 0,05$), через 7 діб – на 50,2 % ($p_7 < 0,05$), через 14 діб – на 23,7 % ($p_{14} < 0,05$), через 28 діб – на 55,6 % ($p_{28} < 0,05$).

Враховуючи, що у контролі у щурів-самців вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ був статистично вірогідно більшим, ніж у щурів самиць (на 39,3 %, $p < 0,05$), для незалежного від вихідного рівня порівняння впливу КСТ була проаналізована динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 3.1).

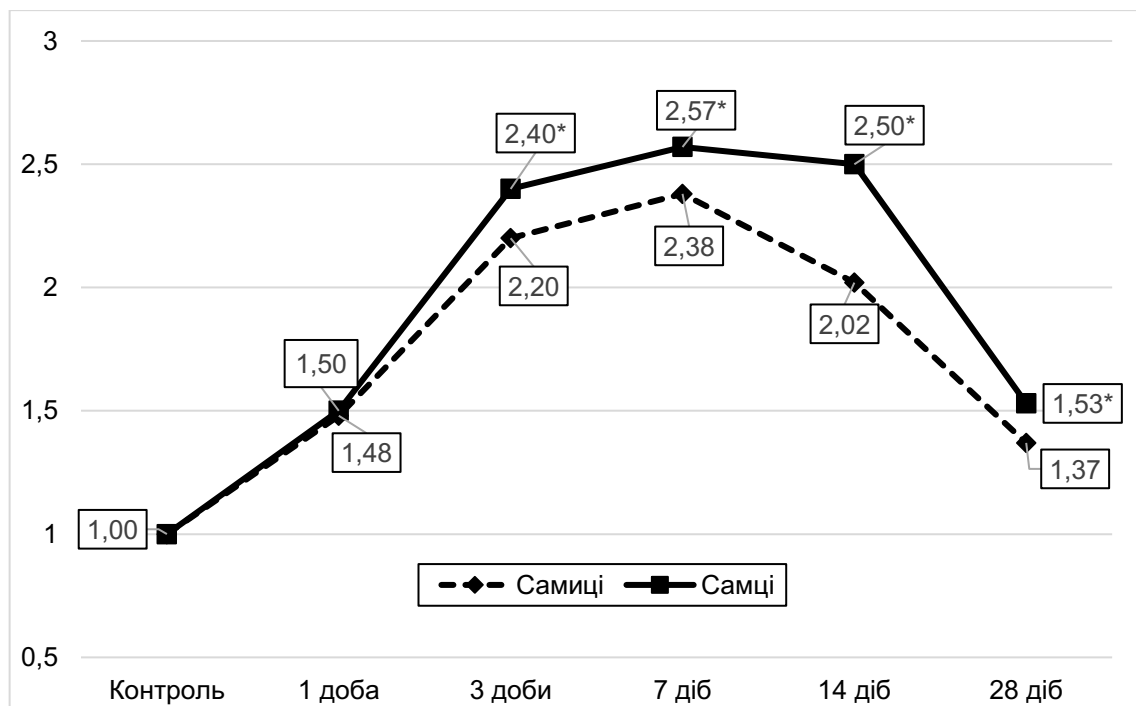


Рисунок 3.1 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Примітка. Тут і на рис. 3.1, 3.3, 3.7, 3.10, 3.13, 3.16, 3.19, 3.22, 3.25, 3.28, 3.31 * – відмінності між дослідними групами щурів-самиць і щурів-самців статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Дослідження показали, що через 1 добу посттравматичного періоду ступінь зростання вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у щурів різної статі був практично однаковим ($p > 0,05$). Проте в усі наступні терміни експерименту у щурів-самців показник виявився статистично вірогідно більшим: через 3 доби – на 9,1 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 8,0 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 23,8 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 11,7 % ($p < 0,05$).

Під впливом семиденного застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць (рис. 3.2) відмічали статистично вірогідне зниження вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ через 7 і 14 діб посттравматичного періоду (відповідно на 14,0 та 10,6 %, $p < 0,05$). Через 28 діб теж відмічали зменшення величини досліджуваного показника (на 9,4 %), проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$).

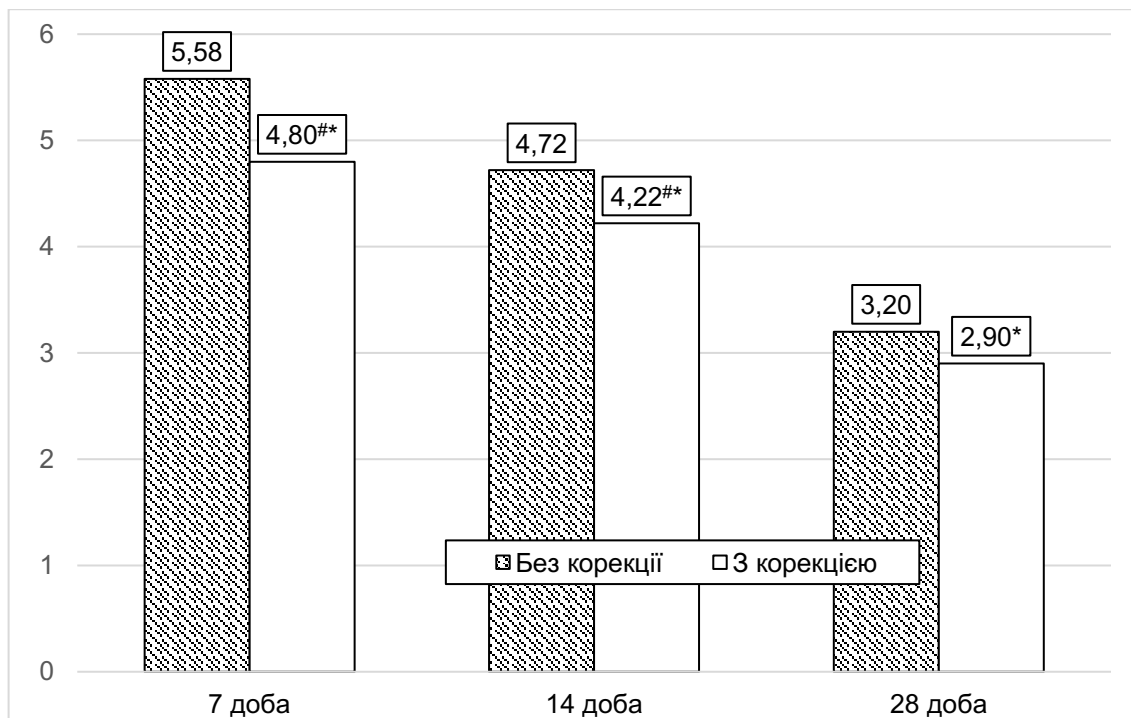


Рисунок 3.2 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ у щурів-самиць (мкмоль·кг⁻¹) після моделювання КСТ

Примітка. Тут і на рис. 3.2, 3.3, 3.5, 3.6, 3.8, 3.9, 3.11, 3.12, 3.14, 3.15, 3.17, 3.18, 3.20, 3.21, 3.23, 3.24, 3.26, 3.27, 3.29, 3.30, 3.32, 3.33: [#] – відмінності порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідні ($p < 0,05$); ^{*} – відмінності порівняно зі щурами контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Під впливом корекції вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у щурів-самиць через 7, 14 та 28 діб експерименту продовжував залишатися суттєво більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

У щурів-самців з КСТ застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (рис. 3.3) теж викликало суттєве зменшення вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці. Важливо відмітити, що під впливом препарату показник знижувався у всі терміни посттравматичного періоду: через 7 діб – на 42,0 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 19,9 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 33,3 % ($p < 0,05$), причому через 28 діб показник наближався до рівня контролю ($p > 0,05$).

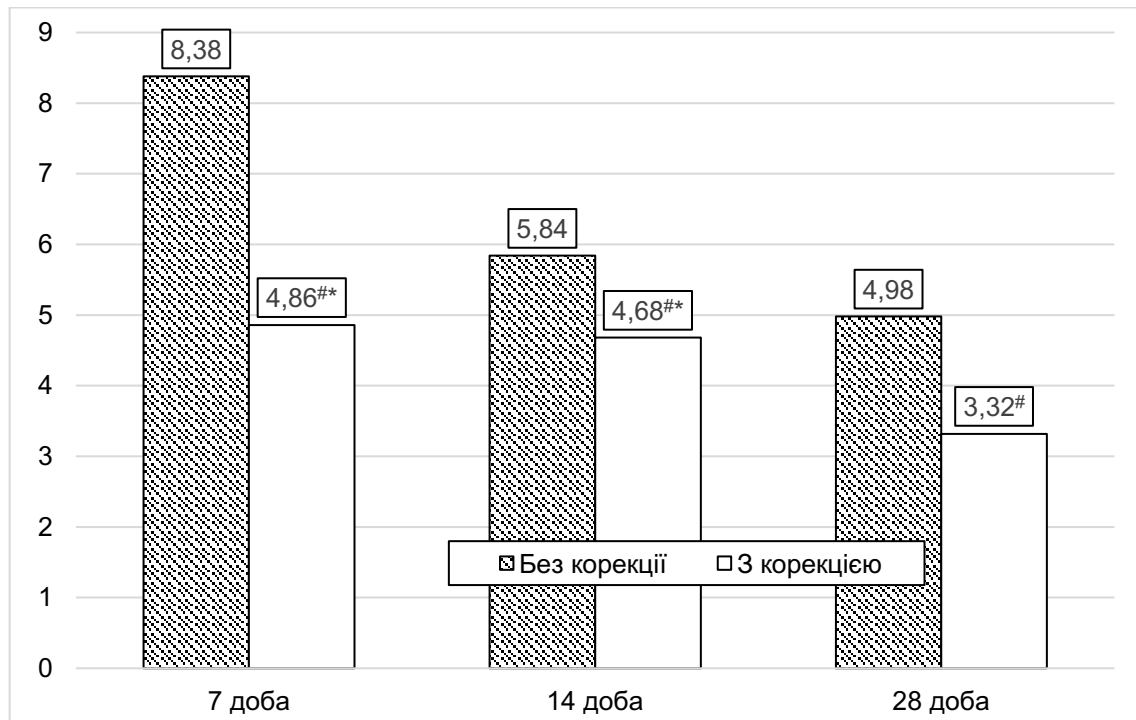


Рисунок 3.3 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ у щурів-самців (г·л⁻¹) після моделювання КСТ

Незалежна порівняльна оцінка ефективності препарату у травмованих щурів різної статі показала (табл. 3.2), що середнє відношення індивідуальних величин вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої

величини травмованих щурів без корекції виявилось статистично вірогідно меншим у групі щурів-самців, ніж у щурів-самиць, Результат виявився статистично вірогідним через 7 та 28 діб експерименту (відповідно на 32,6 та 26,4 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у 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 квантилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	0,86 (0,84; 0,88)	0,89 (0,88; 0,91)	0,91 (0,82;1,01)
Самці	0,58 (0,52; 0,60)	0,80 (0,75; 0,88)	0,67 (0,49; 0,80)
p	<0,05	>0,05	<0,05

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі відмічають статистично значуще зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці вже з першої доби посттравматичного періоду. Показник наростає до 7 доби експерименту і знижується до 28 доби, не досягаючи рівня контролю. В усі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ суттєво більший, ніж у щурів-самиць. Так само у щурів-самців, починаючи з 3 доби експерименту, статистично вірогідно більше середнє відношення індивідуальних величин вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи, порівняно зі щурами-самицями.

Застосування протягом семи діб посттравматичного періоду 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі через 7, 14 і 28 діб експерименту призводить до статистично вірогідного зниження вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ порівняно з травмованими щурами без корекції.

Виключення становить 28 доба експерименту. В цей термін у щурів-самиць показник між групами порівняння суттєво не відрізняється.

Порівняння ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у травмованих щурі різної статі свідчить про більший ступінь зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ стосовно контролю під впливом корекції у щурів-самців, порівняно зі щурами-самицями, що статистично вірогідно через 7 і 28 діб експерименту.

Вміст ДК в печінці у щурів різної статі під впливом КСТ (табл. 3.3) порівняно з контролем теж зростає.

Таблиця 3.3 – Вплив статі на вміст у печінці ДК ($\text{мкмоль}\cdot\text{кг}^{-1}$) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
1,83 (1,80; 1,90)	2,12* (1,95; 2,46)	2,44* (2,15; 2,60) $p_1 > 0,05$	3,47* (3,38; 3,53) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	3,11* (3,08; 3,22) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$	2,42* (2,31; 2,50) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
1,93 (1,85; 1,98)	2,46* (2,37; 2,57)	3,12* (2,97; 3,43) $p_1 < 0,05$	3,81* (3,78; 4,02) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	4,00* (3,93; 4,20) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	2,82* (2,76; 3,02) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p > 0,05$	$p > 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

У щурів-самиць показник через 1 добу посттравматичного періоду підвищувався на 15,8 % ($p_1 < 0,05$), через 3 доби – на 33,3 % ($p_3 < 0,05$). Через 7 діб показник досягав максимальної величини, що виявилось статистично вірогідно більшим, порівняно з контролем (на 89,6 %, $p < 0,05$) та результатом 1 і 3 діб

експерименту (відповідно на 63,7 та 42,2 %; $p_1 < 0,05$, $p_3 < 0,05$). Починаючи з 14 доби вміст ДК у печінці у щурів-самиць з КСТ знижувався. В цей термін показник ставав на 10,3 % меншим, ніж через 7 діб експерименту ($p_7 < 0,05$), проте залишався статистично вірогідно більшим, порівняно з результатом 1 і 3 діб (відповідно на 46,7 та 27,4 %; $p_1 < 0,05$, $p_3 < 0,05$) та контрольної групи (на 69,9 %, $p < 0,05$). Через 28 діб посттравматичного періоду показник продовжував знижуватися й досягав рівня 1 і 3 діб ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). В цей термін показник був статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 7 та 14 діб експерименту (відповідно на 30,2 та 22,2 %; $p_7 < 0,05$, $p_{14} < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й залишався на 32,2 % більшим ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин вмісту ДК у печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи показав (рис. 3.4), що через 1 і 7 діб посттравматичного періоду показник між групами травмованих щурів різної статі суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$). Проте, починаючи через 3, 14 і 28 діб у групі щурів-самців показник виявився істотно більшим (відповідно на 21,8, 21,8 та 10,6 %, $p < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату протягом перших семи діб експерименту показало, що у щурів-самиць з КСТ (рис. 3.5) у наступні точки виміру (7, 14 та 28 доби) вміст ДК порівняно з аналогічною групою без корекції ставав статистично вірогідно меншим: через 7 діб – на 10,1 % ($p < 0,05$), через 14 діб – 16,1 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 15,3 % ($p < 0,05$). В ці терміни показник не досягав рівня контролю й залишався суттєво більшим ($p < 0,05$).

У травмованих щурів-самців застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно з аналогічною групою без корекції теж супроводжувалося статистично значущим зменшенням вмісту ДК у печінці: через 7 діб – на 18,7 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 28,0 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 25,5 % ($p < 0,05$). Слід зауважити, що через 28 діб експерименту під впливом препарату у щурів-самців показник досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$) (рис. 3.6).

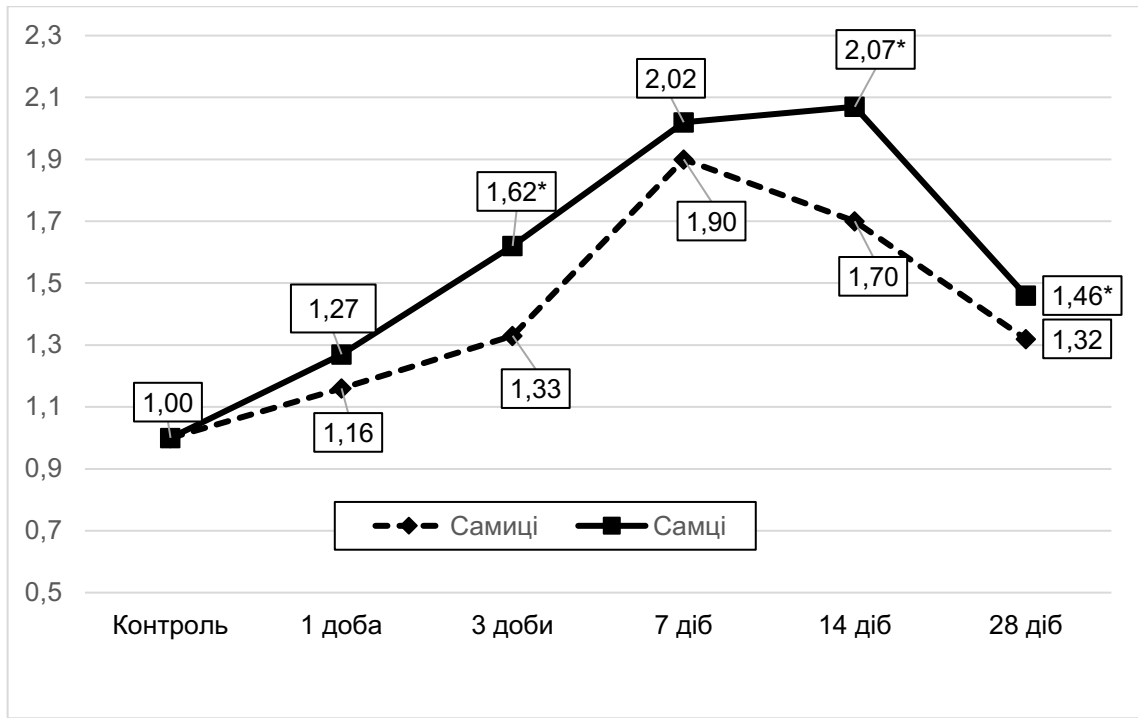


Рисунок 3.4 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ДК у печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

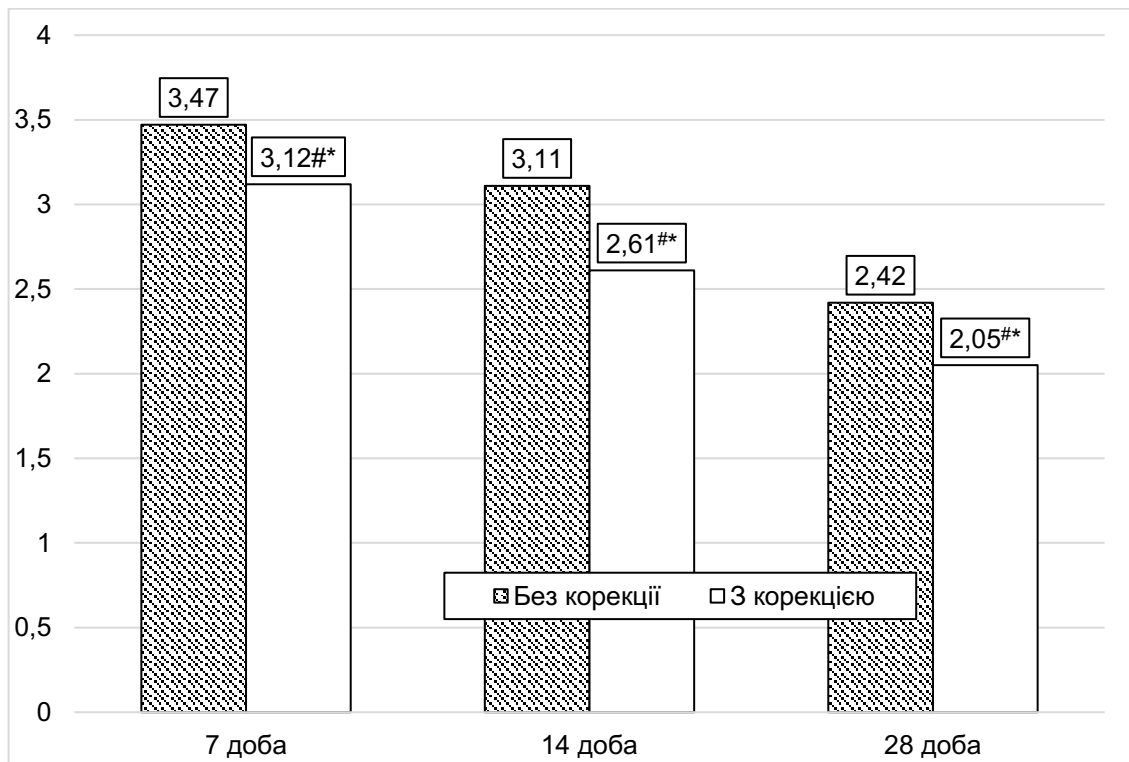


Рисунок 3.5 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту в печінці ДК у щурів-самиць (мкмоль·кг⁻¹) після моделювання КСТ

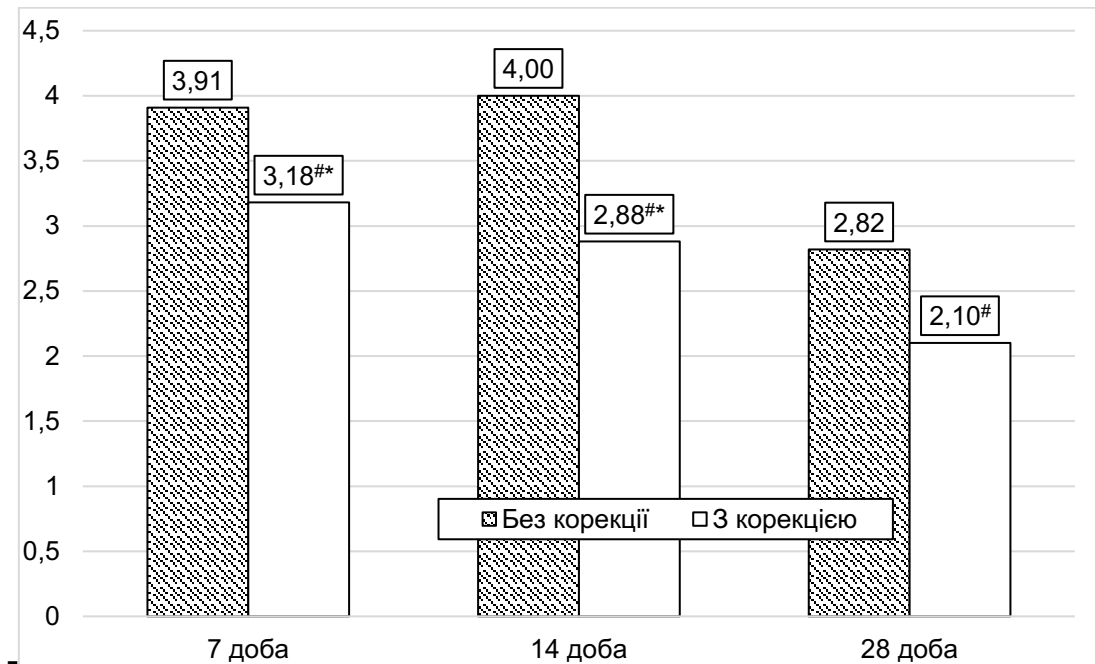


Рисунок 3.6 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту в печінці ДК у щурів-самців (г·л⁻¹) після моделювання КСТ

З метою незалежної оцінки ефективності препарату у щурів різної статі з КСТ була проаналізована динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ДК у щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції (табл. 3.4).

Дослідження показали, що у щурів-самців у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду (7, 14 та 28 доба) показник виявився статистично вірогідно меншим, ніж у щурів самок: відповідно на 10,0, 14,3 та 12,9 % ($p < 0,05$).

Таким чином вміст ДК у печінці щурів різної статі під впливом КСТ суттєво зростає вже з 1 доби експерименту, досягає максимуму через 7 діб і до 28 доби знижується, проте не доходить до рівня контролю й залишається статистично вірогідно більшим. Починаючи з 3 доби експерименту, показник у щурів-самців суттєво більший, ніж у щурів-самиць. Так само у щурів-самців через 3, 14 та 28 діб посттравматичного періоду істотно більше й середне

відношення індивідуальних величин вмісту ДК у печінці під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи.

Таблиця 3.4 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ДК у 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 кватилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	0,90 (0,87; 0,90)	0,84 (0,82; 0,93)	0,85 (0,83; 0,90)
Самці	0,81 (0,78; 0,82)	0,72 (0,68; 0,74)	0,74 (0,70; 0,78)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі з КСТ порівняно з аналогічними групами без корекції супроводжується статистично значущим зниженням вмісту ДК у печінці. До 28 доби експерименту у щурів-самців під впливом корекції показник досягає рівня контрольної групи.

3.2 Динаміка показників ензимної ланки антиоксидантного захисту печінки

Дослідження показали, що СОД-активність у печінці щурів-самиць під впливом КСТ порівняно з контролем змінювалася хвилеподібно (табл. 3.5). Через 1 добу експерименту показник підвищувався – на 16,0 % ($p < 0,05$) У подальшому відмічали істотне зниження величини досліджуваного показника, який порівняно з контролем ставав на 24,9 % меншим ($p < 0,05$), а також був меншим порівняно з результатом 1 доби спостереження (на 35,2 %, $p_1 < 0,05$). Через 7 і 14 діб експерименту показник залишався на попередньому рівні ($p_3 > 0,05$; $p_7 > 0,05$). Через 28 діб показник починав зростати і ставав статистично

вірогідно більшим порівняно з результатом 3, 7 та 14 діб експерименту (відповідно на 19,8 %, $p_3 < 0,05$; на 33,4 %, $p_7 < 0,05$ та на 24,9 %, $p_{14} < 0,05$). Водночас показник не досягав рівня контрольної групи і залишався на 9,9 % меншим ($p < 0,05$).

Таблиця 3.5 – Вплив статі на СОД-активність у печінці (ум.од.·мг⁻¹) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
3,62 (3,42; 3,85)	4,20* (4,03; 4,37)	2,72* (2,50; 2,93) $p_1 < 0,05$	2,45* (2,38; 2,50) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,61* (2,48; 2,78) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 > 0,05$	3,26* (3,18; 3,34) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
2,72 (2,63; 3,12)	2,00* (1,85; 2,12)	1,77* (1,48; 1,92) $p_1 > 0,05$	1,57* (1,49; 1,72) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,98* (1,81; 2,01) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	2,06* (2,00; 2,12) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} > 0,05$
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

У щурів-самців СОД-активність у печінці під впливом КСТ починала зменшуватися вже через 1 добу експерименту (на 26,5 %, $p < 0,05$) і залишалася на такому ж рівні до 3 доби посттравматичного періоду ($p_1 > 0,05$). Через 7 діб відмічали максимальне зниження величини досліджуваного показника. В цей термін показник ставав на 42,3 % меншим порівняно з контролем ($p < 0,05$) та порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 21,5 %, $p_1 < 0,05$). Через 14 діб показник починав збільшуватися – на 26,1 % порівняно з результатом 7 доби експерименту ($p_7 < 0,05$) й досягав рівня 1-3 діб ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). В цей термін показник продовжував залишатися статистично вірогідно меншим, ніж у

контролі ($p < 0,05$). Через 28 діб показник знову зростає, проте порівняно з результатом 14 доби відмінності були статистично не вірогідними ($p_{14} > 0,05$). В цей термін показник також був на 24,3 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп щурів різної статі показало, що у контролі СОД-активність виявилася суттєво меншою у щурів-самців, ніж у щурів-самиць (на 24,9 %, $p < 0,05$). В динаміці КСТ у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду СОД-активність була статистично вірогідно у щурів-самців: через 1 добу – на 52,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 34,9 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 35,9 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 24,1 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 36,8 % ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин СОД-активності в печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 3.7) показав, що за умов КСТ через 1, 7 та 28 діб посттравматичного періоду показник у групі щурів-самців був статистично вірогідно меншим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 36,2, 14,7 та 15,6 %, $p < 0,05$). Через 3 і 14 діб експерименту відмінності між групами травмованих щурів різної статі були статистично не значущими ($p > 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі з модельованою КСТ порівняно зі щурами без корекції показало, що у щурів-самиць (рис. 3.8) СОД-активність печінки через 7 і 14 діб зростала, проте результат виявився статистично вірогідним тільки через 14 діб експерименту ($p < 0,05$). Через 28 діб відмінності між групами порівняння були не істотними ($p > 0,05$). Незважаючи на корекцію, у всі досліджувані терміни експерименту показник у щурів-самиць продовжував залишатися статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (відповідно на 28,4, 23,8 та 12,3 %, $p < 0,05$).

У щурів-самців з КСТ уведення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції (рис. 3.9) через 7, 14 та 28 діб експерименту супроводжувалося статистично вірогідним зростанням СОД-активності в печінці – відповідно на 29,9, 19,2 та 15,5 % ($p < 0,05$). Порівняно з контрольною групою у щурів-самців з корекцією показник теж продовжував залишатися статистично вірогідно меншим (відповідно на 25,0, 13,2 та 12,5 %, $p < 0,05$).

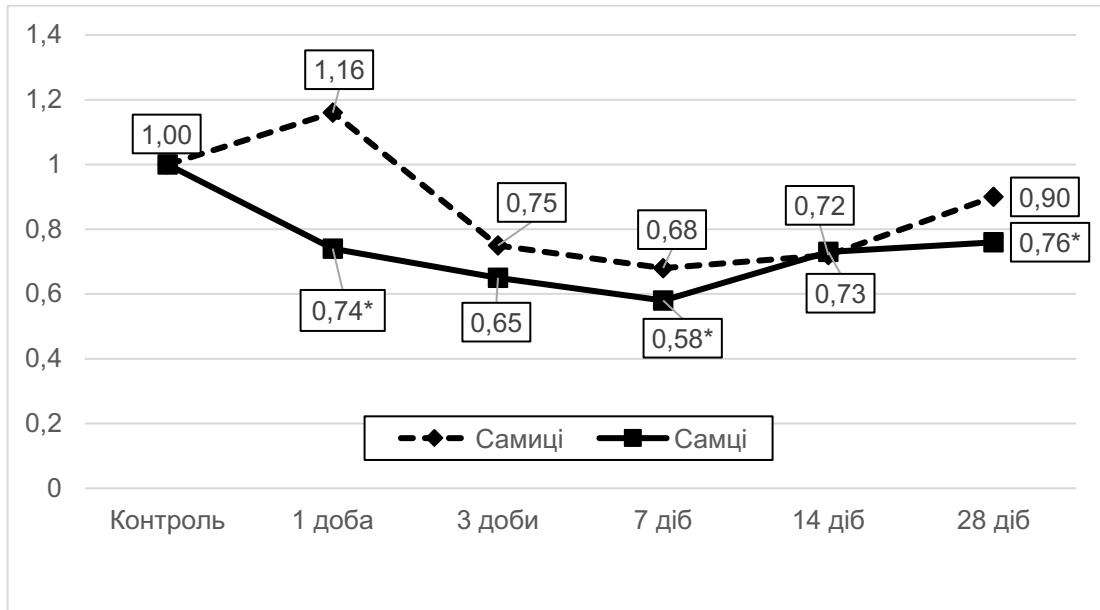


Рисунок 3.7 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин СОД-активності в печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

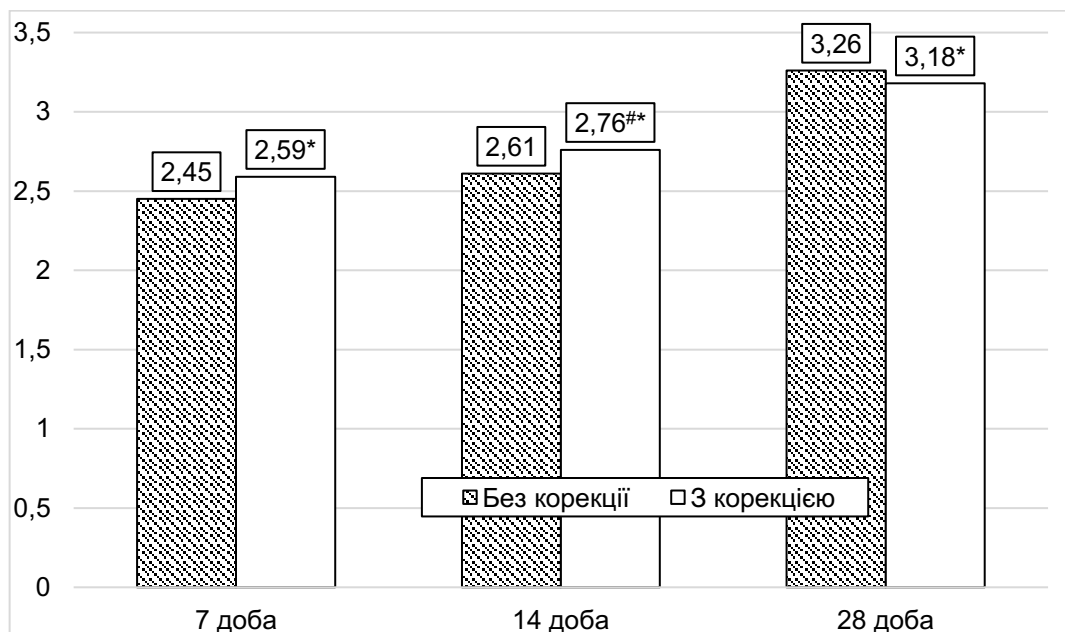


Рисунок 3.8 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку СОД-активності печінки у щурів-самиць ($\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання КСТ

З метою незалежної оцінки ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі з КСТ провели аналіз динаміки середнього

відношення індивідуальних величин СОД-активності печінки до середньої величини травмованих щурів без корекції (рис. 3.9, табл. 3.6).

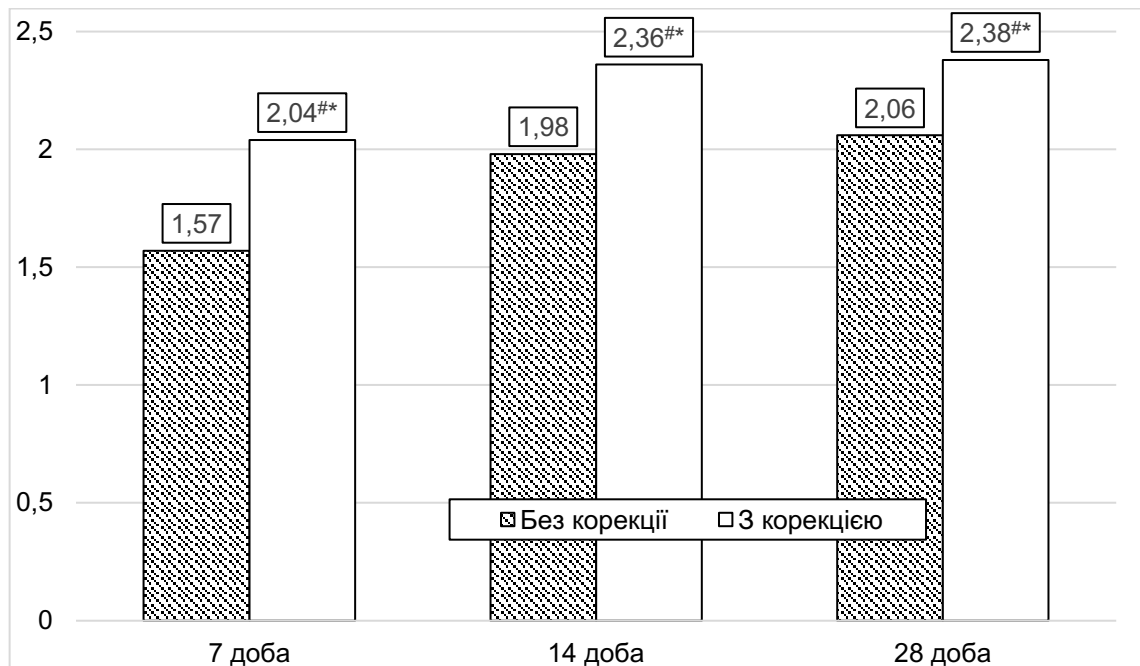


Рисунок 3.9 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку СОД-активності печінки у щурів-самців ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) після моделювання КСТ

Таблиця 3.6 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин СОД-активності печінки у 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 кuartилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,06 (0,88; 1,09)	1,06 (1,02; 1,11)	0,98 (0,96; 1,00)
Самці	1,30 (1,20; 1,38)	1,19 (1,16; 1,31)	1,16 (1,08; 1,17)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Дослідження показали, що величина досліджуваного показника через 7, 14 та 28 дів експерименту у щурів-самців була статистично вірогідно більшою, ніж у щурів-самиць: відповідно на 22,6, 12,3 та 18,4 % ($p < 0,05$).

Таким чином, моделювання КСТ у щурів різної статі в посттравматичному періоді порівняно з контрольною групою супроводжується істотним зниженням СОД-активності в печінці з максимумом порушень у щурів-самиць через 7-14 діб, щурів-самців – через 7 діб. Показник до 28 доби зростає, проте не досягає рівня контролю. Характерною рисою динаміки СОД-активності у щурів-самиць є період тимчасового зростання через 1 добу експерименту, в той час як у щурів-самців показник відразу знижується. У всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців СОД-активність печінки статистично вірогідно менша, ніж у щурів-самиць.

Враховуючи, що у щурів-самців контрольної групи порівняно зі щурами-самицями СОД-активність печінки була істотно меншою, для незалежної оцінки впливу КСТ розраховували середнього відношення індивідуальних величин СОД-активності в печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи, величина якого у щурів-самців через 1, 7 та 28 діб статистично вірогідно більша, ніж у щурів-самиць.

Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів різної статі з КСТ СОД-активність печінки зростає. У щурів-самиць відмінності порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідні через 14 діб експерименту, у щурів-самців – через 7, 14 і 28 діб експерименту. Ступінь зростання величин СОД-активності печінки під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у ці терміни експерименту істотно більші, ніж у щурів-самиць.

У свою чергу каталазна активність печінки під впливом КСТ у щурів-самиць через 1 добу посттравматичного періоду порівняно з контролем зростала (табл. 3.7), проте результат в цей термін експерименту був статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Починаючи з 3 доби експерименту, в цій групі показник знижувався і був суттєво меншим, ніж через 1 добу (на 24,1 %, $p_1 < 0,05$) та на 20,5 % порівняно з контролем ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився і через 7 діб експерименту ($p_3 > 0,05$). Починаючи з 14 доби, у групі травмованих щурів-самиць відмічали зростання каталазної активності печінки. В цей термін

показник ставав на 19,8 % більшим порівняно з результатом 7 доби ($p_7 < 0,05$) й досягав рівня 1 і 3 діб експерименту ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$) та контрольної групи ($p < 0,05$). Через 28 діб показник знаходився на такому ж рівні ($p_{14} > 0,05$).

Таблиця 3.7 – Вплив статі на каталазну активність у печінці (ум.од.·мг⁻¹) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
4,64 (4,53; 5,04)	4,86 (4,51; 5,18)	3,69* (3,54; 4,11) $p_1 < 0,05$	3,44* (3,25; 3,71) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	4,12 (3,97; 4,74) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	4,65 (4,60; 4,81) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} > 0,05$
Самці					
4,44 (4,33; 4,67)	4,22* (4,12; 4,32)	2,86* (2,66; 2,97) $p_1 < 0,05$	2,65* (2,55; 2,75) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	3,41* (3,34; 3,55) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$	4,02 (3,77; 4,40) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p > 0,05$	$p < 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

У щурів-самців каталазна активність печінки під впливом КСТ через 1 добу посттравматичного періоду порівняно з контролем суттєво зменшувалася ($p < 0,05$). Через 3 доби показник продовжував знижуватися, досягав мінімальної величини і ставав на 32,2 % меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$), а також на 35,6 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Через 7 діб показник залишався на попередньому рівні ($p_3 > 0,05$). Через 14 діб показник починав зростати і ставав на 28,7 % меншим, ніж через 7 діб експерименту ($p_7 < 0,05$), проте був на 23,2 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Через 28 діб показник продовжував зростати (на 17,9 %, $p_{14} < 0,05$) і досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп щурів різної статі показало, що у контролі відмінності між дослідними групами були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

В динаміці експерименту каталазна активність печінки у щурів-самців у всі терміни посттравматичного періоду була статистично вірогідно меншою, ніж у щурів-самиць: через 1 добу – на 13,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 22,5 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 2,9 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 17,2 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 13,5 % ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин каталазної активності в печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи показав, що через 3, 7 та 14 діб посттравматичного періоду показник виявився статистично вірогідно меншим у групі щурів-самців (рис. 3.10) порівняно зі щурами-самицями (відповідно на 20,0, 18,9 та 13,5 %, $p < 0,05$). Через 1 і 28 діб експерименту відмінності досліджуваного показника між щурами різної статі були статистично не значущими ($p > 0,05$).

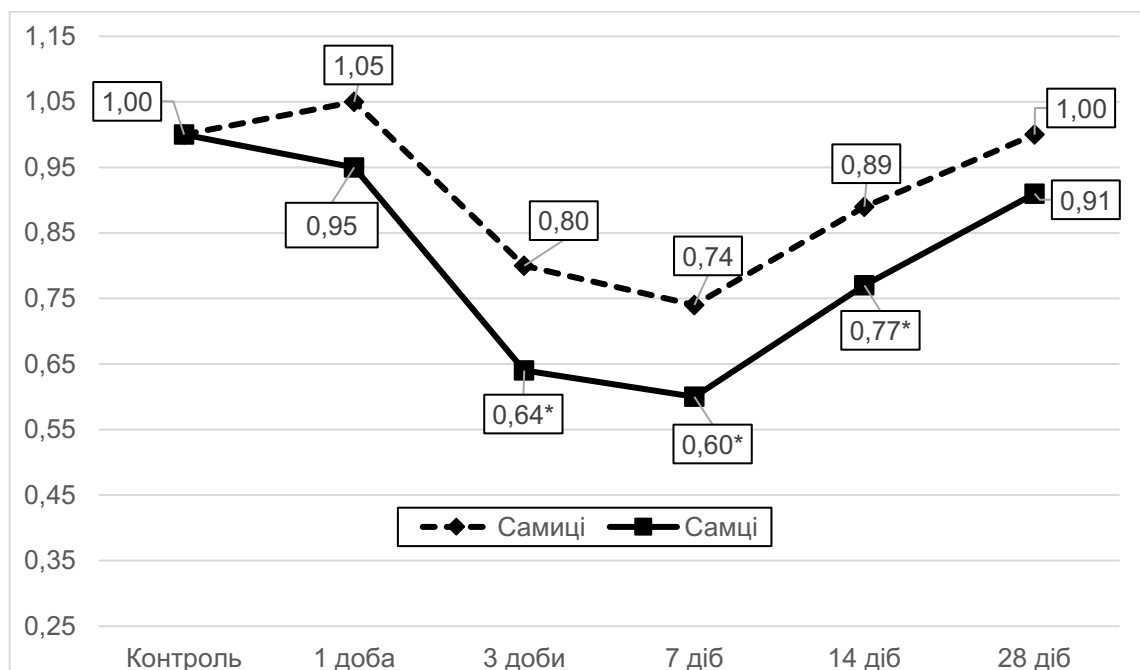


Рисунок 3.10 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин каталазної активності в печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ (рис. 3.11) супроводжувалося більшим зростанням каталазної активності в печінці, порівняно зі щурами без корекції, проте результат був статистично вірогідним лише через 7 діб експерименту (на 17,4 %, $p < 0,05$). Через 7 і 14 діб показник виявився істотно меншим, ніж у контролі (на 12,9 та 12,3 %, $p < 0,05$), а через 28 діб від результату контрольних щурів істотно не відрізнявся ($p > 0,05$).

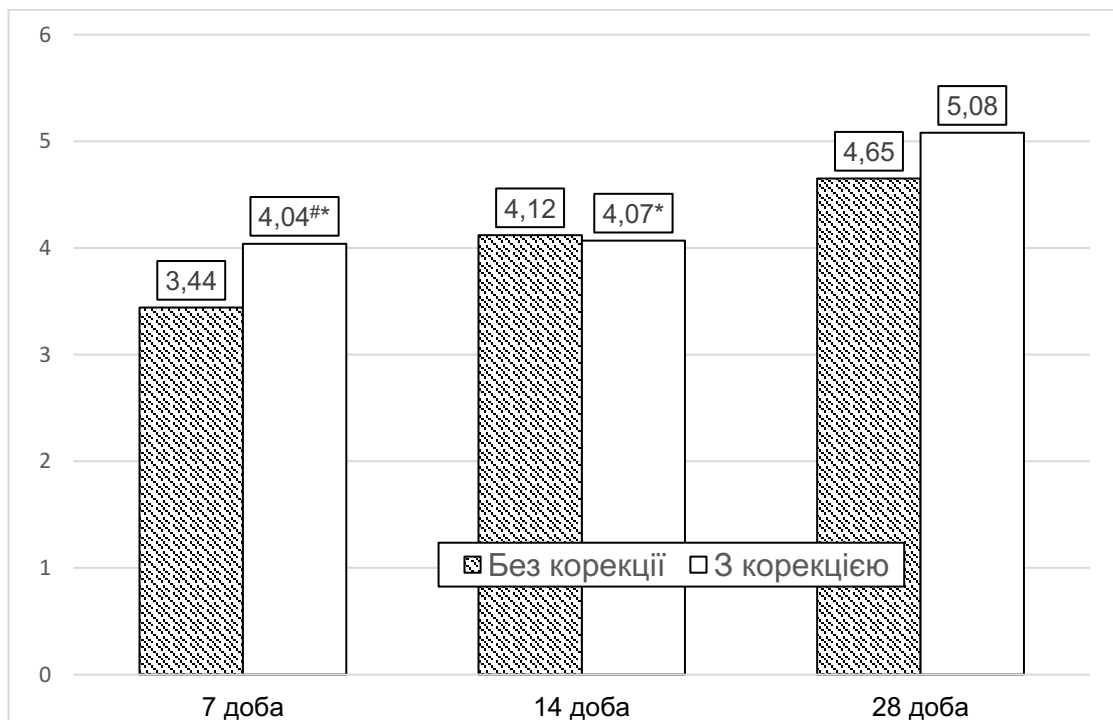


Рисунок 3.11 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку каталазної активності печінки у щурів-самиць (μмоль·кг⁻¹) після моделювання КСТ

У свою чергу у щурів-самців з КСТ (рис. 3.12) каталазна активність печінки під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно з аналогічною групою без корекції теж зростала, проте результат через 7, 14 та 28 діб експерименту виявився статистично вірогідним: відповідно на 45,3, 19,9 та 18,9 %, $p < 0,05$). За цих умов показник через 7 діб продовжував залишатися на 13,3 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$), проте через 14 і 28 діб нормалізувався ($p > 0,05$ стосовно контрольної групи).

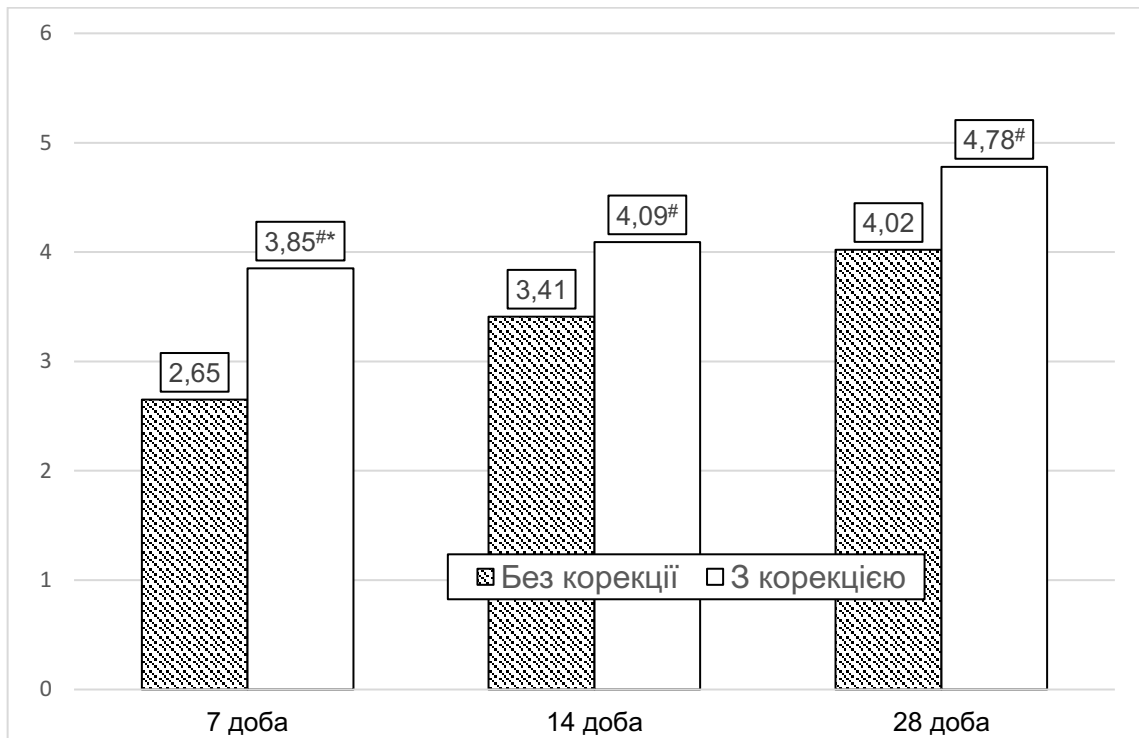


Рисунок 3.12 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку каталазної активності печінки у щурів-самців (Г·Л⁻¹) після моделювання КСТ

Порівняння ступеня зростання величини каталазної активності у групах щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (табл. 3.8) показав, що через 7 та 28 діб показник у групі щурів-самців був статистично вірогідно більшим, ніж у групі щурів-самиць (відповідно на 8,0 та 9,2 %, $p < 0,05$). Результат через 14 діб експерименту між групами порівняння суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$).

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі суттєво знижується каталазна активність печінки з максимумом порушень у щурів-самиць через 3-14 діб експерименту, у щурів-самців – через 3-7 діб. В подальшому показник зростав і досягав рівня контролю у щурів-самиць – починаючи з 14 доби експерименту, у щурів-самців – через 28 діб. У всі терміни посттравматичного періоду каталазна активність у щурів самців статистично вірогідно менша, ніж у щурів-самиць. Аналогічно менши у щурів-самців через 3, 7 та 14 діб

експерименту є середнє відношення індивідуальних величин каталазної активності в печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи.

Таблиця 3.8 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин каталазної активності печінки у 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 квантилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,13 (1,08; 1,15)	1,08 (1,01; 1,16)	1,09 (1,03; 1,15)
Самці	1,22 (1,18; 1,26)	1,01 (0,99; 1,07)	1,19 (1,16; 1,24)
p	<0,05	>0,05	<0,05

Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів-самиць відмічають статистично вірогідно зростання вмісту каталазної активності в печінці тільки через 7 діб експерименту, у щурів-самців – у всі термі посттравматичного періоду. Величина середнього відношення індивідуальних величин каталазної активності печінки у щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції через 7 і 28 діб суттєво більша у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

Аналіз величини АПІ печінки показав (табл. 3.9), що під впливом КСТ у щурів-самиць порівняно з контролем показник знижувався. Вже через 1 добу посттравматичного періоду показник ставав меншим на 30,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 62,4 % ($p < 0,05$). В 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 рази 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 %, $p_7 < 0,05$). У 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 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.9 – Вплив статі на величину АПІ печінки (ум.од.) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі))

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 (1,31; 1,52)	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) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

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 рази, 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 % ($p_7 < 0,05$). В 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 рази 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 рази, $p_3 < 0,05$, у 2,48 рази, $p_7 < 0,05$ та на 28,3 %, $p_{14} < 0,05$). В 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-самців, 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 % ($p < 0,05$).

Привертає увагу той факт, що й у контрольній групі величина АПІ печінки була статистично вірогідно більшою у щурів-самиць, ніж 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. 3.13), що через 3, 7 та 28 діб величина досліджуваного показника була статистично вірогідно меншою у щурів-самців, ніж 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 ($p > 0,05$).

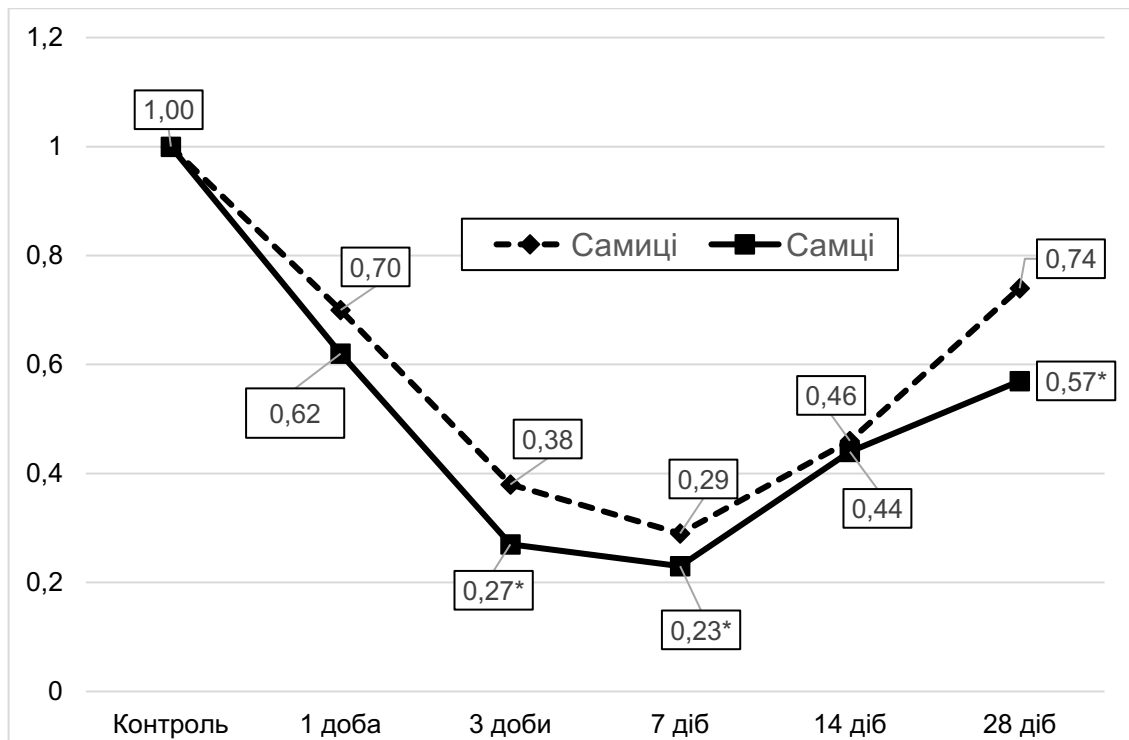


Рисунок 3.13 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин АПІ печінки шурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Під впливом шестиденного уведення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у шурів-самиць порівняно зі щурами без корекції відмічали зростання величини АПІ печінки (рис. 3.14), 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 ($p > 0,05$). У всі терміни експерименту показник залишався статистично вірогідно меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у шурів-самців порівняно зі щурами без корекції теж викликало зростання величини АПІ печінки (рис. 3.15). Результат через 7, 14 та 28 діб виявився статистично вірогідно більшим – відповідно у 2,48 раза, на 61,7 та 84,4 % ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що через 28 діб експерименту у шурів з корекцією, показник досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

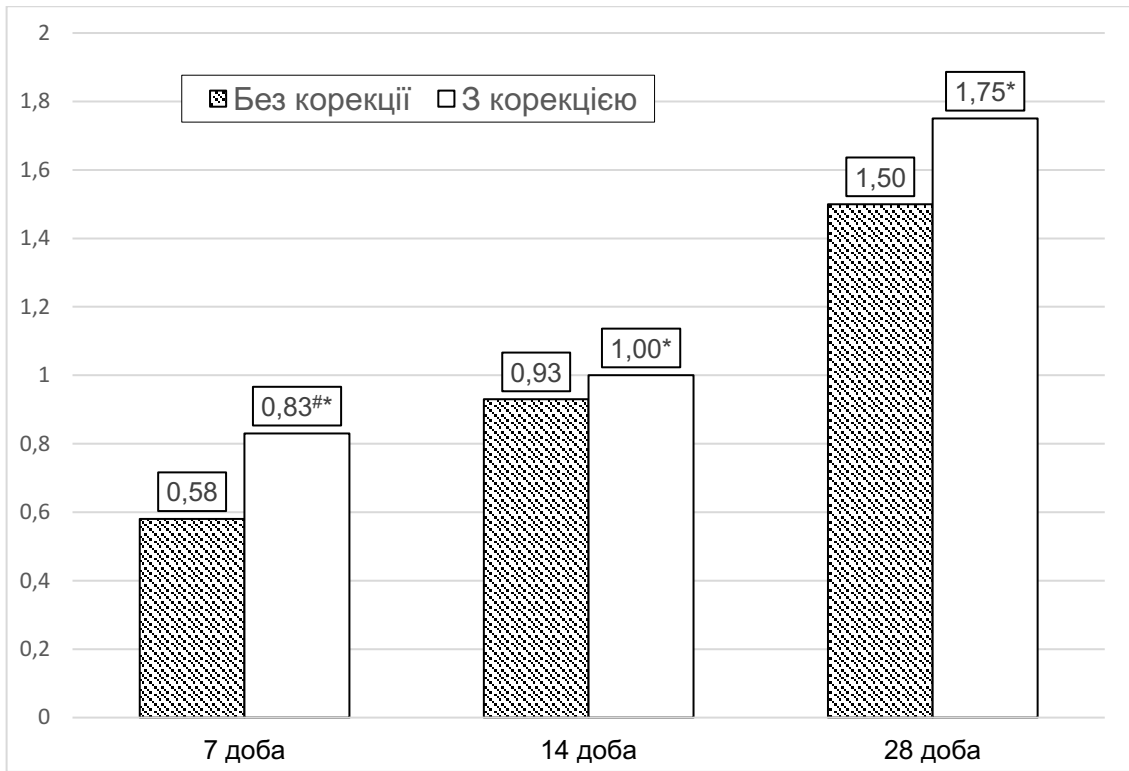


Рисунок 3.14 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку величини АПІ печінки у щурів-самиць після моделювання КСТ

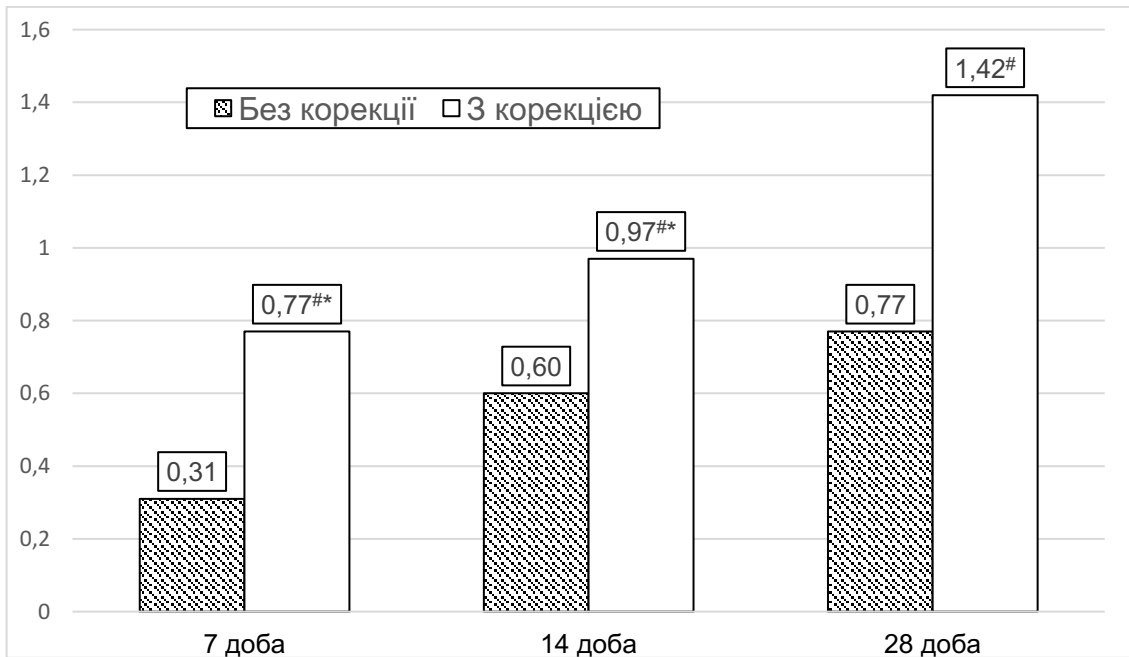


Рисунок 3.15 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку величини АПІ печінки у щурів-самців після моделювання КСТ

Враховуючи різний рівень досліджуваного показника у щурів різної статі без корекції, з метою визначення ефективності 2-етил-6-метил-3-

гідроксипіридину сукцинатом додатково розраховували середнє відношення індивідуальних величини АПІ печінки у щурів різної статі з КСТ під впливом корекції до середньої величини травмованих щурів без корекції (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – 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 кuartилі)

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

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 % ($p < 0,05$).

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі вже з 1 доби посттравматичного періоду порівняно з контролем суттєво знижується величина АПІ печінки. Максимум порушень досліджуваного показника у щурів-самиць настає через 7 діб експерименту, у щурів-самців – через 3-7 діб експерименту.

У всі терміни посттравматичного періоду величина АПІ статистично вірогідно менша у щурів-самці, порівняно зі щурами-самицями. Аналогічно більшим є ступінь зниження величина АПІ у щурів-самців через 3 і 7 діб експерименту.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ викликало суттєве зростання величина АПІ лише через 7 діб експерименту. Показник у всі терміни посттравматичного

періоду залишається істотно меншим, ніж у контролі. У щурів-самців під впливом корекції показник статистично вірогідно зростає у всі терміни експерименту й через 28 діб досягає рівня контролю. Аналогічно у щурів-самців під впливом корекції ступінь зростання величини АПІ в печінці через 7, 14 та 28 діб експерименту суттєво вищий, ніж у щурів-самиць.

3.3 Динаміка показників глутатіонової антиоксидантної системи

Аналіз показників глутатіонової антиоксидантної системи показав, що вже через 1 добу після нанесення КСТ у щурів-самиць вміст ВГ у печінці (табл. 3.11) порівняно з контролем суттєво знижувався (на 17,4 %, $p < 0,05$). Зниження тривало до 7 доби посттравматичного періоду. В цей термін показник ставав на 41,9 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та порівняно з попередніми термінами спостереження – відповідно на 29,6 % ($p_1 < 0,05$) та 19,4 % ($p_3 < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 14 доби експерименту ($p_7 > 0,05$). До 28 доби показник зростав (на 24,0 % порівняно з результатом 7 доби експерименту, $p_7 < 0,05$) й досягав рівня 3 доби експерименту ($p_3 > 0,05$). Незважаючи на підвищення, показник не досягав рівня контрольної групи й був статистично вірогідно меншим (на 27,9 %, $p < 0,05$).

У щурів-самців вміст ВГ у печінці під впливом КСТ теж з 1 доби посттравматичного періоду порівняно з контролем знижувався (на 23,2 %, $p < 0,05$). Так само, до 7 доби показник досягав мінімальної величини і ставав на 47,0 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$), на 30,8 % порівняно з результатом 1 доби посттравматичного періоду ($p_1 < 0,05$) та на 21,7 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p_3 < 0,05$). На такому ж рівні показник продовжував залишатися й через 14 діб ($p_7 > 0,05$). До 28 доби експерименту відмічали статистично вірогідне збільшення вмісту ВГ у печінці – на 25,6 % порівняно з результатом 14 доби ($p_{14} < 0,05$). В цей термін показник продовжував залишатися істотно меншим, ніж у контролі (на 27,9 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.11 – Вплив статі на вміст ВГ у печінці (ммоль·кг⁻¹) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartили)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
0,86 (0,84; 0,90)	0,71* (0,67; 0,74)	0,62* (0,59; 0,65) p ₁ <0,05	0,50* (0,47; 0,52) p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	0,57* (0,44; 0,63) p ₁ <0,05 p ₃ >0,05 p ₇ >0,05	0,62 (0,60; 0,66) p ₁ <0,05 p ₃ >0,05 p ₇ <0,05 p ₁₄ >0,05
Самці					
0,68 (0,64; 0,71)	0,52* (0,52; 0,53)	0,46* (0,44; 0,47) p ₁ <0,05	0,36* (0,34; 0,37) p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	0,39* (0,36; 0,42) p ₁ <0,05 p ₃ <0,05 p ₇ >0,05	0,49* (0,46; 0,51) 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

Порівняння дослідних груп показало, що у контролі вміст ВГ у печінці виявився статистично вірогідно меншим у щурів-самців, ніж у щурів-самиць (на 20,9 (p<0,05). Після нанесення КСТ у щурів-самців показник продовжував залишатися суттєво меншим, порівняно зі щурами-самицями: через 1 добу – на 26,8 % (p<0,05), через 3 доби – на 25,8 % (p<0,05), через 14 діб – на 28,0 % (p<0,05), через 14 діб – на 31,6 % (p<0,05), через 28 діб – на 21,0 % (p<0,05).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин вмісту ВГ у печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 3.16) показав, що через 1, 3 та 7 діб посттравматичного періоду у щурів-самців показник виявився статистично вірогідно меншим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 9,6, 9,7 та 12,1 %, p<0,05). Через 14 та 28 діб експерименту відмінності досліджуваного показника між щурами різної статі виявився статистично не значущим (p>0,05).

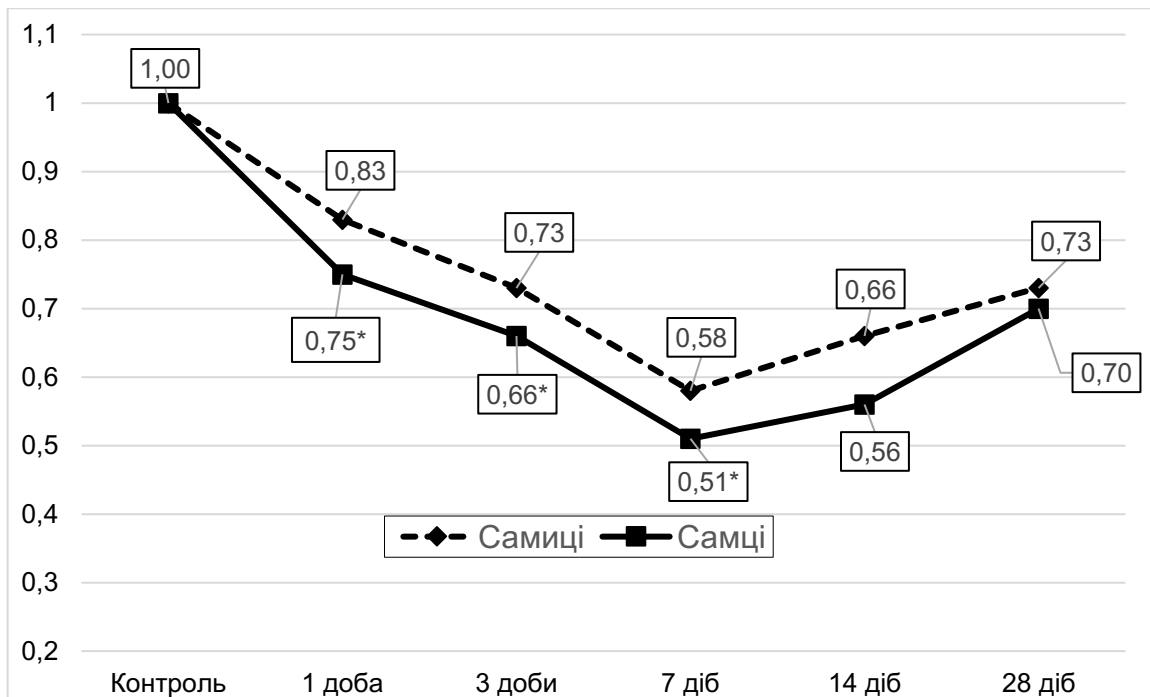


Рисунок 3.16 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ВГ у печінці щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Застосування щурам-самицям з КСТ 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату виявило, що через 7 і 14 діб посттравматичного періоду порівняно зі щурами-самицями без корекції (рис. 3.17) не викликало істотних відхилень вмісту ВГ у печінці ($p > 0,05$). Проте через 28 діб показник ставав статистично вірогідно більшим (на 11,3 %, $p < 0,05$). У всі досліджувані терміни показник у щурів-самиць, яким застосовували 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, залишався статистично вірогідно більшим, порівняно з контрольною групою (відповідно на 37,2, 26,7 та 19,8 %, $p < 0,05$).

У свою чергу у щурів-самців з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (рис. 3.18) вміст ВГ у печінці порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідно зростав у всі досліджувані терміни спостереження: через 7 діб – на 30,6 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 33,3 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 24,5 % ($p < 0,05$). Через 7 і 14 діб експерименту показник продовжував залишатися суттєво меншим, ніж у контролі (відповідно на 30,9 та

23,5 %, $p < 0,05$), проте через 28 діб експерименту показник досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

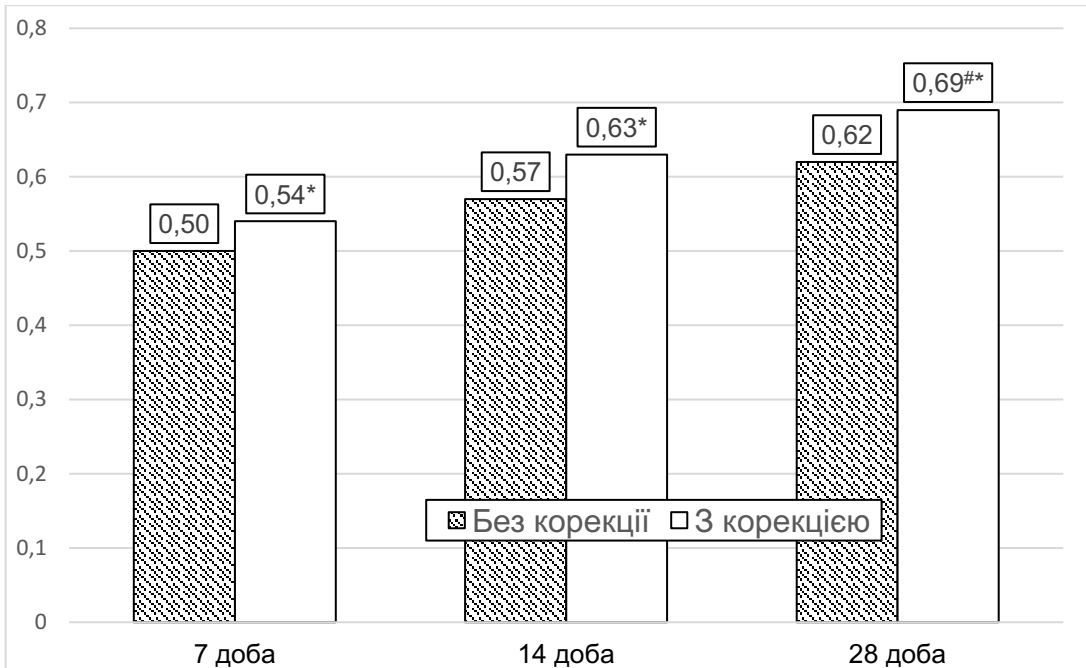


Рисунок 3.17 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту ВГ у печінці у щурів-самиць (ммоль·кг⁻¹) після моделювання КСТ

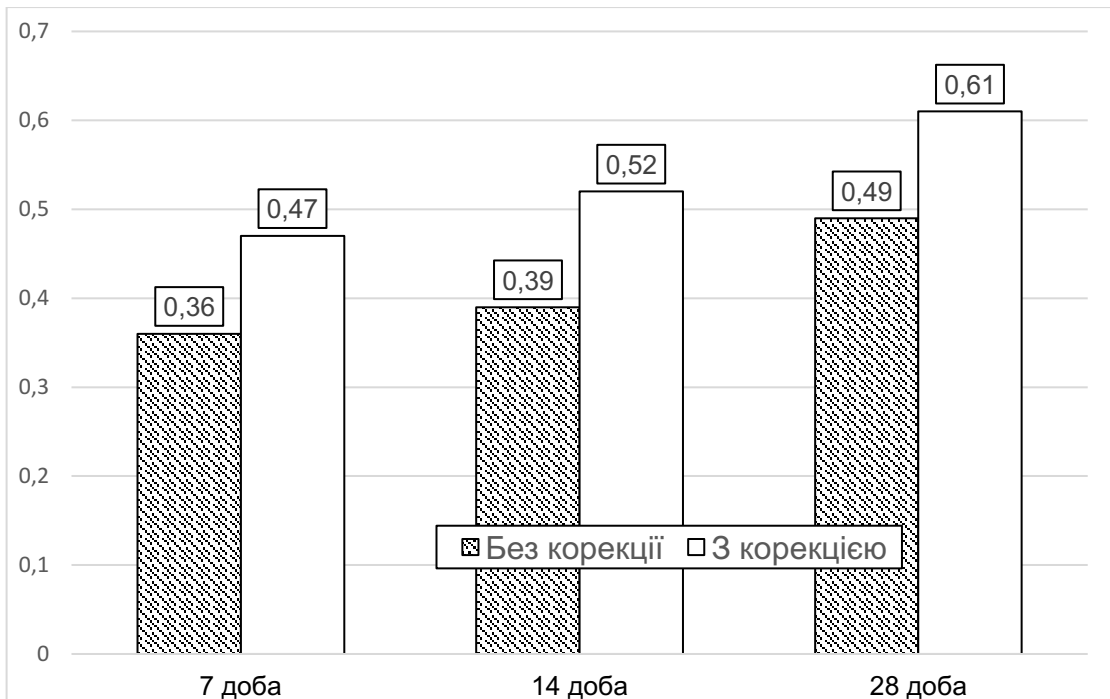


Рисунок 3.18 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту ВГ у печінці у щурів-самців (ммоль·кг⁻¹) після моделювання КСТ

Аналіз ступеня зростання вмісту ВГ у печінці під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів різної статі показав, що показник через 14 і 28 діб експерименту у щурів-самців виявився статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 20,7 та 11,8 %, $p < 0,05$).

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі вміст ВГ у печінці суттєво знижується з досягненням мінімальної величини через 7-14 діб експерименту та наступним зростанням, яке до 28 доби не досягає рівня контролю. У всі терміни посттравматичного періоду вміст ВГ у печінці у щурів-самців статистично вірогідно менший, ніж у щурів-самиць. Ступінь зниження вмісту ВГ у печінці під впливом КСТ через 1, 3 та 7 діб експерименту у щурів-самців суттєво більший, ніж у щурів-самиць (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ВГ у 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 квантилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,07(0,99; 1,09)	1,11 (1,03; 1,16)	1,10 (1,04; 1,12)
Самці	1,30 (1,09; 1,32)	1,34 (1,29; 1,50)	1,23 (1,20; 1,30)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у травмованих щурів-самиць порівняно зі щурами-самицями без корекції показник стає статистично вірогідно більшим лише через 28 діб експерименту й не досягає рівня контролю. В той же час у травмованих щурів-самців під впливом корекції показник статистично вірогідно перевищує аналогічну групу без корекції у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду й через 28 діб досягає рівня контролю. Ступінь підвищення вмісту ВГ у печінці під впливом корекції у

щурів-самців через 14 та 28 діб експерименту статистично вірогідно більший, ніж у щурів-самиць.

У свою чергу ГП-активність печінки (табл. 3.13) під впливом КСТ у щурів-самиць через 1 добу після нанесення КСТ порівняно з контролем збільшувалася, проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Через 7 експерименту показник знижувався і ставав статистично вірогідно меншим порівняно з контролем (на 20,6 %, $p < 0,05$) та порівняно з результатом 1 та 3 діб експерименту (відповідно на 38,6 %, $p_1 < 0,05$ та на 22,8 %, $p_3 < 0,05$). Через 14 діб показник зростає, проте відмінності стосовно результату 7 доби виявилися не суттєвими ($p_7 > 0,05$). Через 28 діб експерименту показник продовжував зростати і досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 3.13 – Вплив статі на ГП-активність печінки ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
0,34 (0,33; 0,38)	0,44 (0,37; 0,45)	0,35 (0,32; 0,36) $p_1 < 0,05$	0,27* (0,23; 0,30) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,29* (0,29; 0,32) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 > 0,05$	0,31 (0,30; 0,33) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 > 0,05$ $p_{14} > 0,05$
Самці					
0,41 (0,41; 0,44)	0,36* (0,34; 0,36)	0,30* (0,30; 0,33) $p_1 < 0,05$	0,26* (0,26; 0,24) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,24* (0,23; 0,26) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	0,33* (0,32; 0,37) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$

У щурів-самців ГП-активність печінки під впливом КСТ порівняно з контролем через 1 добу експерименту суттєво зменшувалася – на 12,2 % ($p < 0,05$). Показник продовжував знижуватися і досягав мінімального рівня через 7 діб експерименту – на 36,6 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), на 27,8 % порівняно з

результатом 1 доби посттравматичного періоду ($p_1 < 0,05$) та на 13,4 % порівняно з результатом 3 доби ($p_3 < 0,05$). Через 14 діб експерименту показник залишався на рівні 7 доби ($p_7 > 0,05$), а через 28 діб суттєво зростав – на 37,5 % порівняно з результатом 14 доби експерименту ($p_{14} < 0,05$) та досягав рівня 1 і 3 діб експерименту ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). Незважаючи на зростання показник залишався істотно меншим, ніж у контролі (на 19,5 %, $p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що у контролі у щурів-самців ГП-активність печінки виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у щурів-самиць (на 20,6 %, $p < 0,05$). Проте під впливом КСТ у щурів-самців показник через 1 і 14 діб експерименту виявився статистично вірогідно меншим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 18,2 та 17,2 %, $p < 0,05$). В інші терміни посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами щурів самиць і самців були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин ГП-активності печінки щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи показав (рис. 3.19), що через 1, 3, 7 та 14 діб посттравматичного періоду показник у групі щурів-самців виявився статистично вірогідно меншим, ніж у щурів-самиць: відповідно на 33,8, 28,4, 20,2 та 30,6 % ($p < 0,05$). Через 28 діб експерименту відмінності між дослідними групами щурів різної статі ставали статистично не значущими ($p > 0,05$).

Застосування шурам-самицям з КСТ 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (рис. 3.20) вже через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду не викликало істотного зростання ГП-активності печінки порівняно зі щурами без корекції ($p > 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що через 7 діб експерименту показник був суттєво меншим, порівняно з контролем (на 11,8 %, $p < 0,05$). В інші термін посттравматичного періоду відмінності стосовно контролю були статистично не значущими ($p > 0,05$).

У щурів-самців з КСТ під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (рис. 3.21) ГП-активність печінки порівняно зі щурами без корекції зростала: через 7 діб – на 2,1 % ($p < 0,5$), через 14 діб – на 37,5 % ($p < 0,05$), через

28 діб – на 15,2 % ($p > 0,05$). У всі досліджувані терміни посттравматичного періоду показник залишався статистично вірогідно меншим, порівняно з контролем: через 7 діб – на 22,0 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 37,5 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 7,3 % ($p < 0,05$).

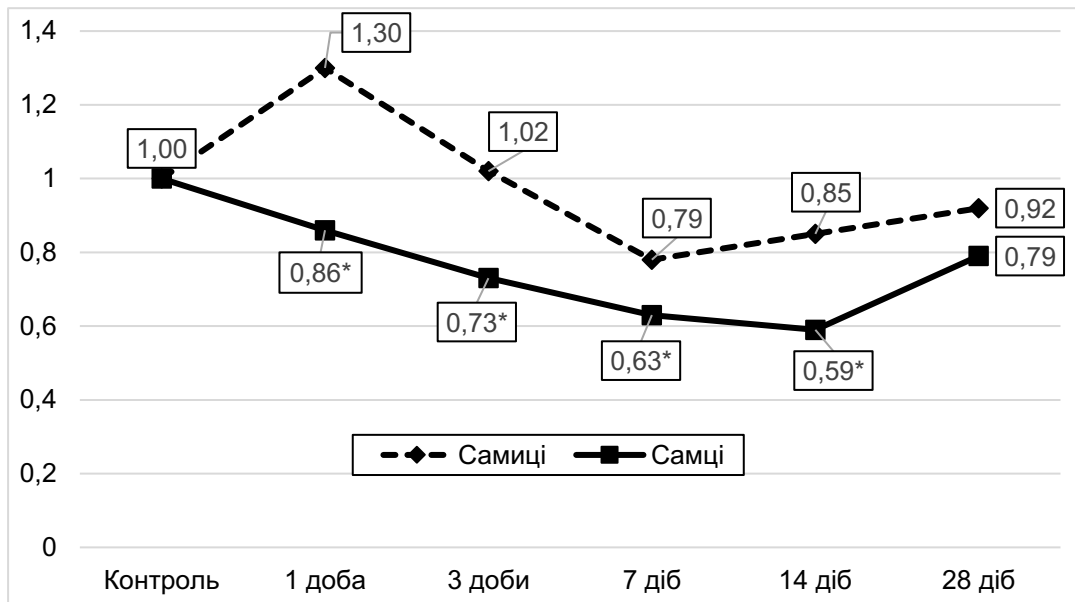


Рисунок 3.19 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин ГП-активності печінки щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

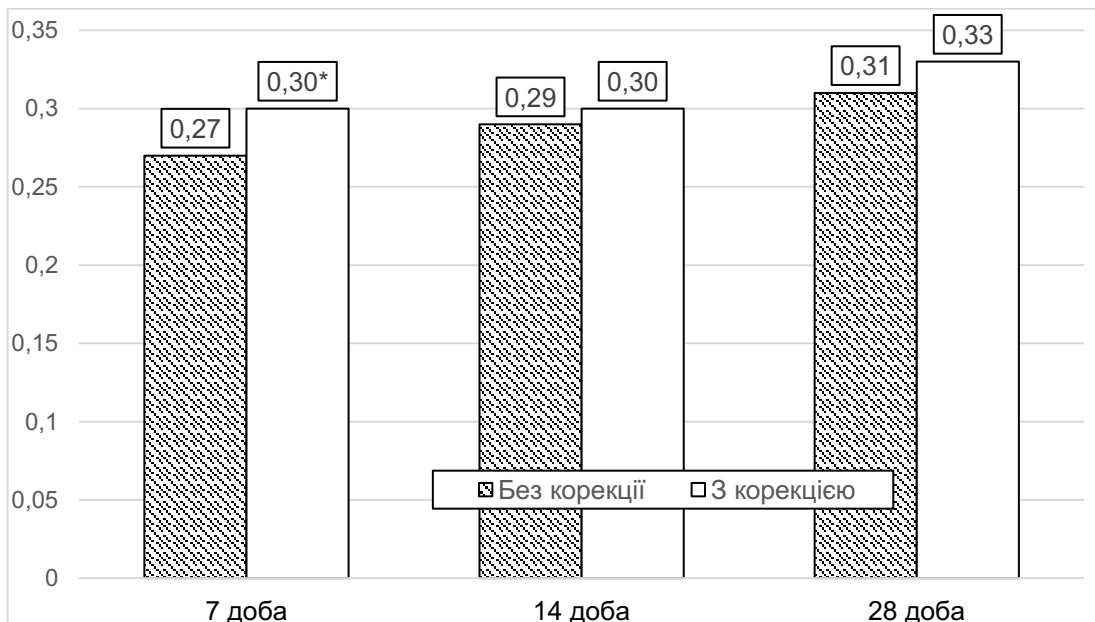


Рисунок 3.20 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку ГП-активності печінки у щурів-самиць ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання КСТ

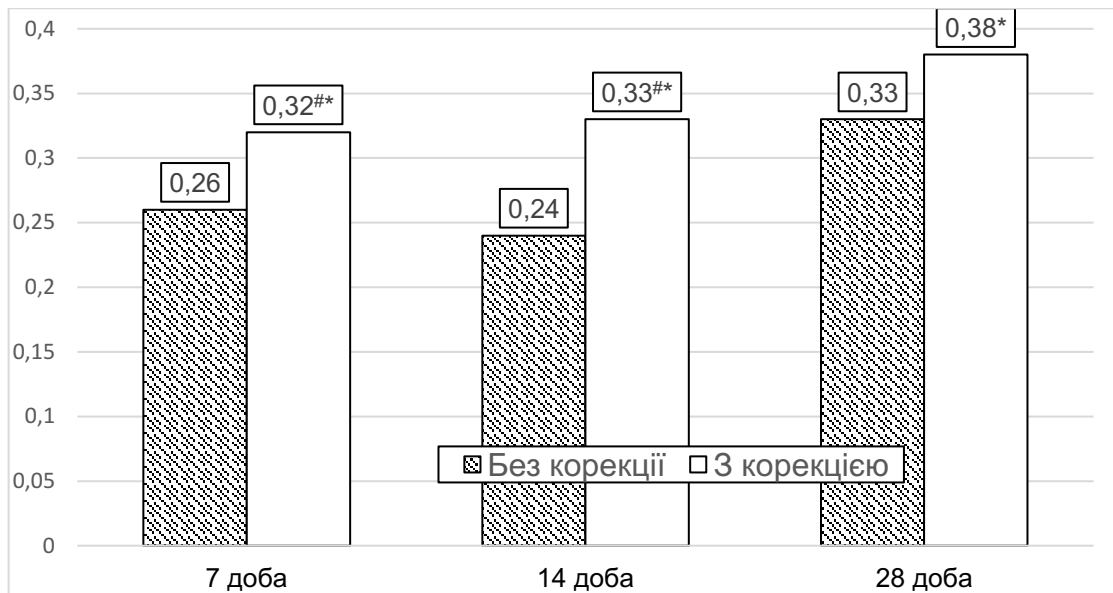


Рисунок 3.21 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцината на динаміку ГП-активності печінки у щурів-самців ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання КСТ

Аналіз ступеня зростання ГП-активності печінки під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів з КСТ різної статі показав (табл. 3.14), що у всі досліджувані терміни експерименту показник у щурів-самців був більшим, ніж у щурів-самиць, проте результат виявився статистично значущим лише через 14 діб (на 32,7 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.14 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин ГП-активності 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 кuartилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,15 (1,06; 1,20)	1,04 (0,84; 1,17)	1,05 (1,02; 1,10)
Самці	1,22 (1,20; 1,37)	1,38 (1,33; 1,50)	1,15 (1,06; 1,17)
p	>0,05	<0,05	<0,05

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі ГП-активність печінки порівняно з контролем знижується. У щурів-самиць показник досягає мінімальної величини і статистично вірогідно відрізняється від контролю через 7 і 14 діб експерименту. У щурів-самців показник істотно менший від контролю у всі терміни посттравматичного періоду з мінімумом через 7 і 14 діб експерименту. Через 1 і 14 діб експерименту показник у групі щурів-самців статистично менший, порівняно зі щурами-самицями. Водночас ступінь зменшення ГП-активності печінки під впливом КСТ у щурів-самців через 1, 3, 7 та 14 діб експерименту статистично вірогідно менший, ніж у щурів-самиць.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ порівняно з аналогічною групою без корекції викликає підвищення ГП-активності печінки у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду, проте відмінності статистично не вірогідні. Через 14 і 28 діб експерименту в цій групі показник досягає рівня контрольної групи.

У щурів-самців з КСТ застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції викликає статистично вірогідне збільшення ГП-активності печінки через 7 і 14 діб експерименту, проте у всі терміни залишається статистично вірогідно меншим, ніж у контролі.

Ступінь зростання ГП-активності печінки під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самців з КСТ є більшим, ніж у травмованих щурів-самиць, проте результат статистично вірогідний лише через 14 діб експерименту.

Аналіз динаміки ГР-активності печінки під впливом КСТ у щурів різної статі показав (табл. 3.15), що у щурів-самиць показник протягом 1 і 3 діб посттравматичного періоду порівняно з контролем статистично вірогідно не змінювався ($p > 0,05$), хоча відмічали тенденцію до його зростання через 1 добу.

Через 7-14 діб показник знижувався й досягав мінімальної величини (відповідно на 21,9 та 18,8 %, $p < 0,05$). В ці терміни показник також ставав істотно меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту – відповідно на 32,4 та 29,7 % ($p_1 < 0,05$). Через 28 діб відмічали зростання величини ГР-активності

печінки. В цей термі показники ставав статистично вірогідно більшим порівняно з результатом 1 та 7 діб експерименту (відповідно на 16,2 %, $p_1 < 0,05$ та на 24,0 %, $p_7 < 0,05$).

Таблиця 3.15 – Вплив статі на ГР-активність печінки ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
0,32 (0,32; 0,35)	0,37 (0,34; 0,39)	0,30 (0,29; 0,32) $p_1 < 0,05$	0,25* (0,23; 0,27) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,26* (0,25; 0,30) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 > 0,05$	0,31 (0,28; 0,33) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} > 0,05$
Самці					
0,38 (0,37; 0,40)	0,36 (0,35; 0,38)	0,32* (0,31; 0,33) $p_1 < 0,05$	0,26* (0,24; 0,27) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,25* (0,24; 0,26) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	0,29* (0,27; 0,31) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p > 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

У травмованих щурів-самців ГР-активність печінки через 1 добу експерименту порівняно з контролем теж суттєво не змінювалася ($p > 0,05$). У подальшому показник знижувався й через 7 діб досягав мінімальної величини – на 31,6 % порівняно з контролем ($p < 0,05$) та на 27,8 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$). Через 14 діб показник порівняно з попереднім терміном спостереження суттєво не змінювався ($p_7 > 0,05$). Через 28 діб показник зростав, ставав статистично вірогідно більшим порівняно з результатом 7 і 14 діб експерименту (відповідно на 11,5 %, $p_7 < 0,05$ та на 16,0 % ($p_{14} < 0,05$), проте не досягав рівня контрольної групи і залишався на 23,7 % меншим ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп щурів різної статі між собою виявило, що у контролі ГР-активність печінки була суттєво більшою у щурів-самців, порівняно зі щурами самицями – на 18,8 % ($p < 0,05$). В динаміці КСТ відмінності між

щурами різної статі за величиною ГР-активності печінки виявилися статистично не вірогідними у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду ($p>0,05$).

Проте під впливом КСТ середнє відношення індивідуальних величин ГР-активності печінки щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 3.22) у щурів-самців у всі терміни посттравматичного періоду було статистично вірогідно меншим, ніж у щурів-самиць: через 1 добу – на 18,6 % ($p<0,05$), через 3 доби – на 10,8 % ($p<0,05$), через 7 діб – на 14,1 % ($p<0,05$), через 14 діб – на 18,8 % ($p<0,05$), через 28 діб – на 21,6 % ($p<0,05$).

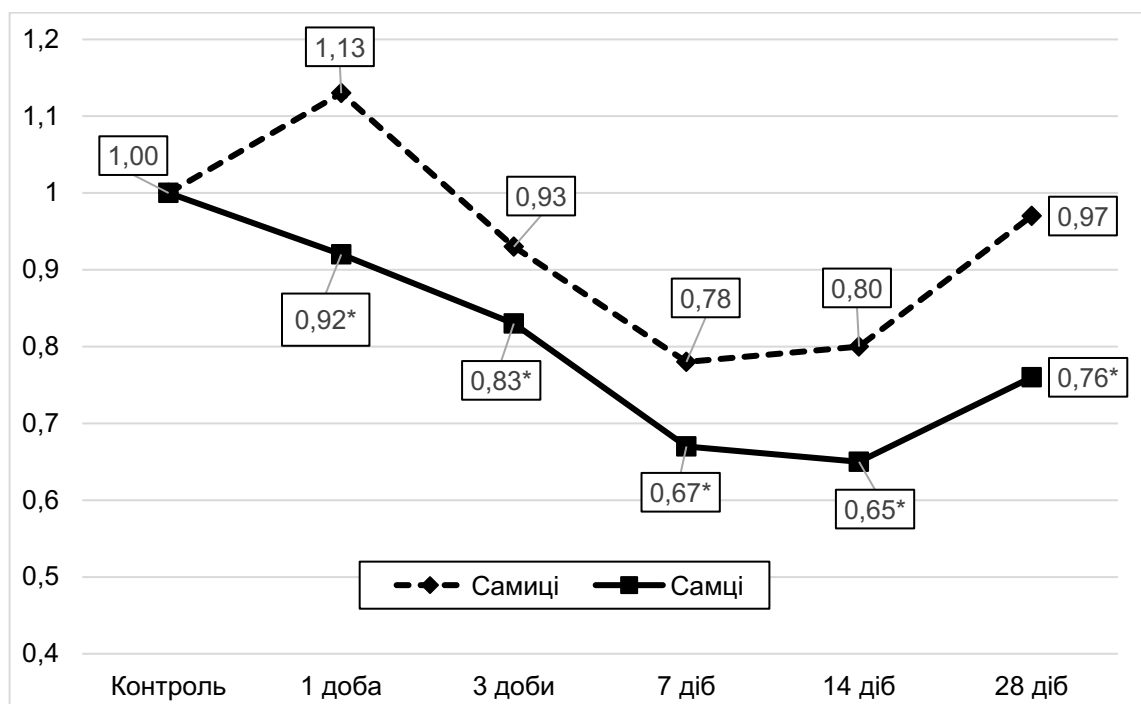


Рисунок 3.22 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин ГР-активності печінки щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ (рис. 3.23) через 7, 14 та 28 діб експерименту не викликало істотних змін величини ГР-активності печінки порівняно з аналогічною групою без корекції ($p>0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що у щурів з корекцією через 7 діб експерименту показник продовжував залишатися

меншим, ніж у контролі (на 15,6 %, $p < 0,05$), а через 14 і 28 діб – досягав контрольної величини ($p > 0,05$).

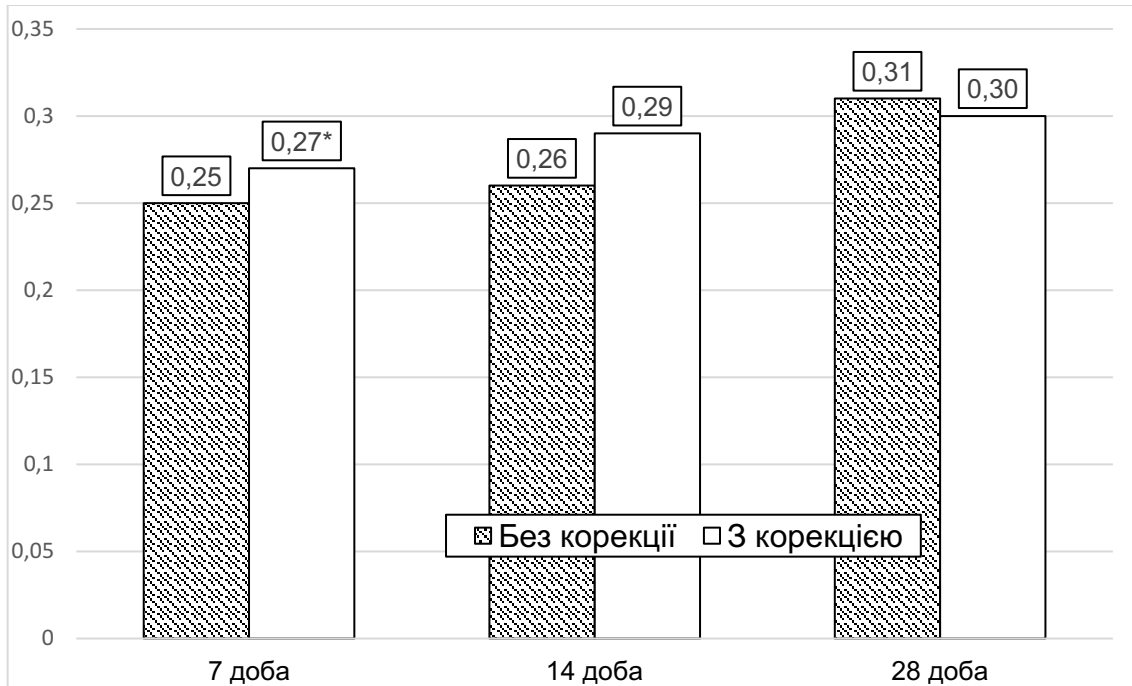


Рисунок 3.23 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку ГР-активності печінки у щурів-самців ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання КСТ

У щурів-самців з КСТ під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом ГР-активність печінки порівняно з травмованими щурами без корекції (рис. 3.24) у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно зростала: через 7 діб – на 19,2 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 28,0 % ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт. що через 7 і 14 діб експерименту ГР-активність печінки у щурів з корекцією була істотно меншою, ніж у контролі (відповідно на 18,4 та 15,9 %, $p < 0,05$), Проте через 28 діб показник досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин ГР-активності печінки щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції показав (табл. 3.16), що через 7 і 14 діб експерименту відмінності

величини досліджуваного показника між групами порівняння були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Проте через 28 діб у щурів-самців показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць (на 22,9 %, $p < 0,05$).

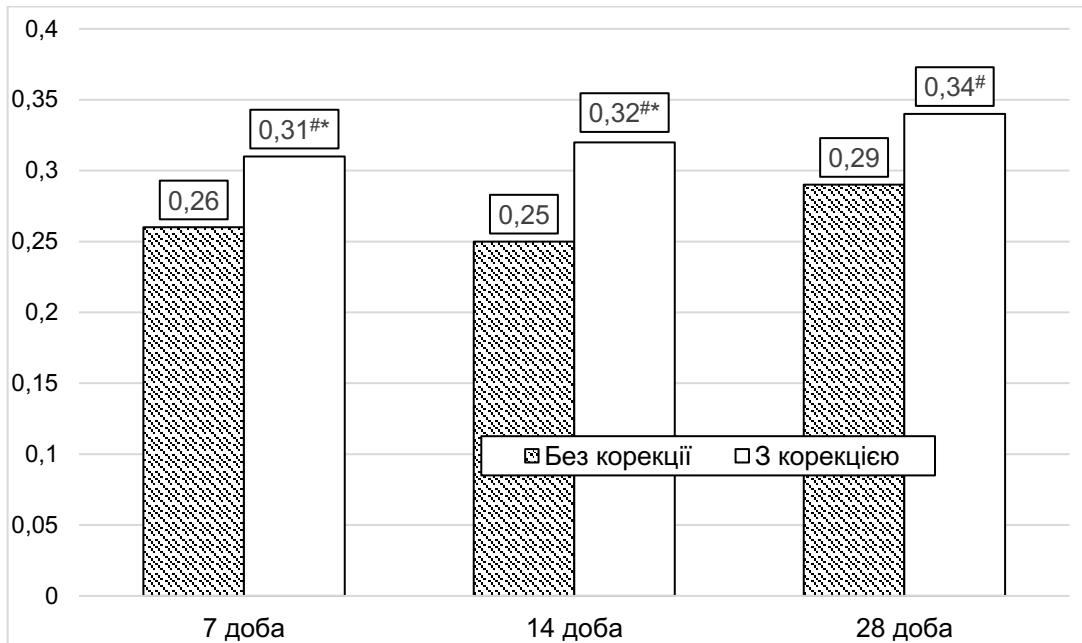


Рисунок 3.24 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку ГР-активності печінки у щурів-самців ($\text{мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання КСТ

Таблиця 3.16 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин ГР-активності 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 квантилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,08 (0,97; 1,14)	1,10 (1,05; 1,28)	0,96 (0,86; 1,02)
Самці	1,20 (1,13; 1,23)	1,26 (1,15; 1,37)	1,18 (1,11; 1,31)
p	>0,05	>0,05	<0,05

Таким чином, під впливом КСТ порівняно з контролем у щурів різної статі відмічають зниження ГР-активності печінки з мінімумом через 7-14 діб і наступним зростанням, яке тільки у щурів-самиць досягає рівня контролю.

Ступінь зниження величини досліджуваного показника у всі терміни посттравматичного періоду суттєво більший у щурів-самців порівняно зі щурами-самицями. Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів-самиць з КСТ не спостерігають суттєвих відмінностей величини ГР-активності порівняно з аналогічною групою без корекції, проте у щурів самців через 7, 14 та 28 діб експерименту показник стає статистично вірогідно більшим і через 28 діб досягає рівня контролю. Ступінь зростання величини ГР-активності в печінці під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів-самців суттєво більший, ніж у щурів-самиць через 28 діб експерименту.

3.4 Порушення маркерів цитолізу

Як видно з таблиці 3.17, під впливом КСТ у щурів-самиць вже через 1 добу посттравматичного періоду порівняно з контролем відмічали статистично вірогідне зростання АЛАТ-активність сироватки крові (на 27,6 %, $p < 0,05$). Через 3 доби показник продовжував зростати і на 58,8 % перевищив контрольну групу ($p < 0,05$) та на 24,5 % результат 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$). Через 7 діб показник досягав максимуму і ставав на 72,8 % більшим, ніж у контролі та статистично вірогідно перевищив результат 1 і 3 діб посттравматичного періоду (відповідно на 35,4 %, $p_1 < 0,05$ та на 8,8 %, $p_3 < 0,05$).

Через 14 діб експерименту показник порівняно з результатом 7 доби знижується, проте відмінності залишаються статистично не вірогідними ($p_7 > 0,05$). В цей термін показник на 65,9 % перевищував контроль ($p < 0,05$) та результат 1 доби експерименту (на 30,0 %, $p_1 < 0,05$). Через 28 діб показник продовжував знижуватися і ставав на 30,5 % меншим, ніж через 14 діб експерименту ($p_1 < 0,05$). В цей термін показник також виявився істотно меншим порівняно з результатами 3 і 7 діб експерименту (відповідно на 27,4 %, $p_3 < 0,05$ та на 33,2 %, $p_7 < 0,05$) й досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 3.17 – Вплив статі на АлАТ-активність сироватки крові (Од·л⁻¹) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
52,2 (43,1; 55,7)	66,6* (62,5; 67,9)	82,9* (78,7; 84,6) p ₁ <0,05	90,2* (88,4; 91,5) p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	86,6* (84,8; 88,0) p ₁ <0,05 p ₃ >0,05 p ₇ >0,05	60,2 (56,4; 63,5) p ₁ >0,05 p ₃ <0,05 p ₇ <0,05 p ₁₄ <0,05
Самці					
41,0 (36,8; 45,4)	84,8* (78,7; 86,5)	101,4* (99,5; 102,4) p ₁ <0,05	104,3* (98,8; 106,9) p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	92,6* (91,4; 95,6) p ₁ <0,05 p ₃ <0,05 p ₇ <0,05	78,4* (76,4; 81,0) 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

У щурів-самців під впливом КСТ АлАТ-активність сироватки крові порівняно з контролем теж зростала: через 1 добу експерименту – у 2,07 раза (p<0,05), через 3 доби – у 2,47 раза (p<0,05). В цей термін посттравматичного періоду показник досягав максимальної величини і залишався на такому ж рівні до 7 доби (p₃>0,05). Через 14 діб посттравматичного періоду показник починав знижуватися і ставав на 11,2 % меншим, порівняно з результатом 7 доби (p₇<0,05), проте продовжував перевищувати контроль у 2,26 раза (p<0,05). Через 28 діб показник продовжував знижуватися – на 15,3 % порівняно з результатом 14 доби експерименту (p₁₄<0,05). В цей термін показник досягав результату 1 доби посттравматичного періоду (p₁>0,05) й був істотно меншим, ніж через 3 і 7 доби експерименту (відповідно на 22,7 %, p₃<0,05 та на 24,8 %, p₇<0,05), проте статистично вірогідно перевищував контроль (на 91,2 %, p<0,05).

Порівняння дослідних груп показало, що у контрольній групі суттєвих відмінностей величини АлАТ-активності сироватки крові не виявили (p>0,05). Проте у посттравматичному періоді АлАТ-активність сироватки крові у щурів-самців у всі досліджувані терміни перевищувала щурів-самиць: через 1 добу – на

27,3 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 22,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 15,6 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 6,9 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 30,2 % ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин АлАТ-активності сироватки крові щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 3.25) показав, що через 1, 3, 7 та 14 діб експерименту показник суттєво перевищував у щурів-самців, ніж у щурів-самиць: відповідно на 61,7, 55,3, 46,8 та 6,6 %, $p < 0,05$). Через 28 діб експерименту відмінності між групами порівняння були не істотними ($p > 0,05$).

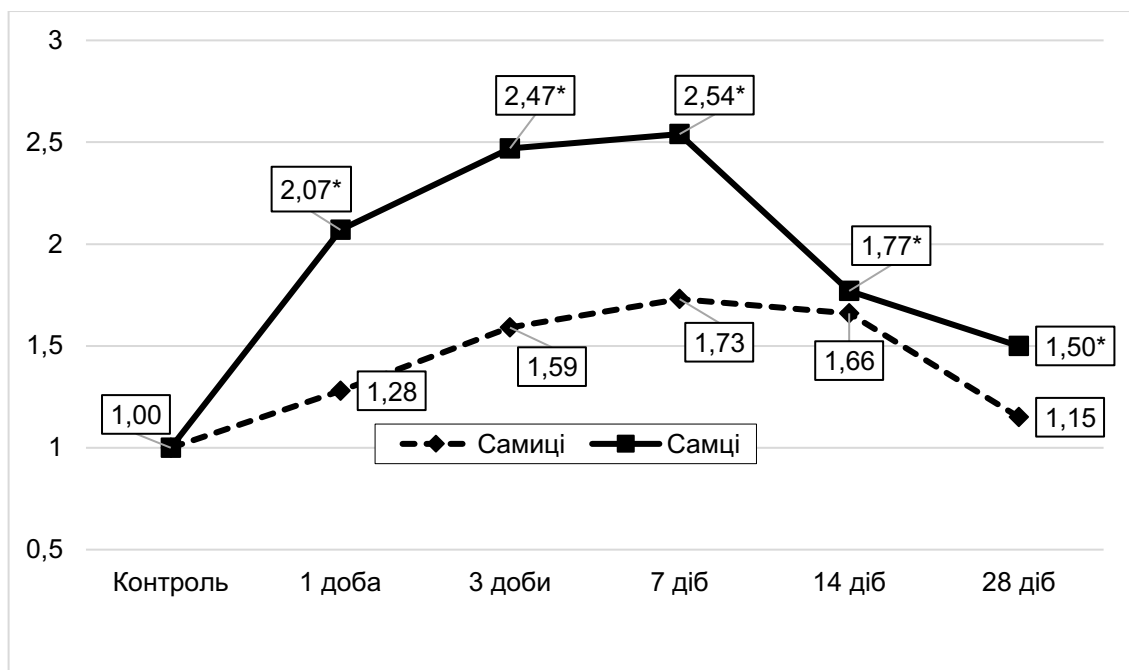


Рисунок 3.25 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин АлАТ-активності сироватки крові щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Аналіз впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ порівняно з аналогічною групою без корекції показав (рис. 3.26), що в усі терміни посттравматичного періоду АлАТ-активність сироватки крові знижувалася, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 7 і 14 діб експерименту (відповідно на 8,1 та 12,0 %, $p < 0,05$). В усі терміни експерименту у щурів з корекцією 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину

сукцинатом показник продовжував залишатися статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (відповідно на 38,5, 31,5 та 10,6 %, $p < 0,05$).

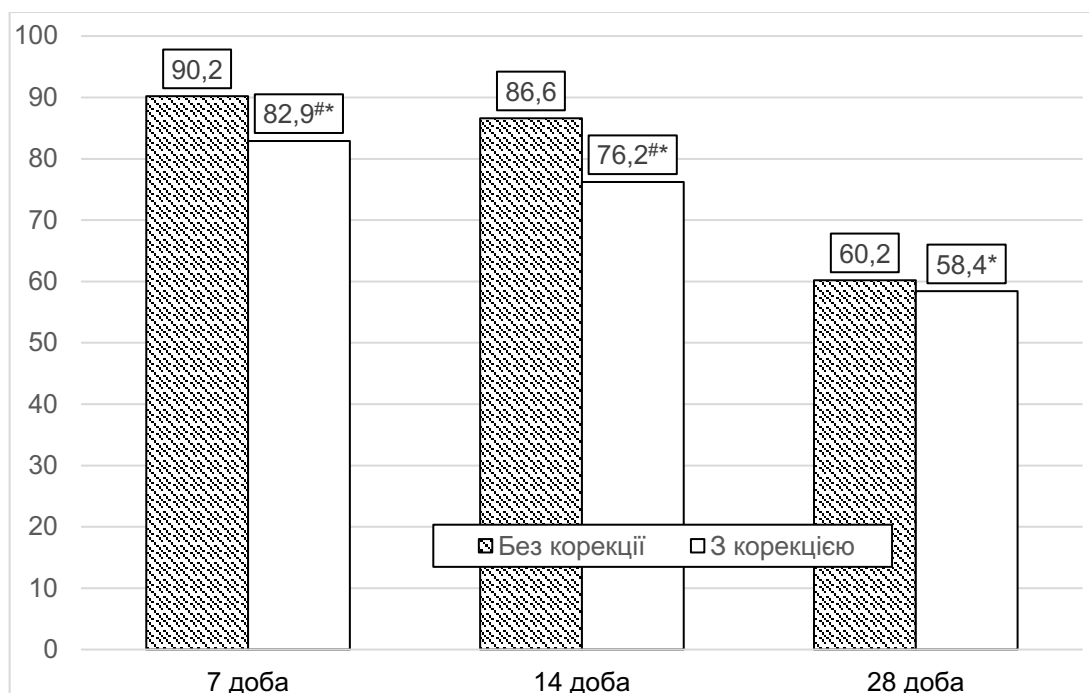


Рисунок 3.26 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку АлАТ-активності сироватки крові у щурів-самиць (Од·л⁻¹) після моделювання КСТ

У свою чергу, у щурів-самців з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно з аналогічною групою без корекції АлАТ-активність сироватки крові через 7, 14 та 28 діб експерименту статистично вірогідно зменшувалася: через 7 діб – на 16,9 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 21,8 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 15,8 % ($p < 0,05$) (рис. 3.27).

У всі досліджувані терміни посттравматичного періоду показник залишався істотно більшим, ніж у контролі: відповідно у 2,11 раза та на 76,6 і 61,0 % ($p < 0,05$).

Аналіз динаміка середнього відношення індивідуальних величин АлАТ-активності сироватки крові щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції показав (табл. 3.18), що показник у щурів-самців у всі

досліджувані терміни посттравматичного періоду був статистично вірогідно меншим ніж у щурів-самиць: відповідно на 9,8, 11,4 та 13,4 % ($p < 0,05$).

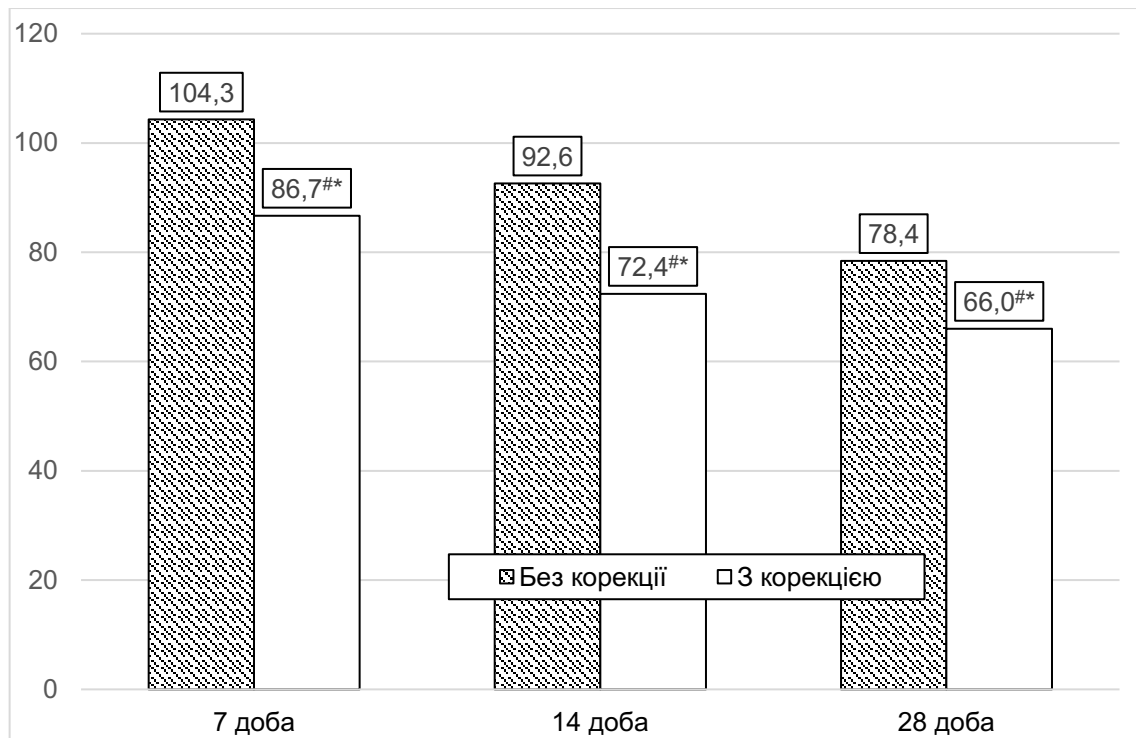


Рисунок 3.27 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку АЛАТ-активності сироватки крові у щурів-самців ($\text{Од}\cdot\text{л}^{-1}$) після моделювання КСТ

Таблиця 3.18 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин АЛАТ-активності сироватки крові 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 кuartилі))

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	0,92 (0,88; 0,93)	0,88 (0,86; 0,93)	0,97 (0,94; 1,02)
Самці	0,83 (0,81; 0,84)	0,78 (0,77; 0,80)	0,84 (0,83; 0,87)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі відмічають суттєве зростання АлАТ-активності сироватки крові з максимумом зростання у щурів-самиць через 7-14 діб експерименту, у щурів-самців – через 7 діб з наступним зниженням до 28 доби, яке тільки у щурів-самиць досягав рівня контролю. У всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців АлАТ-активність сироватки крові суттєво переважала щурів-самиць. Так само у щурів самців через 1, 3, 7 та 14 діб посттравматичного періоду суттєво більшим виявилось середнє відношення індивідуальних величин АлАТ-активності сироватки крові щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи порівняно зі щурами-самицями.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі супроводжується зниженням АлАТ-активності сироватки крові порівняно зі щурами без корекції. У щурів-самиць відмінності статистично вірогідні через 7 і 14 діб посттравматичного періоду, у щурів-самців – через 7, 14 та 21 добу експерименту. В ці терміни у щурів-самців також більшою є і ступінь зниження АлАТ-активність сироватки крові.

У свою чергу величина АсАТ-активності сироватки крові під впливом КСТ порівняно з контролем у щурів-самиць статистично вірогідно зростала, починаючи з 3 доби посттравматичного періоду (табл. 3.19). У цей термін показник ставав більшим, ніж у контролі на 26,1 % ($p < 0,05$) та на 12,7 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$). Через 7 діб експерименту показник досягав максимальної величини й був на 49,0 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$), на 33,2 % порівняно з результатом 1 доби посттравматичного періоду ($p_1 < 0,05$) та на 18,2 % порівняно з результатом 3 доби ($p_3 < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався й через 14 діб експерименту ($p_7 > 0,05$). Через 28 діб посттравматичного періоду відмічали зменшення АсАТ-активності, яка порівняно з результатом 14 доби ставала меншою на 26,6 % ($p_{14} < 0,05$) і досягала рівня 1 і 3 діб ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). Незважаючи на зниження, показник продовжував залишатися меншим, ніж у контролі (на 17,3 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.19 – Вплив статі на АсАТ-активність сироватки крові (Од·л⁻¹) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кватилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
111,5 (103,3;115,1)	124,8 (108,6; 127,4)	140,6* (132,3; 150,5) $p_1 < 0,05$	166,2* (152,2; 175,9) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	178,3* (163,2; 189,5) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	130,8* (122,0; 140,2) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
134,7 (117,5; 146,4)	167,8* (147,8; 184,6)	188,2* (168,2; 208,0) $p_1 > 0,05$	200,4* (194,7; 207,4) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	192,8* (174,8; 188,5) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	162,2* (159,1; 171,0) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

У щурів-самців під впливом КСТ порівняно з контролем показник суттєво зростав вже через 1 добу посттравматичного періоду (на 24,6 %, $p < 0,05$). До 7 доби показник досягав максимальної величини, на 48,8 % перевищив рівень контролю ($p < 0,05$) та на 19,4 % результат 1 доби посттравматичного періоду ($p_1 < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався й через 14 діб експерименту ($p_7 > 0,05$). Через 28 діб показник знижувався, ставав статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 14 і 7 діб посттравматичного періоду (відповідно на 15,9 %, $p_{14} < 0,05$ та на 19,1 %, $p_7 < 0,05$) та досягав рівня 1 і 3 діб ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). В цей термін показник залишався на 20,4 % більшим, ніж у контролі ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що в контролі величина АсАТ-активності сироватки крові була статистично вірогідно більшою у щурів-самців, ніж у щурів-самиць (на 20,8 %, $p < 0,05$). В динаміці експерименту у щурів-самців

з КСТ показник через 1, 3, 7 та 28 діб виявився суттєво більшим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 34,4, 33,8, 20,6 та 24,0 %, $p < 0,05$).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин АсАТ-активності сироватки крові щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 3.28) показав, що через 1, 3 та 14 діб посттравматичного періоду показник виявився більшим у групі щурів-самців, ніж щурів-самиць, проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$).

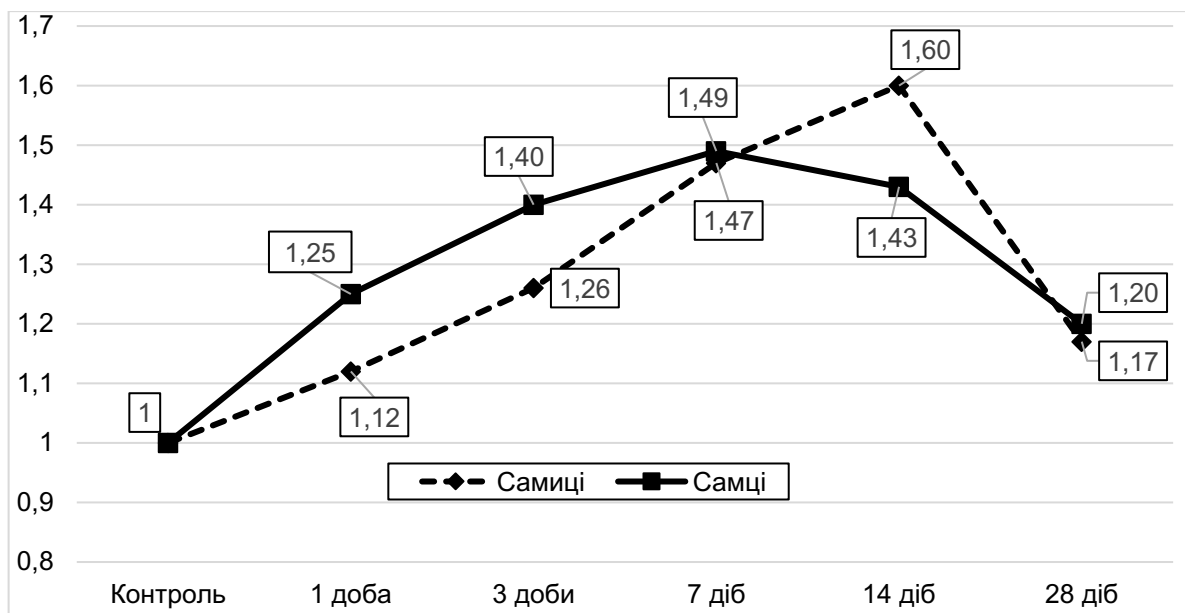


Рисунок 3.28 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин АсАТ-активності сироватки крові щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ (рис. 3.29) АсАТ-активність сироватки крові порівняно зі щурами без корекції через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду знижувалася. Результат виявився статистично вірогідним лише через 14 діб експерименту (на 13,6 %, $p < 0,05$). Незважаючи на позитивний вплив препарату, в піддослідних щурів-самиць показник не досягав рівня контролю і залишався статистично вірогідно більшим (відповідно на 39,2, 38,2 та 8,8 %, $p < 0,05$).

У щурів-самців з КСТ під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату АсАТ-активність сироватки крові порівняно з аналогічною групою без корекції теж знижувалася (рис. 3.30).

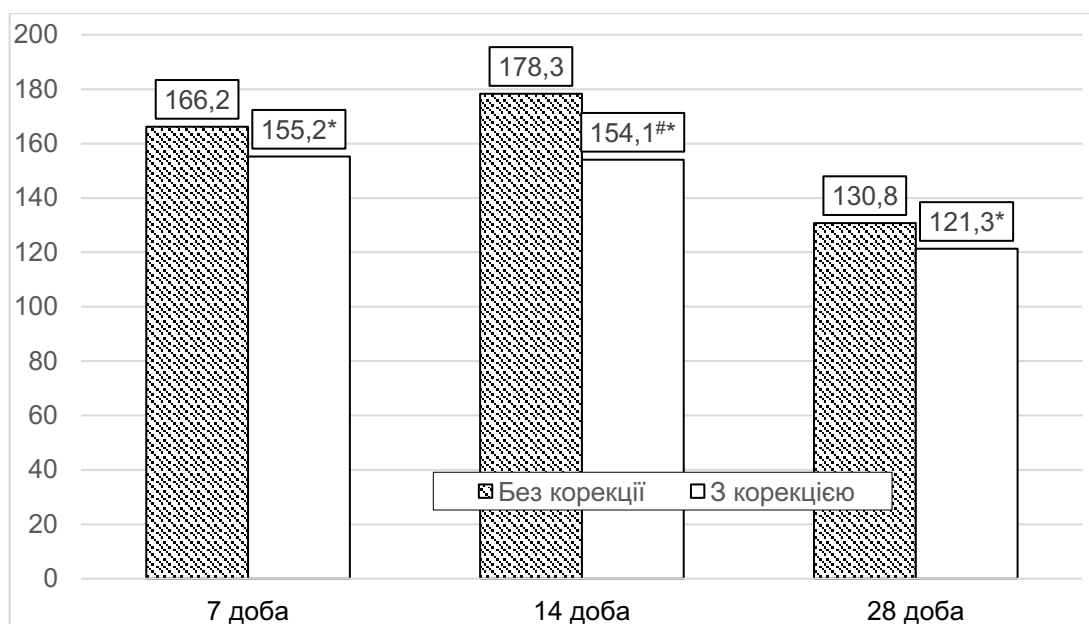


Рисунок 3.29 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку АсАТ-активності сироватки крові у щурів-самиць (Од·л⁻¹) після моделювання КСТ

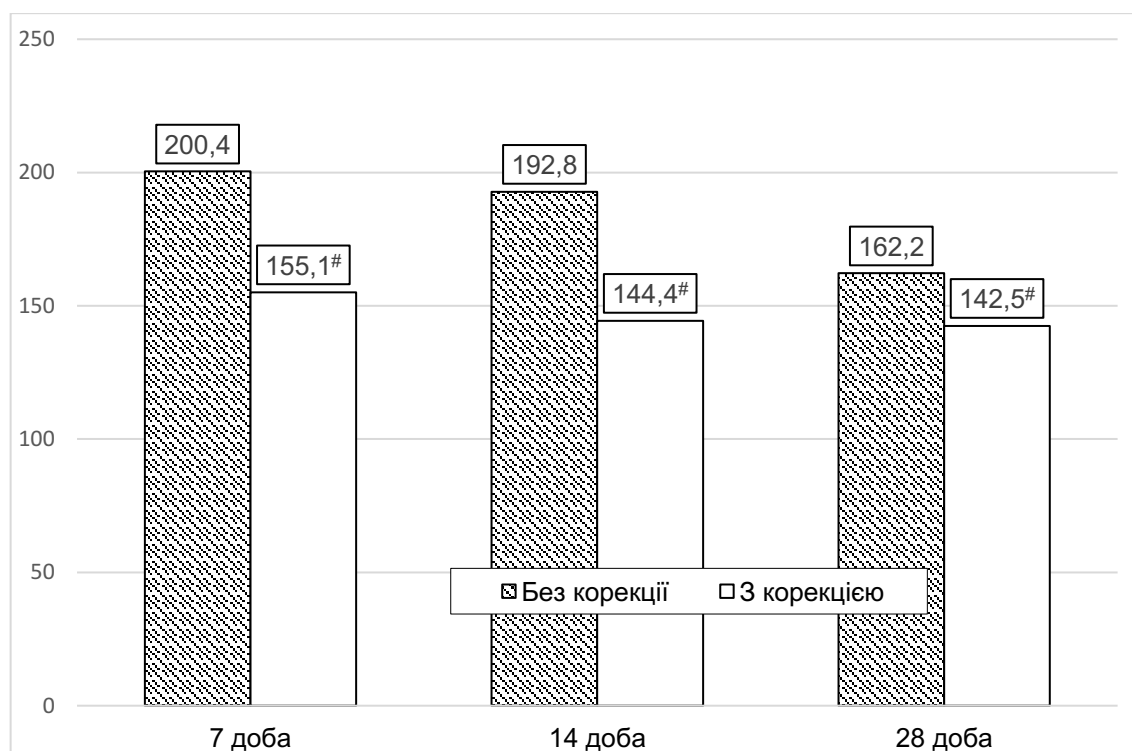


Рисунок 3.30 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку АсАТ-активності сироватки крові у щурів-самців (Од·л⁻¹) після моделювання КСТ

Результат виявився статистично вірогідним у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду: через 7 діб – на 22,6 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 25,1 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 12,1 % ($p < 0,05$). Слід відмітити, що в ці термін показник у групі щурів з корекцією суттєво не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин АсАТ-активності сироватки крові щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції (табл. 3.20) показав, що показник у щурів-самців через 7, 14 та 28 діб експерименту виявився меншим, ніж у щурів-самиць, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 28 діб експерименту ($p < 0,05$).

Таблиця 3.20 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин АсАТ-активності сироватки крові 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 квартилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	0,93 (0,83; 1,06)	0,86 (0,75; 0,91)	0,93 (0,91; 0,94)
Самці	0,77 (0,68; 0,83)	0,75 (0,71; 0,80)	0,88 (0,76; 0,90)
p	>0,05	>0,05	<0,05

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі АсАТ-активність сироватки крові порівняно з контролем зростає. У щурів-самиць показник досягає максимуму через 7-14 діб експерименту, а далі знижується і залишається істотно більшим від контролю. У щурів-самців показник досягає максимуму через 7 діб посттравматичного періоду, а далі до 28 діб теж знижується, проте залишається істотно більшим, ніж у контролі. АсАТ-активність сироватки крові у щурів-самців контрольної групи статистично вірогідно більша, ніж у щурів-самиць. Так само істотно більша АсАТ-активність сироватки крові у щурів-

самців і в динаміці КСТ через 1, 3, 7 та 28 діб спостереження. Незважаючи на це, ступінь зростання АсАТ-активності сироватки крові у щурів різної статі практично однакова. Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції АсАТ-активність сироватки крові знижується. У щурів-самиць результат статистично вірогідний лише через 14 діб посттравматичного періоду й досягає рівня контролю через 28 діб експерименту. У щурів-самців – результат порівняно зі щурами без корекції статистично значущий через 7, 14 та 28 діб експерименту і, починаючи з 7 доби експерименту досягає рівня контролю. У групі щурів-самців ступінь зниження АсАТ-активності сироватки крові під впливом корекції суттєво більший, ніж у щурів-самиць лише через 28 діб експерименту.

3.5 Особливості імунних реакцій

Під впливом КСТ у щурів різної статі в сироватці крові суттєво зростає вміст ЦІК (табл. 3.21). У щурів-самиць через 1 добу посттравматичного періоду показник порівняно з контролем зростає на 8,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 23,7 % ($p < 0,05$), що також виявилось істотно більшим порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 14,3 %, $p_1 < 0,05$). Через 7 діб показник досягав максимальної величини й був на 54,6 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$), та порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту (відповідно на 42,8 %, $p_1 < 0,05$ та на 25,0 %, $p_3 < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався й через 14 діб експерименту ($p_7 > 0,05$). Через 28 діб показник зменшувався (на 22,3 % порівняно з результатом 14 доби експерименту, $p_{14} < 0,05$). В цей термін показник також виявився істотно меншим, ніж через 7 діб експерименту (на 19,6 %, $p_7 < 0,05$), досягав рівня 1 і 3 діб ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$), проте був на 24,3 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

У щурів-самців вміст ЦІК у сироватці крові вже з 1 доби посттравматичного періоду зростає порівняно з контролем на 19,8 % ($p < 0,05$). У подальшому показник продовжував зростати й через 3 доби експерименту ставав

більшим, ніж контролі на 47,4 % ($p < 0,05$) та на 23,0 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$).

Таблиця 3.21 – Вплив статі на вміст ЦК у сироватці крові (ум.од.) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
97,0 (92,8; 99,8)	105,0* (103,0; 111,7)	120,0* (115,5; 126,0) $p_1 < 0,05$	150,0* (149,1; 159,8) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	155,2* (151,2; 174,3) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	120,6* (109,2; 131,6) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
114,0 (106,3; 121,8)	136,6* (131,0; 139,3)	168,0* (162,5; 180,0) $p_1 < 0,05$	195,2* (164,4; 197,5) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	183,2* (172,8; 184,2) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 > 0,05$	153,4* (147,1; 161,2) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Через 7 дів посттравматичного періоду показник досягав максимального рівня й на 71,2 % був більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). В цей термін показник перевищував результат 1 і 3 дів експерименту: відповідно на 42,8 % ($p_1 < 0,05$) та на 25,0 % ($p_3 < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався й через 14 дів експерименту ($p_{14} > 0,05$). Через 28 дів показник зменшувався (на 22,7 %, $p_{14} < 0,05$), був меншим порівняно з результатом 7 доби експерименту (на 19,6 %, $p_7 < 0,05$) та досягав результату 1 і 3 дів експерименту ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). В цей термін показник продовжував залишатися на 24,3 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

У щурів-самців вміст ЦК у сироватці крові зростав на тлі КСТ через 1 добу зростав на 19,8 % ($p < 0,05$). До 7 доби експерименту показник досягав

максимальної величини і на 71,2 % перевищував контрольний рівень ($p < 0,05$) та на 42,9 % результат 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до 14 доби експерименту ($p_7 > 0,05$). До 28 доби показник знижувався (на 16,3 %, $p_{14} < 0,05$), ставав статистично вірогідно меншим, ніж через 3 та 7 діб експерименту ($p_3 < 0,05$, $p_7 < 0,05$), проте залишався на 334,6 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що у контролі вміст ЦІК у щурів-самців виявився статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць (на 17,5 %, $p < 0,05$). Так само у щурів-самців через 1, 3, 7 та 28 діб посттравматичного періоду показник виявився істотно більшим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 30,1, 40,0, 30,1 та 27,2 %, $p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величини вмісту ЦІК у сироватці крові щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 3.31) показав, що у щурів-самців показник через 1, 3, 7 та 28 діб експерименту був більшим, ніж у щурів-самиць, проте результат виявився статистично вірогідним лише через 3 доби експерименту ($p > 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів-самиць викликало зменшення вмісту ЦІК у сироватці крові порівняно з аналогічною групою без корекції (рис. 3.32), однак результат був статистично вірогідним лише через 7 діб експерименту (на 8,0 %, $p < 0,05$). Слід зауважити, що у групі травмованих щурів-самиць з корекцією, показник через 7, 14 та 28 діб експерименту суттєво перевищував контрольну групу (відповідно на 42,3, 34,7 та 14,4 %, $p < 0,05$).

У щурів-самців з КСТ застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно з контрольною групою зумовлювало статистично вірогідне зниження вмісту ЦІК у сироватці крові у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду (відповідно на 23,0, 16,7 та 15,1 %, $p < 0,05$) (рис. 3.33).

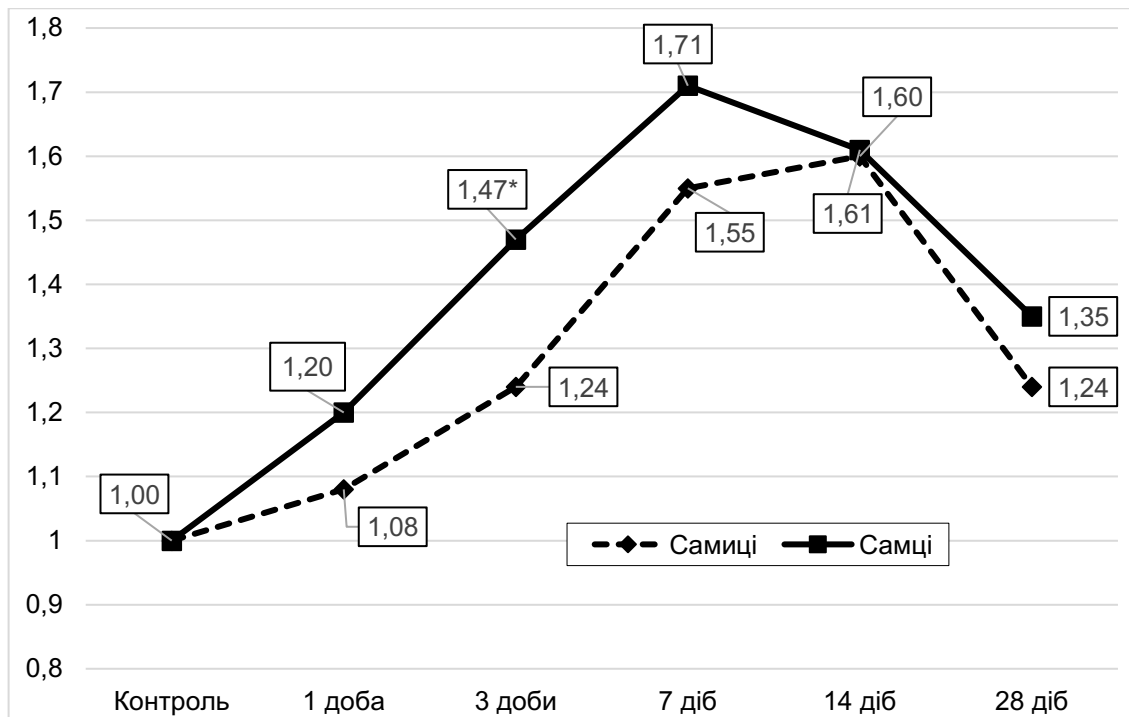


Рисунок 3.31 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величини вмісту ЦК у сироватці крові щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

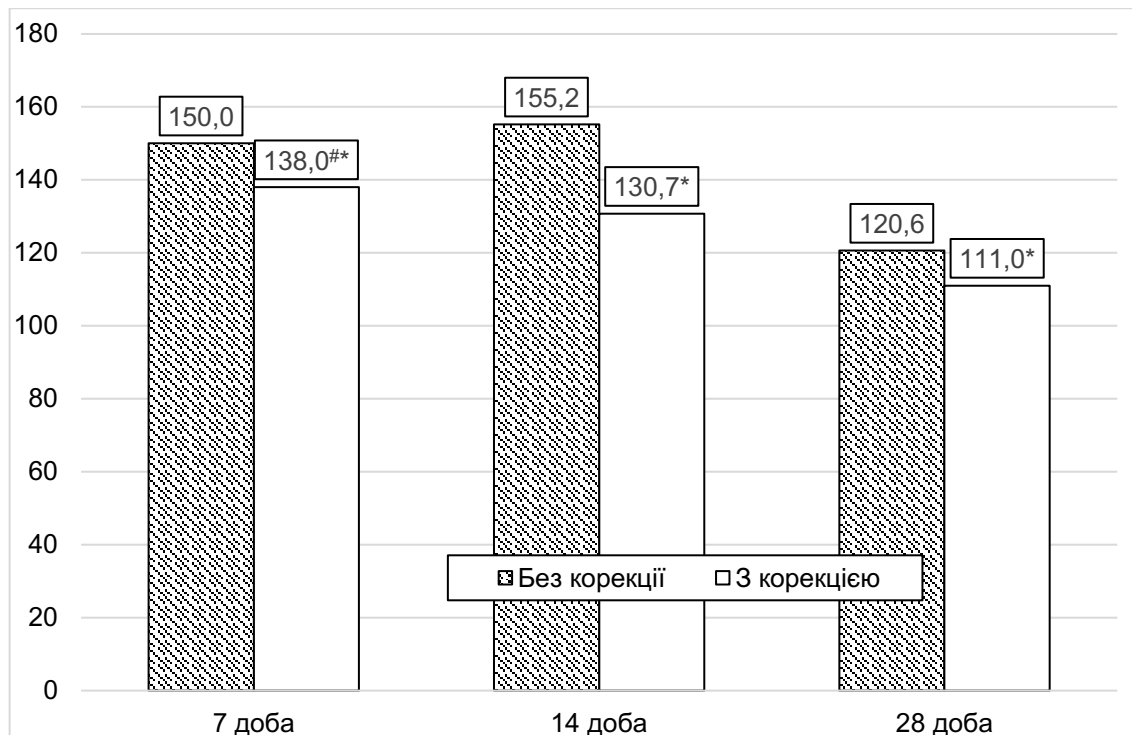


Рисунок 3.32 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гiдроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту ЦК у сироватці крові у щурів-самиць (ум.од.) після моделювання КСТ

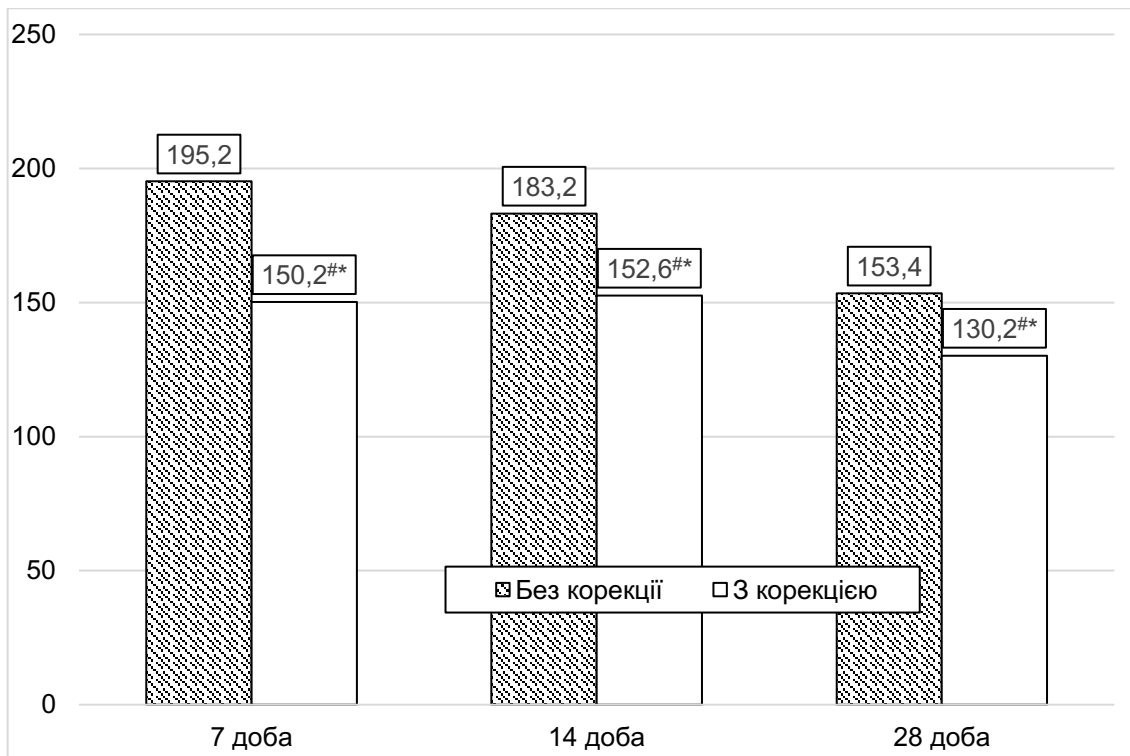


Рисунок 3.33 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку вмісту ЦІК у сироватці крові у щурів-самців (ум.од.) після моделювання КСТ

Незважаючи на проведену корекцію у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду показник не досягав рівня контрольної групи і залишався статистично вірогідно більшим: відповідно на 31,8, 33,8 та 24,5 %, $p < 0,05$).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин вмісту ЦІК у сироватці крові у щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції (табл. 3.22) показав, що у щурів-самців показник через 1 і 28 діб експерименту був статистично вірогідно менший, ніж у щурів-самиць: через 7 діб – на 16,3 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 21,7 % ($p < 0,05$).

Таким чином, КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем зумовлює збільшення вмісту ЦІК у сироватці крові з максимумом через 7-14 діб експерименту і наступним зниженням, яке не досягає рівня контролю. Через 1, 3, 7 та 28 діб посттравматичного періоду показник статистично вірогідно більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць. Так само у щурів самців через 3 доби

експерименту суттєво більше порівняно з щурами-самицями середнє відношення індивідуальних величини вмісту ЦК у сироватці крові щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи.

Таблиця 3.22 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ЦК у сироватці крові у 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 кuartилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	0,92 (0,87; 0,98)	0,84 (0,76; 1,00)	0,92 (0,92; 0,94)
Самці	0,77 (0,71; 0,81)	0,83 (0,80; 0,96)	0,72 (0,72; 0,74)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів різної статі вміст ЦК у сироватці крові знижується. У щурів-самиць результат статистично вірогідний через 7 діб експерименту, у щурів-самців – у всі терміни експерименту. Незважаючи на корекцію, показник у дослідних групах не досягає рівня контролю. Через 7 і 28 діб експерименту у щурів-самців ступінь зниження вмісту ЦК у сироватці крові статистично вірогідно більший, ніж у щурів-самиць.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у наукових працях автора [170-177].

РОЗДІЛ 4

ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНА І ЖОВЧОВИДІЛЬНА ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПРИДИНУ СУКЦИНАТОМ

4.1 Порухення жовчоутворювальної функції печінки

Нами встановлено, що у щурів-самиць під впливом КСТ порівняно з контролем (табл. 4.1) через 1 добу посттравматичного періоду у жовчі суттєво знижувався вміст СЖК (на 12,3 %, $p < 0,05$). Через 3 доби експерименту показник продовжував знижуватися і ставав на 28,1 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 18,0 % порівняно з результатом 1 доби ($p_1 < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився й через 7 та 14 діб посттравматичного періоду ($p_3 > 0,05$). Через 7 діб показник був меншим, ніж у контролі на 35,6 % ($p < 0,05$) та порівняно з 1 добою експерименту – на 26,5 % ($p_1 < 0,05$), через 14 діб – відповідно на 30,1 % ($p < 0,05$) та на 20,3 % ($p_1 < 0,05$). Через 28 діб посттравматичного періоду показник зростав і ставав статистично вірогідно більшим, порівняно з результатом 1 доби спостереження на 117,2 % ($p_1 < 0,05$), 3 доби – на 42,8 % ($p_3 < 0,05$); 7 доби – на 59,6 % ($p_7 < 0,05$) та 14 доби – на 47,0 % ($p_{14} < 0,05$). В цей термін показник досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

У щурів-самців динаміка порушень вмісту в жовчі СЖК під впливом КСТ була подібною. Через 1 добу після нанесення травми показник ставав статистично вірогідно меншим порівняно з контролем (29,5 %, $p < 0,05$). У подальшому показник продовжував знижуватися й досягав мінімальної величини через 7 діб експерименту. В цей термін вміст у жовчі СЖК виявився на 35,6 % меншим, ніж у контролі, на 26,6 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$) та на 10,5 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p_3 < 0,05$). Через 14 діб величина досліджуваного показника

порівняно з результатом 7 доби експерименту суттєво не змінювалася ($p_7 > 0,05$). Через 28 діб показник зростав, ставав статистично вірогідно більшим, порівняно з результатом 7 і 14 діб експерименту (відповідно на 31,3 %, $p_7 < 0,05$ та на 38,0 %, $p_{14} < 0,05$) і досягав рівня 3 доби експерименту ($p_3 > 0,05$). В цей термін показник продовжував залишатися істотно меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту (на 12,1 %, $p_1 < 0,05$) та контрольної групи (на 38,1 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.1 – Вплив статі на вміст сумарних жовчних кислот у жовчі (г·л⁻¹) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
1,46 (1,43; 1,56)	1,28* (1,22; 1,33)	1,05* (0,98; 1,16) $p_1 < 0,05$	0,94* (0,90; 1,03) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,02* (0,92; 1,11) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 > 0,05$	1,50 (1,43; 1,58) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
1,76 (1,73; 1,80)	1,24* (1,20; 1,34)	1,01* (0,92; 1,05) $p_1 < 0,05$	0,83* (0,74; 0,88) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,79* (0,72; 0,88) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	1,09* (1,05; 1,13) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Примітка. Тут і в інших таблицях розділу 4: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$); p – вірогідність відмінностей між групами самиць і самців; p_1 – вірогідність відмінностей стосовно 1 доби експерименту; p_3 – вірогідність відмінностей стосовно 3 доби експерименту; p_7 – вірогідність відмінностей стосовно 7 доби експерименту; p_{14} – вірогідність відмінностей стосовно 14 доби експерименту.					

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

Враховуючи той факт, що у щурів-самиць вміст у жовчі СЖК статистично

вірогідно відрізнявся від щурів-самців і був на 17,0 % меншим, ми провели аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин вмісту СЖК у жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи, який відображає ступінь відхилення показника від контролю (рис. 4.1).

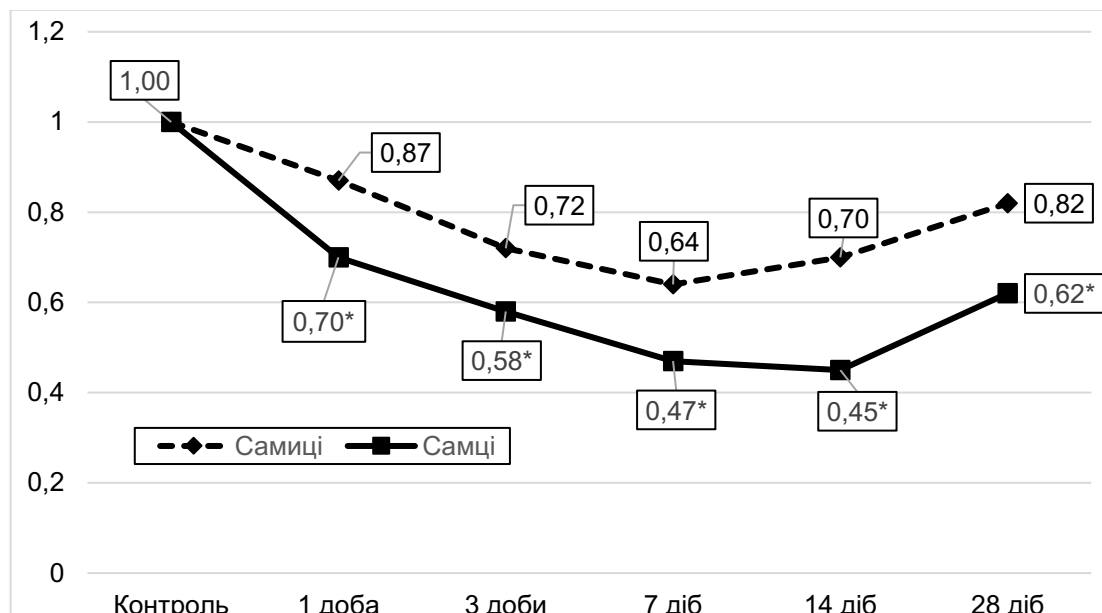


Рисунок 4.1 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Примітка. Тут і на і рис. 4.1, 4.4, 4.7, 4.10, 4.13, 4.16, 4.19 розділу 4: * – відмінності між дослідними групами щурів-самиць і щурів-самців статистично вірогідні ($p < 0,05$).

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

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату показало, що у щурів-самиць (рис. 4.2), вміст у жовчі СЖК порівняно зі щурами без корекції зростав. Показник виявився статистично вірогідно більший через 14 та 28 діб посттравматичного періоду (відповідно на 17,6 та 12,5 %, $p < 0,05$).

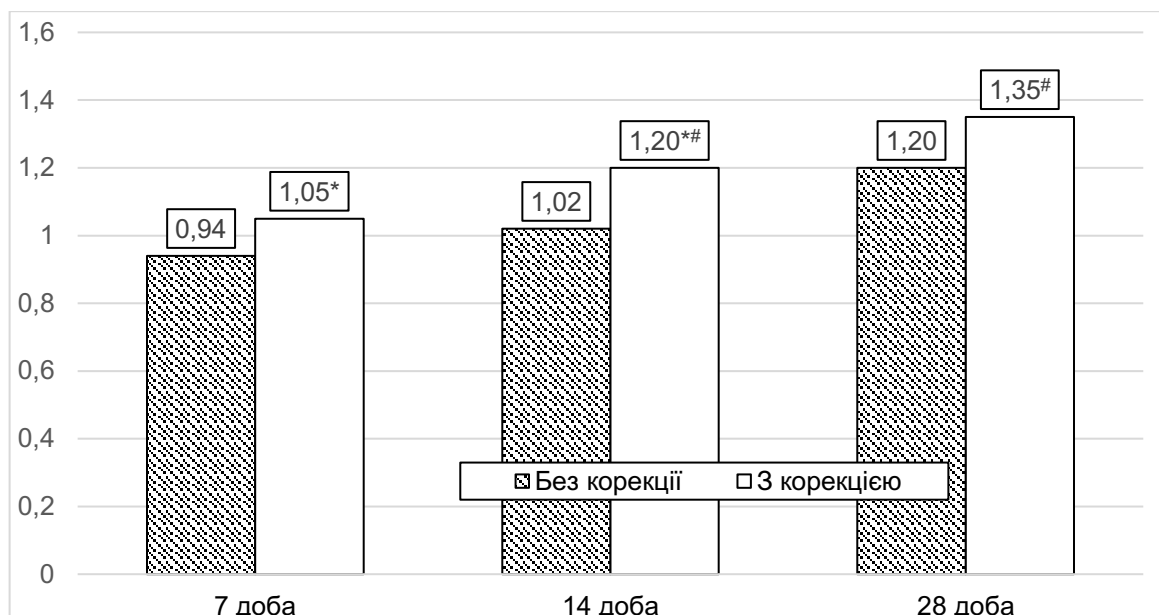


Рисунок 4.2 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку сумарних жовчних кислот у жовчі щурів-самиць (г·л⁻¹) після моделювання КСТ

Примітка. Тут і на рис. 4.2, 4.3, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 4.11, 4.12, 4.14, 4.15, 4.17, 4.18, 4.20, 4.21 розділу 4: # – відмінності порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідні ($p < 0,05$); * – відмінності порівняно зі щурами контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$).

У свою чергу у щурів-самців (рис. 4.3) показник під впливом корекції виявився статистично вірогідно більшим у всі досліджувані терміни спостереження: через 7 діб – на 21,7 % ($p < 0,05$) через 14 діб – на 38,0 % ($p < 0,05$) через 28 діб – на 31,2 % ($p < 0,05$).

З метою порівняння ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі розраховували динаміку середнього відношення індивідуальних величин вмісту СЖК у жовчі щурів з КСТ під впливом корекції до середньої величини травмованих щурів без корекції (табл. 4.2).

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

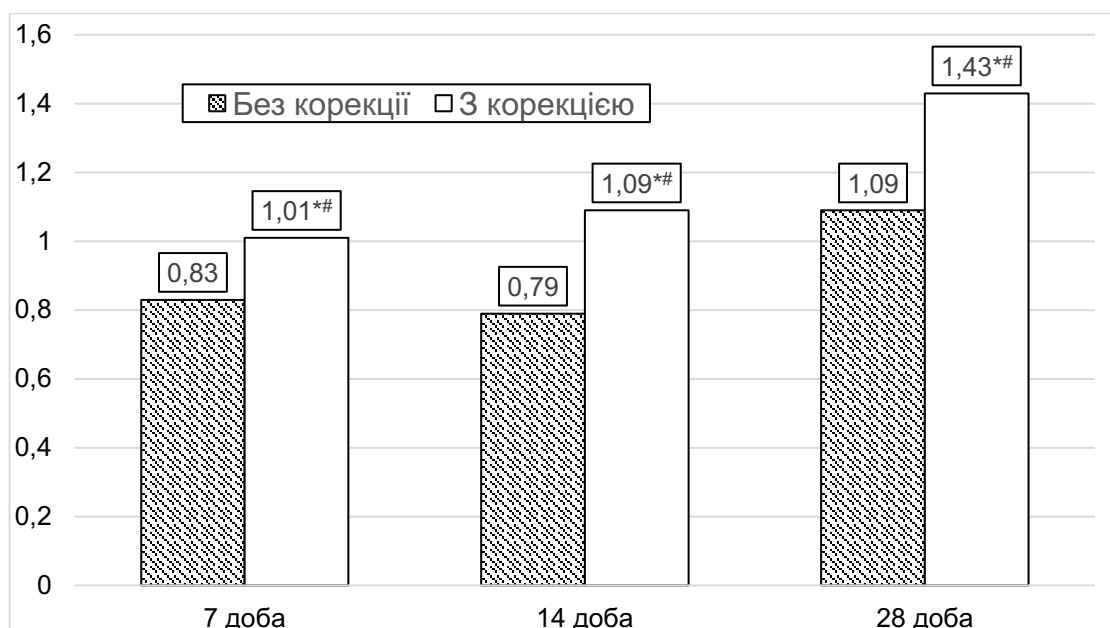


Рисунок 4.3 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцината на динаміку сумарних жовчних кислот у жовчі щурів-самців (г·л⁻¹) після моделювання КСТ

Таблиця 4.2 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі 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 квантилі))

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

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі вміст СЖК у жовчі порівняно з контролем суттєво знижується до 7 доби, а далі зростає, проте тільки у щурів-самиць досягає рівня контролю. Через 7, 14 і 28 діб показник статистично вірогідно менший у щурів-самців, ніж у щурів самиць. У щурів самців у всі терміни посттравматичного періоду ступінь зниження вмісту СЖК суттєво більший, ніж у щурів-самиць.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів різної статі за умов КСТ порівняно зі щурами без корекції сприяє меншим порушенням вмісту в жовчі СЖК, ступінь зростання якого у щурів-самців суттєво більший через 14 і 28 діб експерименту.

Під впливом КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем відмічали зниження вмісту кон'югованого білірубину в жовчі (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Вплив статі на вміст кон'югованого білірубину в жовчі ($\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
74,4 (72,3; 80,0)	70,2* (62,2; 71,3)	64,4* (61,0; 67,7) $p_1 > 0,05$	59,9* (57,6; 60,4) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	63,8* (61,8; 68,6) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	67,2* (62,2; 69,8) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} > 0,05$
Самці					
66,1 (59,9; 72,3)	61,3 (58,9; 62,4)	58,4 (57,3; 60,0) $p_1 > 0,05$	51,7* (50,5; 55,4) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	51,9* (50,8; 53,9) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	52,3* (50,5; 54,5) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$ $p_{14} > 0,05$
$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

У щурів-самиць показник через 1 добу посттравматичного періоду ставав статистично вірогідно меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Через 3 доби показник знизився на 13,4 % ($p < 0,05$), через 7 діб досягав мінімальної величини й був на 19,4 % меншим ($p < 0,05$). В цей термін показник виявився також суттєво меншим порівняно з 1 і 3 добами експерименту (відповідно на 14,7 %, $p_1 < 0,05$ та 7,0 %, $p_3 < 0,05$). Починаючи з 14 доби показник починав зростати, досягав рівня 1 і 3 діб експерименту ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$), проте був на 14,2 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Через 28 діб експерименту показник продовжував зростати, ставав на 12,2 % більшим, порівняно з результатом 7 доби експерименту ($p_7 < 0,05$), проте

залишався істотно меншим, ніж у контролі (на 9,7 %, $p < 0,05$).

У щурів-самців під впливом КСТ порівняно з контролем показник теж знижувався, проте результат ставав статистично вірогідним, починаючи з 7 доби експерименту (на 21,8 %, $p < 0,05$). В цей термін показник також був істотно меншим, порівняно з результатом 1 і 3 діб експерименту ($p_1 < 0,05$, $p_3 < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився й через 14 та 28 діб ($p_7 > 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що в контролі вміст кон'югованого білірубіну в жовчі виявився статистично вірогідно меншим у групі щурів-самців порівняно зі щурами-самицями (на 11,2 %, $p < 0,05$). Під впливом травми у групі щурів-самців через 3, 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду показник залишався істотно меншим, ніж у групі щурів-самиць (відповідно на 9,3, 13,7, 18,6 та 22,2 %, $p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи показав (рис. 4.4), що через 1, 3 та 7 діб посттравматичного періоду відмінності величини досліджуваного показника у щурів-самців і щурів-самиць були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Водночас через 14 та 28 діб показник виявився істотно меншим у групі щурів-самців порівняно зі щурами-самицями (відповідно на 17,7 та 12,2 %, $p < 0,05$).

Застосування шурам-самицям з КСТ 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (рис. 4.5) порівняно зі щурами без корекції через 7, 14 та 28 діб експерименту призводило до статистично вірогідного зростання вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі ($p < 0,05$). Водночас у всі досліджувані терміни експерименту показник залишався істотно меншим, ніж контролі (відповідно на 15,8, 10,5 та 7,5 %, $p < 0,05$).

У щурів-самців з КСТ (рис. 4.6) застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі щурами без корекції теж викликало статистично вірогідне зростання вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі: через 7 діб – на 20,1 % ($p < 0,05$); через 14 діб – на 18,1 % ($p < 0,05$); через 28 діб – на 18,9 %

($p < 0,05$). Під впливом корекції в ці терміни експерименту показник досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

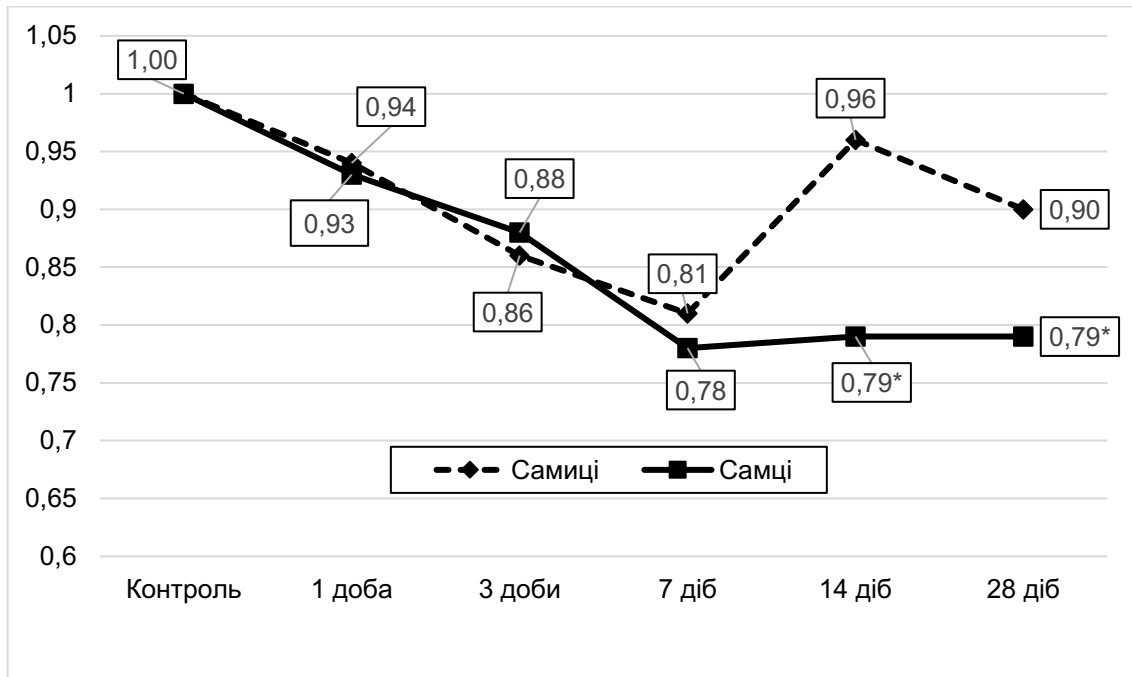


Рисунок 4.4 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту кон'югованого білірубину в жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

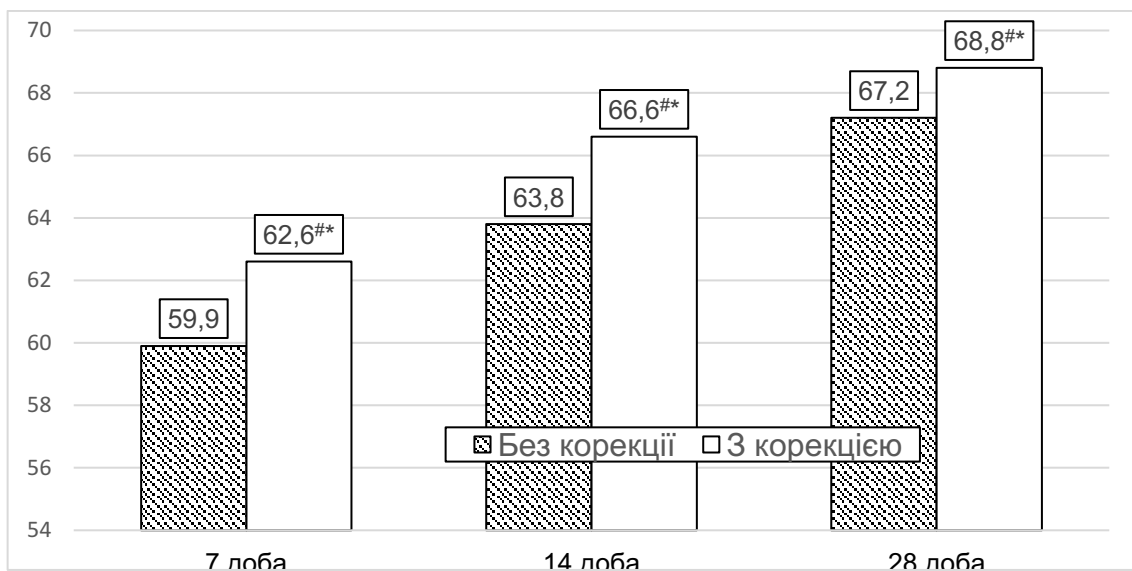


Рисунок 4.5 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку кон'югованого білірубину в жовчі щурів-самиць ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) після моделювання КСТ

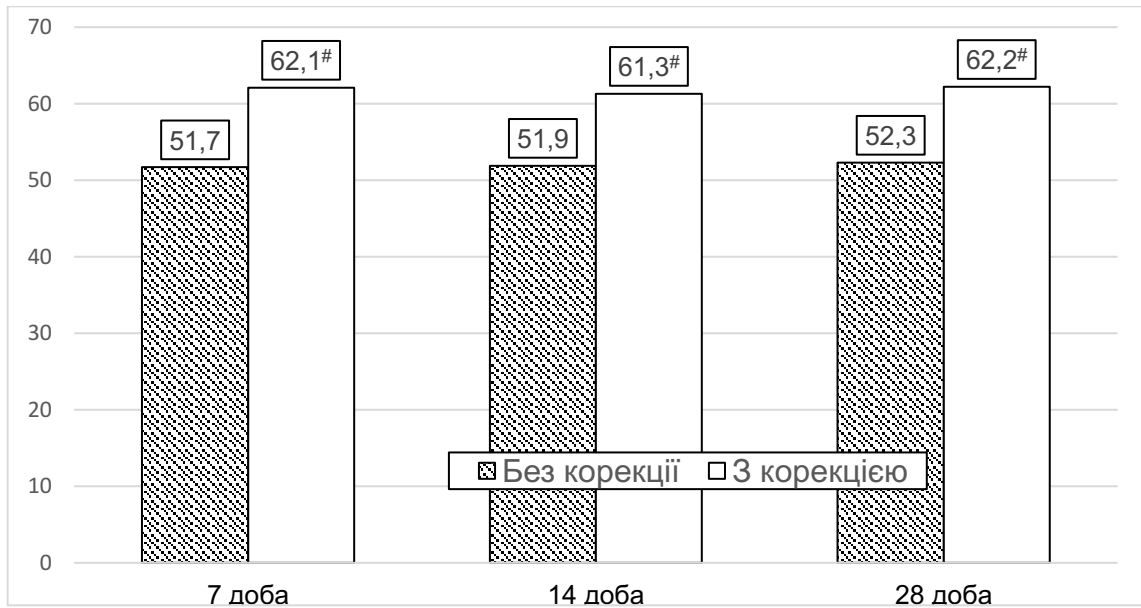


Рисунок 4.6 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку кон'югованого білірубіну кислот у жовчі щурів-самців (г·л⁻¹) після моделювання КСТ

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції (табл. 4.4) показав, що через 7 і 14 діб показник виявився статистично вірогідно більшим у щурів-самців, порівняно зі щурами-самицями (відповідно на 14,3 та 13,5 %, $p < 0,05$). Через 28 діб відмінності між щурами різної статі були не істотними ($p > 0,05$).

Таким чином, за умов КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем суттєво знижується вміст у жовчі кон'югованого білірубіну: у щурів-самиць – починаючи з 1 доби експерименту, у щурів-самців – починаючи з 7 доби експерименту. Через 7 діб показник в обох групах досягає мінімальної величини, а далі до 28 доби зростає. У контролі, а також через 3, 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду вміст у жовчі кон'югованого білірубіну у щурів-самців суттєво менший, ніж у щурів-самиць. Через 14 та 28 діб експерименту ступінь зниження вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі суттєво більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

Таблиця 4.4 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі 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 квантилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,05 (0,98; 1,10)	1,04 (0,96; 1,07)	1,02 (0,98; 1,03)
Самці	1,20 (1,16; 1,25)	1,18 (1,15; 1,29)	1,05 (1,01; 1,19)
p	<0,05	<0,05	>0,05

Під впливом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів різної статі з КСТ вміст кон'югованого білірубіну порівняно зі щурами без корекції через 7, 14 та 28 діб експерименту суттєво зростає, причому у щурів-самців під впливом корекції досягає рівня контрольної групи. За цих умов ступінь зростання показника під впливом корекції через 7 та 14 діб експерименту суттєво більший у щурів-самців, порівняно зі щурами-самицями.

Як видно з табл. 4.5, у щурів-самиць під впливом КСТ статистично вірогідно зменшувалася величина холато-холестеролового коефіцієнта жовчі у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду: через 1 добу – на 19,6 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 38,5 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 50,0 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 42,9 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 28,2 % ($p < 0,05$).

В динаміці показник до 7 доби знижувався й досягав мінімальної величини. В цей термі показник був статистично вірогідно меншим, ніж через 1 і 7 діб експерименту (відповідно на 37,8 %, $p_1 < 0,05$ та 18,7 %, $p_3 < 0,05$). До 28 доби експерименту показник зростав і через 28 діб ставав суттєво більшим, порівняно з результатом усіх попередніх термінів спостереження ($p_1 < 0,05$, $p_3 < 0,05$, $p_7 < 0,05$, $p_{14} < 0,05$).

У щурів-самців динаміка холато-холестеролового коефіцієнта жовчі під впливом КСТ була подібною. Показник у всі терміни посттравматичного періоду

був статистично вірогідно меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Так само через 7 діб експерименту показник досягав мінімальної величини й був на 53,1 % меншим, ніж через 1 добу експерименту ($p_1 < 0,05$), та на 37,0 % меншим, порівняно з результатом 3 доби ($p_3 < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився й через 14 діб експерименту ($p_7 > 0,05$). Через 28 діб показник зростав, ставав на 50,9 % більшим, ніж через 14 діб ($p_{14} < 0,05$), досягав рівня 3 доби експерименту ($p_3 > 0,05$), проте був на 56,7 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5 – Вплив статі на холато-холестероловий коефіцієнт жовчі (ум.од.) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
6,94 (6,48; 7,85)	5,58* (5,25; 5,89)	4,27* (3,88; 4,71) $p_1 < 0,05$	3,47* (3,24; 3,50) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	3,96* (3,79; 4,10) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	4,98* (4,98; 5,13) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
9,65 (9,30; 9,86)	6,27* (5,97; 6,46)	4,67* (4,50; 4,75) $p_1 < 0,05$	2,94* (2,87; 3,13) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	2,77* (2,60; 2,89) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	4,18* (4,07; 4,50) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Порівняння щурів різної статі показало, що в контролі холато-холестероловий коефіцієнт жовчі у щурів-самців виявився істотно більшим, ніж у щурів-самиць (на 39,0 %, $p < 0,05$). Так само показник був більшим у щурів-самців й через 1 добу експерименту (на 12,4 %, $p < 0,05$). Разом з тим, через 7, 14 та 28 діб експерименту показник, навпаки, ставав статистично вірогідно більшим у щурів-самиць, ніж щурів-самців (відповідно на 18,0, 43,0 та 19,1 %, $p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин холато-холестеролового коефіцієнта жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до

середньої величини контрольної групи (рис. 4.7) показав, що у всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців показник був істотно меншим, ніж у щурів-самиць: через 1 добу – на 18,8 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 21,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 40,0 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 49,1 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 40,3 % ($p < 0,05$).

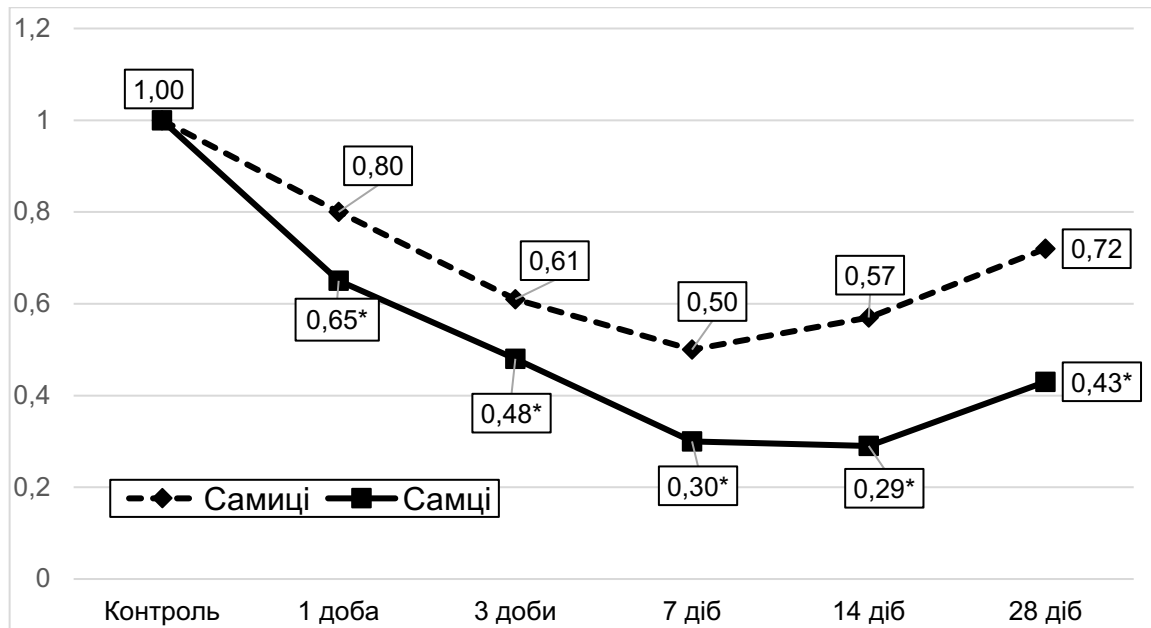


Рисунок 4.7 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин холато-холестеролового коефіцієнта жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ (рис. 4.8) викликало статистично вірогідне зростання величини холато-холестеролового коефіцієнта жовчі: через 7 діб – на 20,5 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 23,7 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 29,9 % ($p < 0,05$). Незважаючи на зростання величини досліджуваного показника, через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду показник продовжував залишатися статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (відповідно на 39,8, 29,4 та 12,4 %, $p < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самців з КСТ (рис. 4.9) показало, що холесто-холестероловий коефіцієнт жовчі під впливом препарату зростає: через 7 діб – на 39,1 %, через 14

діб – на 58,8 %, через 28 діб – на 58,1 %. У всі досліджувані терміни посттравматичного періоду результат виявився статистично вірогідним ($p < 0,05$).

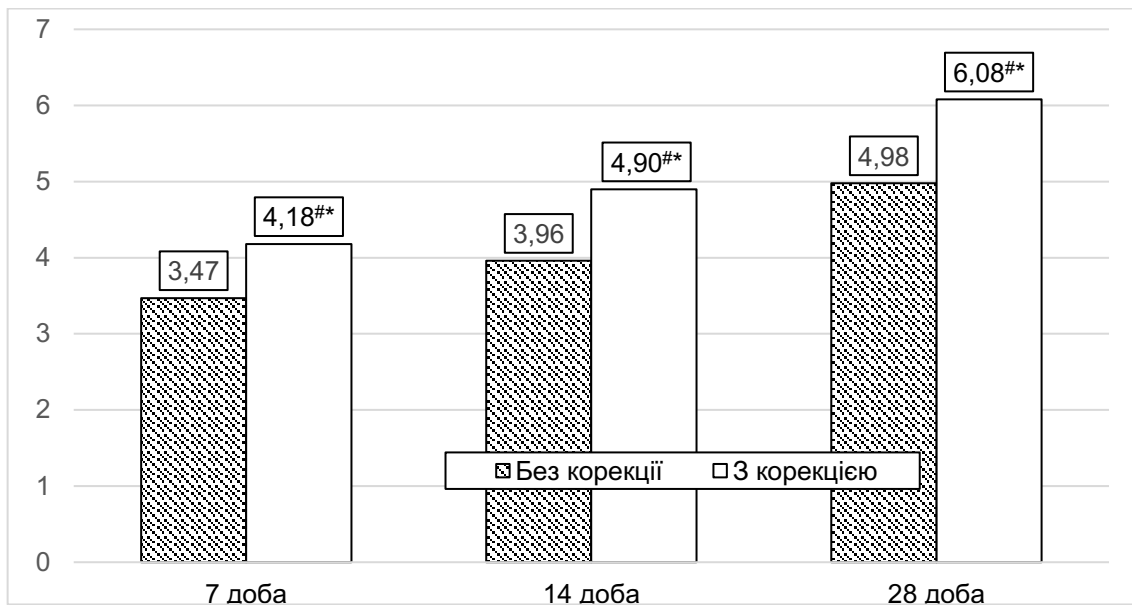


Рисунок 4.8 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку холато-холестеролового коефіцієнта жовчі щурів-самиць (ум.од.) після моделювання КСТ

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самців з КСТ (рис. 4.9) показало, що холесто-холестероловий коефіцієнт жовчі під впливом препарату зростав: через 7 діб – на 39,1 %, через 14 діб – на 58,8 %, через 28 діб – на 58,1 %. У всі досліджувані терміни посттравматичного періоду результат виявився статистично вірогідним ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин холато-холестеролового коефіцієнта жовчі щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції показав (табл. 4.6) що через 7, 14 та 28 діб експерименту показник у щурів-самців був статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць: відповідно на 15,8, 29,0 та 29,5 % ($p < 0,05$).

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі холато-холестероловий коефіцієнт стає істотно менший, ніж у контролі, у всі досліджувані терміни

посттравматичного періоду. В динаміці показник до 7 доби знижується, а далі зростає, не досягаючи рівня контролю. Через 7, 14 та 28 діб експерименту у щурів-самців показник статистично вірогідно менший, ніж у щурів-самиць. Ступінь зниження величини холато-холестеролового коефіцієнта у щурів-самців був суттєво більшим порівняно зі щурами-самицями у всі терміни посттравматичного періоду.

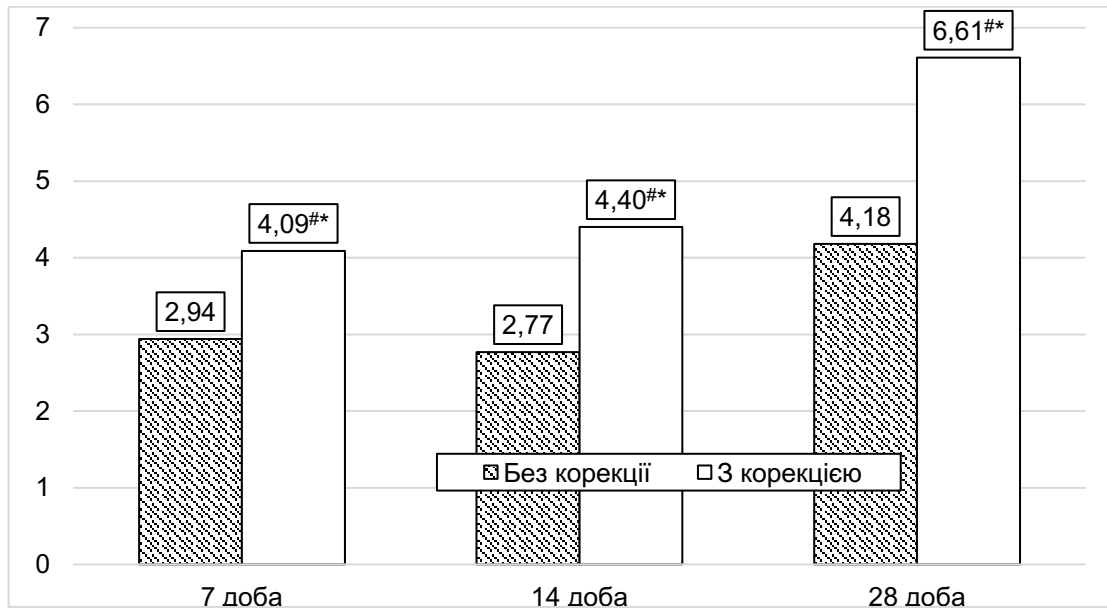


Рисунок 4.9 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку холато-холестеролового коефіцієнта жовчі щурів-самців (ум.од.) після моделювання КСТ

Таблиця 4.6 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин холато-холестеролового коефіцієнта жовчі 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 квантілі))

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,20 (1,17; 1,22)	1,24 (1,22; 1,26)	1,22 (1,18; 1,26)
Самці	1,39 (1,31; 1,46)	1,60 (1,54; 1,65)	1,58 (1,57; 1,66)
p	<0,05	<0,05	<0,05

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину у щурів різної статі з КСТ викликає статистично вірогідне збільшення величини холато-холестеролового коефіцієнта через 7,14 та 28 діб посттравматичного періоду, проте ступінь зростання у ці терміни суттєво перевищує у щурів-самців.

Ступінь кон'югації білірубіну жовчі (табл. 4.7) під впливом КСТ порівняно з контролем у щурів-самиць знижувався. Результат ставав статистично вірогідним, починаючи з 3 доби експерименту – на 19,0 % ($p < 0,05$). До 7 доби показник досягав мінімальної величини і ставав на 28,0 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$), а також порівняно з результатом 1 і 3 доби посттравматичного періоду (відповідно на 22,3 %, $p_1 < 0,05$ та на 11,0 %, $p_3 < 0,05$).

Таблиця 4.7 – Вплив статі на ступінь кон'югації білірубіну жовчі (%) в динаміці КСТ ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
72,5 (69,5; 78,0)	67,2 (58,8; 71,7)	58,7* (56,0; 65,7) $p_1 > 0,05$	52,2* (49,9; 55,2) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	59,5* (57,7; 63,5) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	61,6* (59,2; 67,1) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} > 0,05$
Самці					
64,3 (59,7; 65,0)	57,3* (55,1; 58,5)	50,5* (49,8; 52,5) $p_1 < 0,05$	47,7* (43,2; 50,4) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	47,2* (44,9; 48,6) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	48,5* (46,2; 52,5) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 > 0,05$ $p_{14} > 0,05$
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

З 14 доби експерименту показник зростав – на 14,0 % порівняно з результатом 7 доби експерименту ($p_7 < 0,05$), досягав результату 1 і 3 діб експерименту ($p_1 > 0,05$, $p_3 > 0,05$), проте залишався на 17,9 % меншим, ніж у

контролі ($p < 0,05$). До 28 доби експерименту показник продовжував зростати, проте відмінності стосовно результату 14 доби виявилися статистично не вірогідними ($p_{14} > 0,05$). В цей термін показник також був на 15,0 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

У щурів-самців КСТ зумовлювала теж зниження величини ступеня кон'югації білірубіну жовчі. Показник вже з 1 доби посттравматичного періоду порівняно з контролем ставав меншим на 10,9 % ($p < 0,05$).

До 7 доби показник досягав мінімальної величини й був на 25,8 % меншим порівняно з контролем ($p < 0,05$) та на 16,8 % порівняно з результатом 1 доби посттравматичного періоду ($p_1 < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався до закінчення експерименту ($p_7 > 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що у контролі у щурів-самців ступінь кон'югації білірубіну в жовчі був статистично вірогідно меншим (на 11,3 %, $p < 0,05$). Після нанесення КСТ показник у щурів-самців через 1, 3, 14 та 28 діб посттравматичного періоду продовжував залишатися суттєво меншим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 14,7, 14,0, 20,7 та 21,3 % ($p < 0,05$)). Через 7 діб експерименту відмінності між групами щурів різної статі були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин ступеня кон'югації білірубіну жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи показав (рис. 4.10), що показник між групами щурів різної статі через 1, 3, 7 та 28 діб експерименту статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$), проте через 14 діб показник у групі щурів-самців був істотно меншим (на 11,0 %, $p < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ (рис. 4.11) у всі терміни посттравматичного періоду порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідно зростає ($p < 0,05$). Через 7 і 14 діб експерименту показник продовжував залишатися істотно меншим, ніж у контролі (відповідно на 20,0 та 13,4 %, $p < 0,05$). Проте через 28 діб показник у групі щурів-самиць досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

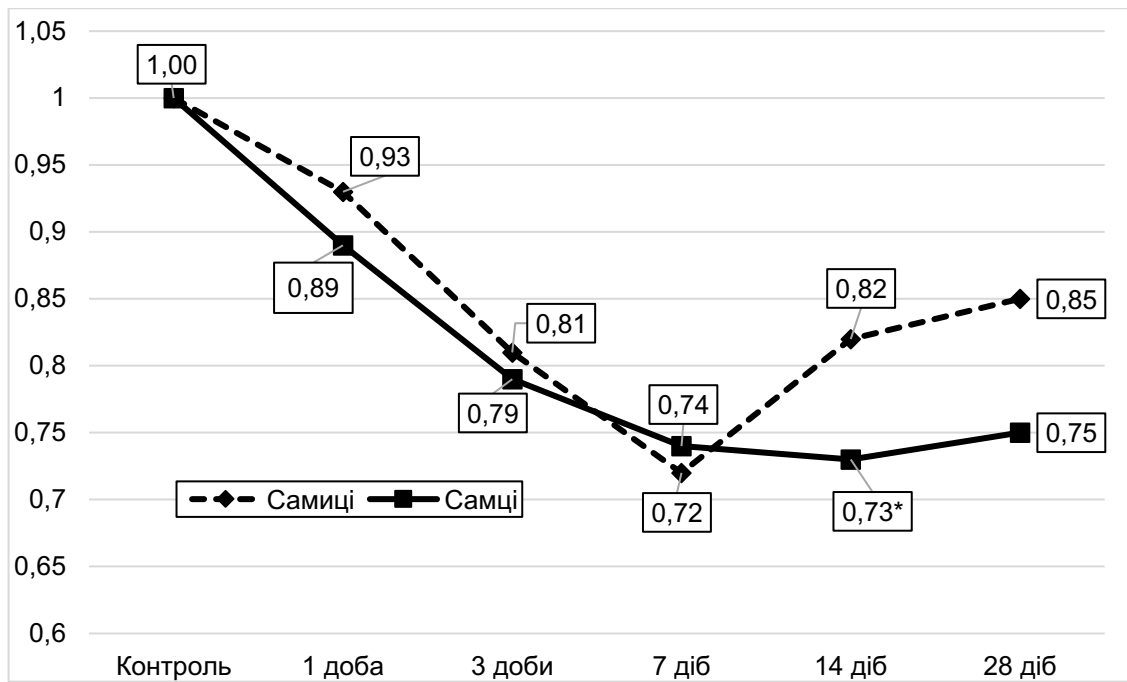


Рисунок 4.10 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин ступеня кон'югації білірубину жовчі щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

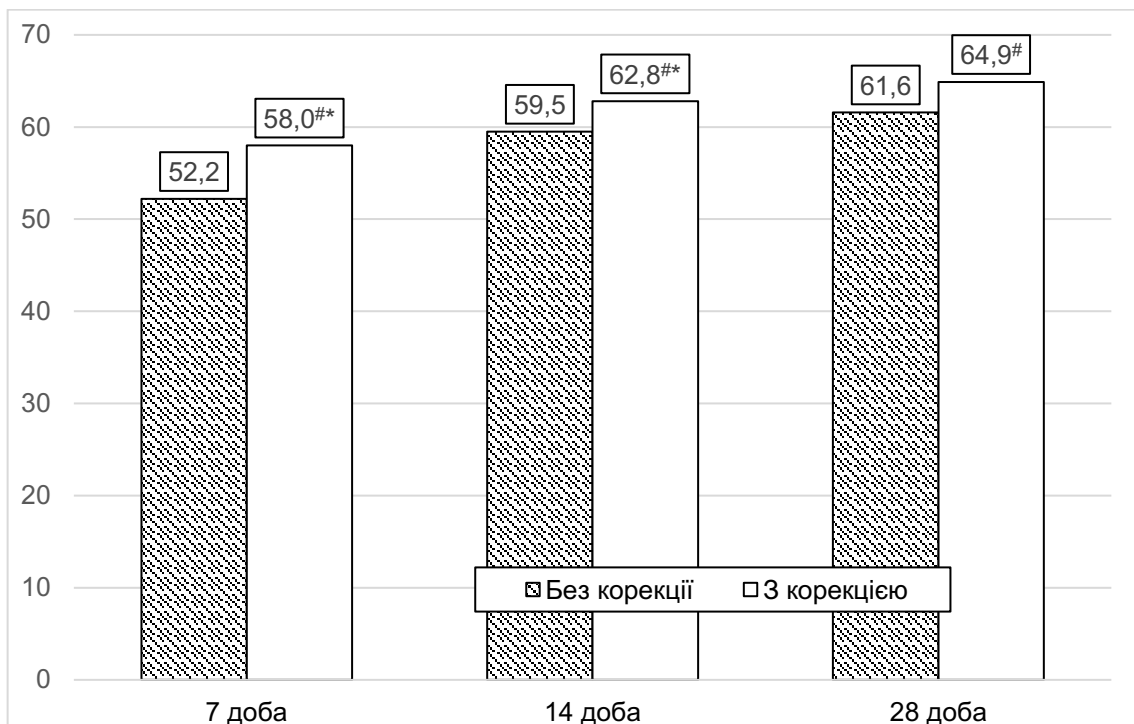


Рисунок 4.11 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку ступеня кон'югованого білірубину жовчі щурів-самиць (%) після моделювання КСТ

У щурів-самців з КСТ (рис. 4.12) під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 7 днів експерименту порівняно зі щурами без корекції показник статистично вірогідно зростав (на 21,8 %, $p < 0,05$).

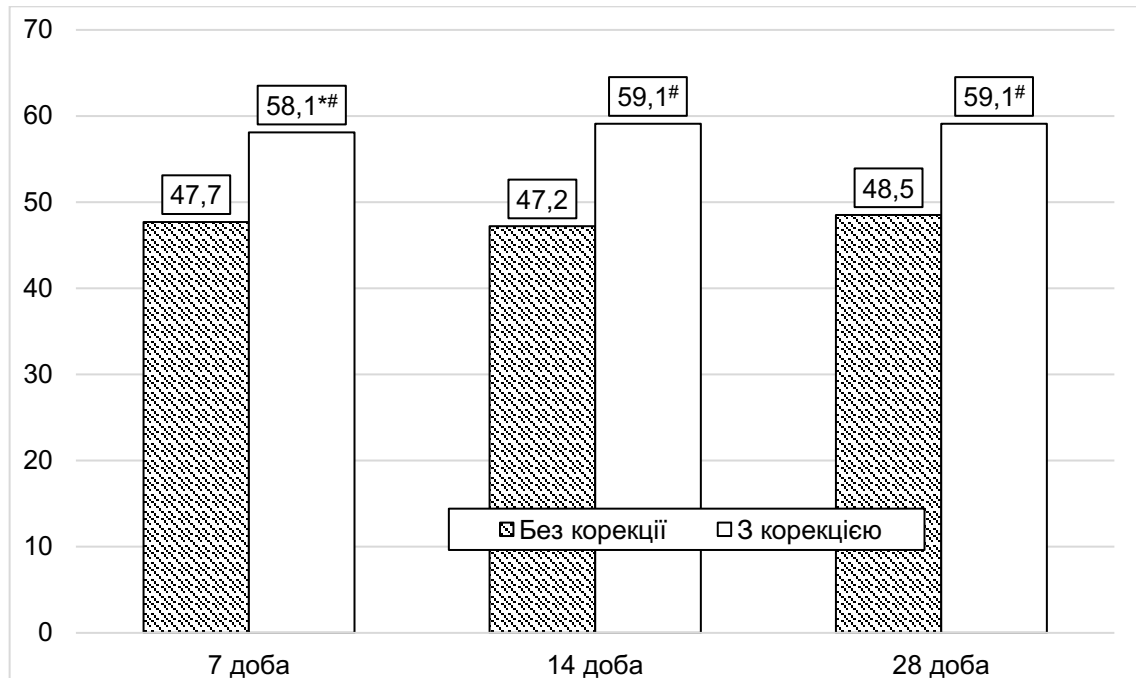


Рисунок 4.12 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку ступеня кон'югованого білірубину жовчі щурів-самців (%) після моделювання КСТ

В цей термін експерименту проте залишався суттєво меншим, ніж у контролі (на 9,7 %, $p < 0,05$). Аналогічно показник під впливом корекції зростав і через 14 та 28 днів експерименту (на 25,2 та 21,8 %, $p < 0,05$). В ці терміни показник досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин ступеня кон'югованого білірубину жовчі щурів різної статі з КСТ під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом до середньої величини травмованих щурів без корекції показав (табл. 4.8), що у щурів-самців показник через 7 та 14 днів експерименту був статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 10,9 та 17,9 %, $p < 0,5$). Через 28 днів відмінності між групами щурів різної статі були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Таблиця 4.8 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин ступеня кон'югованого білірубіну жовчі 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 кuartилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,10 (1,04; 1,16)	1,06 (1,00; 1,10)	1,05 (1,01; 1,12)
Самці	1,22 (1,19; 1,23)	1,25 (1,20; 1,34)	1,01 (0,97; 1,08)
p	<0,05	<0,05	>0,05

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем суттєво зменшується ступінь кон'югації білірубіну в жовчі: у щурів-самиць, починаючи з 3 доби експерименту з мінімумом через 7 діб і наступним зростанням до 28 доби, яке не досягає рівня контролю. У щурів-самців показник знижується порівняно з контролем, починаючи з 1 доби посттравматичного періоду з мінімумом через 7 діб й залишається на такому ж рівні до 28 доби експерименту. Ступінь зниження величини досліджуваного показника у щурів-самців через 14 діб експерименту суттєво менший, ніж у щурів-самиць.

Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів-самиць показник через 7, 14 та 28 діб експерименту порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідно зростає й через 28 діб досягає рівня контролю. У щурів-самців препарат теж викликає статистично вірогідне зростання величини ступня кон'югації білірубіну в жовчі й уже з 14 доби показник досягає рівня контрольної групи. За цих умов ступінь зростання досліджуваного показника через 7 та 14 діб експерименту статистично вірогідно більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

4.2 Порушення жовчовидільної функції печінки

Аналіз показників жовчовидільної функції печінки показав, що швидкість жовчовиділення (табл. 4.9) під впливом КСТ у щурів-самиць порівняно з контролем знижувалася. Результат ставав статистично значущим через 3 і 7 діб посттравматичного періоду – відповідно на 19,5 та 26,0 % ($\alpha < 0,05$). Через 7 діб показник досягав мінімального рівня й був на 22,1 % меншим, порівняно з результатом 1 доби посттравматичного періоду ($p_1 < 0,05$) та на 18,2 % порівняно з результатом 3 доби посттравматичного періоду ($p_3 < 0,05$). У подальшому через 14 діб показник зростає, стає на 14,2 % більшим, ніж через 7 діб експерименту ($p_7 < 0,05$) і досягає величини контрольної групи ($p > 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився й через 28 діб експерименту ($p > 0,05$, $p_{14} > 0,05$).

Таблиця 4.9 – Динаміка швидкості жовчовиділення після моделювання КСТ у щурів різної статі ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Швидкість жовчовиділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹					
Самиці					
2,00 (1,96; 2,03)	1,90 (1,87; 1,98)	1,81* (1,70; 1,85) $p_1 < 0,05$	1,48* (1,41; 1,51) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,69 (1,60; 2,03) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	1,93 (1,85; 2,10) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} > 0,05$
Самці					
2,21 (2,16; 2,23)	1,93* (1,86; 2,04)	1,58* (1,54; 1,64) $p_1 < 0,05$	1,39* (1,26; 1,54) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,44* (1,37; 1,49) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	1,74* (1,64; 1,83) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

У щурів-самців КСТ вже з першої доби посттравматичного періоду порівняно з контролем викликала статистично значуще зменшення швидкості

жовчовиділення (на 12,7 %, $p < 0,05$). У подальшому через 3 доби експерименту показник продовжував знижуватися (на 18,1 % порівняно з результатом 1 доби експерименту, $p_1 < 0,05$ та на 28,5 % порівняно з контролем, $p < 0,05$). Через 7 діб експерименту показник досягав мінімальної величини, був на 12,0 % меншим порівняно з результатом 3 доби ($p_3 < 0,05$) та на 37,1 % – порівняно з контролем ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився й через 14 діб експерименту ($p_7 > 0,05$). Через 28 діб експерименту показник зростав (на 20,8 % порівняно з результатом 14 доби експерименту, $p_{14} < 0,05$), досягав рівня 3 доби експерименту ($p_3 > 0,05$), проте залишався статистично вірогідно меншим, порівняно з контролем (на 21,3 %, $p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що в контролі швидкість жовчовиділення суттєво переважала у щурів-самців, ніж у щурів-самиць (на 10,5 %, $p < 0,05$). Проте за умов КСТ через 3, 14 та 28 діб експерименту швидкість жовчовиділення виявилася статистично вірогідно більшою у групі щурів-самиць, ніж щурів-самців: відповідно на 14,6, 17,4 та 10,9 % ($p < 0,05$). Через 1 та 7 діб експерименту відмінності між групами порівняння були статистично не значущими ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин швидкості жовчовиділення щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 4.13) показав, що у групі щурів-самців показник у всі терміни посттравматичного періоду був істотно меншим, ніж у щурів-самиць: через 1 добу – на 8,4 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 20,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 14,9 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 22,6 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 17,7 % ($p < 0,05$).

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі з КСТ показав, що у щурів-самиць (рис. 4.14) під впливом корекції через 7 діб швидкість жовчовиділення порівняно зі щурами без корекції зростала на 16,9 % ($p < 0,05$). Через 14 і 28 діб показник у групах щурів-самиць з корекцією і без досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

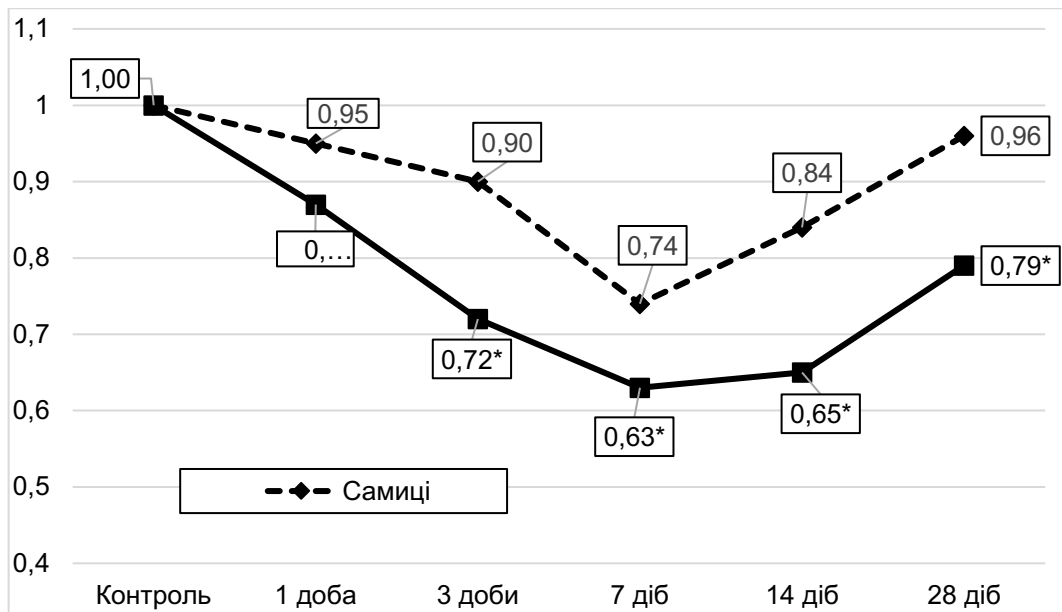


Рисунок 4.13 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин швидкості жовчовиділення щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

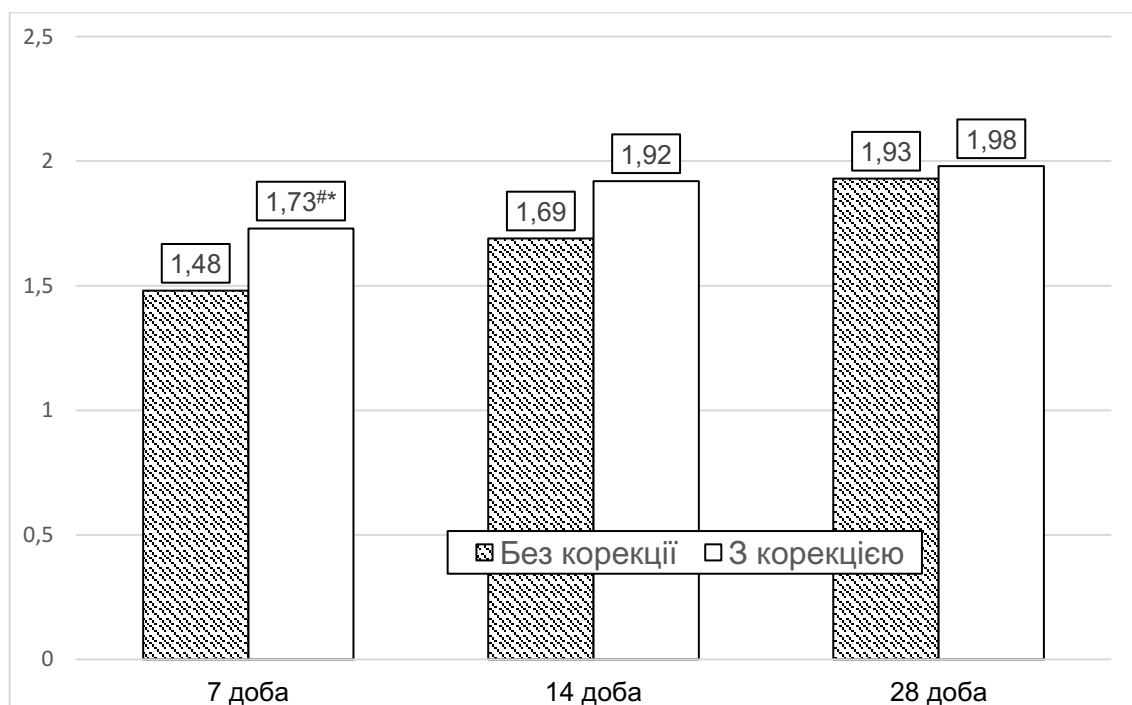


Рисунок 4.14 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцината на динаміку швидкості жовчовиділення у щурів-самиць ($\text{мл}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) після моделювання КСТ

У щурів-самців (рис. 4.15) показник під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції зростав у всі

досліджувані терміни експерименту: через 7 діб – на 33,1 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 32,6 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 16,1 % ($p < 0,05$). Незважаючи на зростання, у щурів самців під впливом корекції показник не досягав рівня контролю й залишався статистично вірогідно меншим: відповідно на 16,2, 13,6 та 8,6 % ($p < 0,05$).

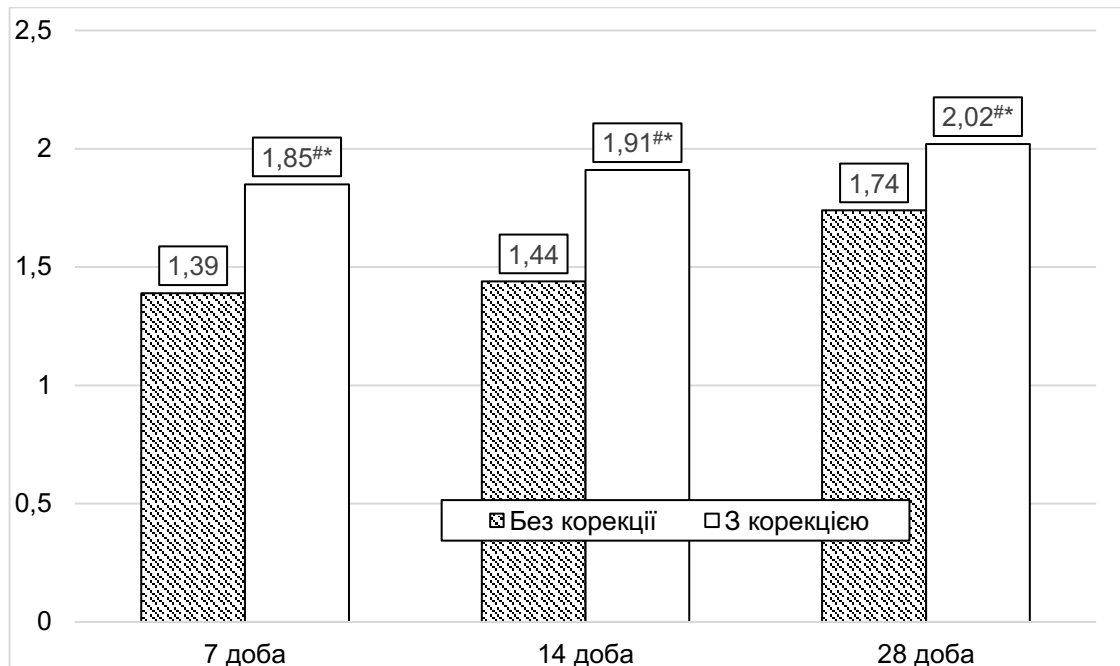


Рисунок 4.15 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку швидкості жовчовиділення у щурів-самців ($\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) після моделювання КСТ

Аналіз динаміки відношення індивідуальних величин швидкості жовчовиділення крові щурів різної статі з КСТ, яким вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи травмованих щурів без корекції показав (табл. 4.10), що у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду у щурів-самців показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць: відповідно на 13,7, 15,8 та 14,8 % ($p < 0,05$).

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем статистично вірогідно знижується швидкість жовчовиділення. У щурів-самиць показник стає статистично вірогідним починаючи з 3 доби посттравматичного періоду, у щурів-самців вже з 1 доби експерименту. В обох піддослідних групах

показник досягає мінімальної величини через 7 діб експерименту, а далі – зростає й у щурів-самиць досягає рівня контролю через 14 діб експерименту, у щурів-самців – залишається зниженим до 28 доби.

Таблиця 4.10 – Динаміка відношення індивідуальних величин швидкості жовчовиділення крові щурів різної статі з КСТ, яким вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи травмованих щурів без корекції ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,17 (1,09; 1,27)	1,14 (1,12; 1,22)	1,01 (0,88; 1,10)
Самці	1,33 (1,28; 1,34)	1,32 (1,27; 1,38)	1,16 (1,15; 1,20)
p	<0,05	<0,05	<0,05

У щурів-самців показник у посттравматичному періоді статистично вірогідно менший, ніж у щурів-самиць через 3, 14 та 28 діб експерименту. Ступінь зменшення швидкості жовчовиділення у всі терміни посттравматичного періоду суттєво більший, ніж у щурів-самиць. Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату викликає збільшення швидкості жовчовиділення у травмованих щурів різної статі. У щурів-самців показник досягає рівня контролю з 14 доби експерименту, у щурів-самців продовжує залишатися меншим від контролю, проте ступінь зростання показника під впливом корекції суттєво переважає у щурів-самців.

Швидкість екскреції сумарних жовчних кислот під впливом КСТ у щурів різної статі суттєво знижувалася порівняно з контролем у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду (табл. 4.11).

У щурів-самиць показник досягав мінімальної величини через 7 діб експерименту й був на 61,1 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$), на 44,2 % меншим, порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$) та на 30,5 % порівняно з результатом 3 доби ($p_3 < 0,05$). У подальшому через 14 діб посттравматичного періоду показник зростав: – на 27,3 % порівняно з

результатом 7 доби ($p_7 < 0,05$). Через 28 діб показник ставав ще більшим (на 30,5 % порівняно з результатом 14 доби посттравматичного періоду, $p_{14} < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й залишався на 35,3 % меншим ($p < 0,05$).

Таблиця 4.11 – Динаміка швидкості екскреції сумарних жовчних кислот після моделювання КСТ у щурів різної статі ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
3,57 (3,47; 3,74)	2,49* (2,27; 2,56)	2,00* (1,73; 2,02) $p_1 < 0,05$	1,39* (1,29; 1,54) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,77* (1,69; 1,85) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	2,31* (2,12; 2,62) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
Самці					
3,19 (3,08; 3,53)	2,42* (2,23; 2,68)	1,64* (1,53; 1,67) $p_1 < 0,05$	1,10* (1,04; 1,16) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,12* (1,10; 1,20) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 > 0,05$	1,88* (1,52; 2,08) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

У щурів-самців з КСТ динаміка швидкості жовчовиділення була подібною. Показник досягав мінімальної величини через 7 діб експерименту й був на 65,5 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$), на 54,5 % порівняно з результатом 1 доби експерименту ($p_1 < 0,05$) та на 32,9 % порівняно з результатом 3 доби експерименту ($p_3 < 0,05$). Через 14 діб показник знаходився на такому ж рівні ($p_7 > 0,05$) й до 28 доби експерименту статистично вірогідно зростав (на 67,8 %, $p_{14} < 0,05$). В цей термін показник залишався на 41,1 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп щурів різної статі показало, що у контролі не спостерігали статистично значущих відмінностей між дослідними групами ($p > 0,05$). Так само не було відмінностей і через 1 добу посттравматичного

періоду ($p > 0,05$). Разом з тим, через 3, 7, 14 та 28 діб експерименту у групі щурів-самців показник виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 18,0, 20,9, 36,7 та 18,6 %, $p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин швидкості екскреції сумарних жовчних кислот щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи показав (рис. 4.16), що у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду величина досліджуваного показника між групами щурів різної статі статистично вірогідно не відрізнялася ($p > 0,05$). Виключенням стала 14 доба експерименту. В цей термін показник у щурів-самців ставав суттєво меншим, ніж у щурів-самиць (на 30,0 %, $p < 0,05$).

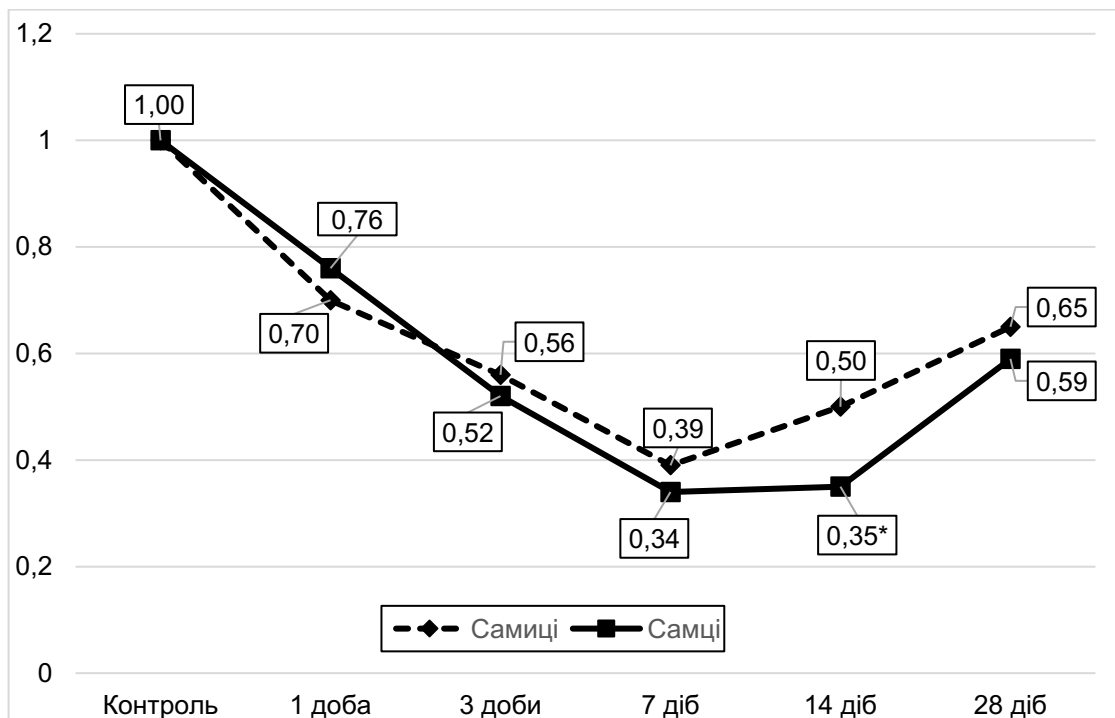


Рисунок 4.16 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин швидкості екскреції сумарних жовчних кислот щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць з КСТ (рис. 4.17) порівняно зі щурами без корекції призводило до статистично значущого зростання швидкості екскреції сумарних жовчних кислот у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду: через 7

діб – на 31,6 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 32,8 % ($p < 0,05$), через 28 діб – на 13,4 % ($p < 0,05$). Незважаючи на це, показник продовжував залишатися істотно меншим, ніж у контролі (відповідно на 48,7, 34,2 та 26,6 ($p < 0,05$)).

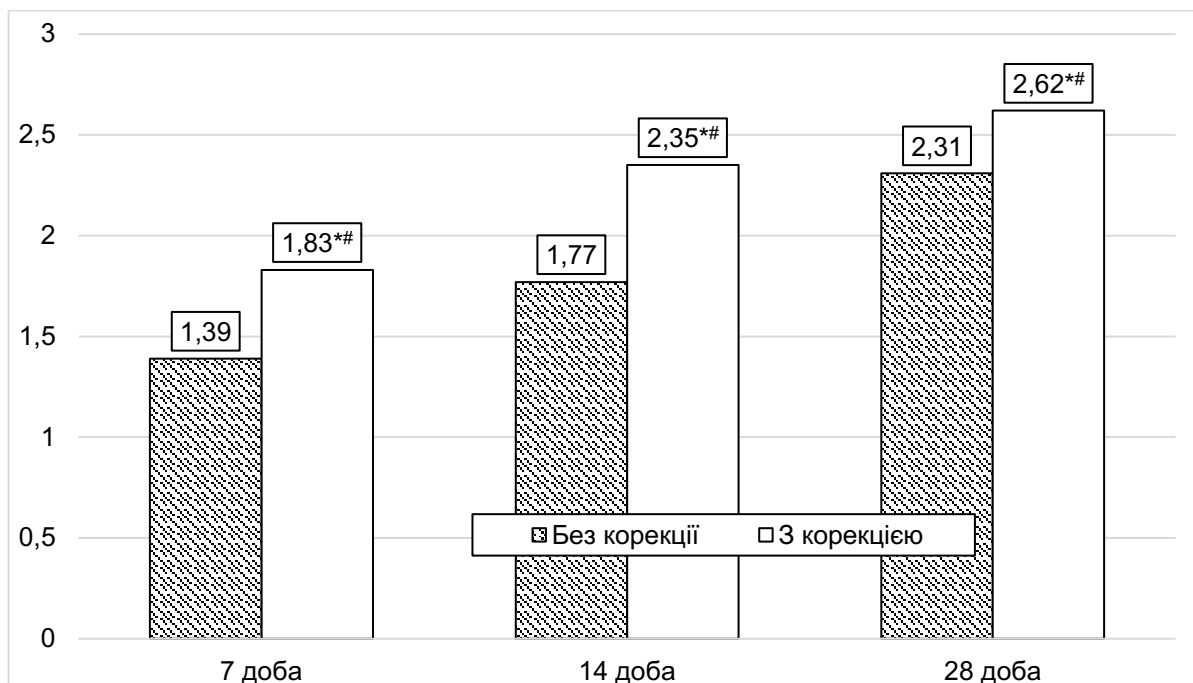


Рисунок 4.17 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку швидкості екскреції сумарних жовчних кислот у щурів-самців ($\text{мл}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) після моделювання КСТ

У щурів-самців з КСТ застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (рис. 4.18) порівняно зі щурами без корекції теж супроводжувалося статистично вірогідним зростанням швидкості жовчовиділення: через 7 діб – на 79,1 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 83,9 %, через 28 діб – на 52,1 % ($p < 0,05$).

В ці ж терміни у щурів-самців з корекцією показник не досягав рівня контролю й залишався статистично вірогідно меншим (відповідно на 47,6, 35,4 та 10,3 %, $p < 0,05$).

Аналіз динаміки відношення індивідуальних величин швидкості екскреції сумарних жовчних кислот крові щурів різної статі з КСТ, яким вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи

травмованих щурів без корекції показав (табл. 4.12), що у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду показник був статистично вірогідно більшим у щурів-самців, ніж у щурів-самиць: через 7 діб – на 35,6, 38,3 та 34,5 %, $p < 0,05$).

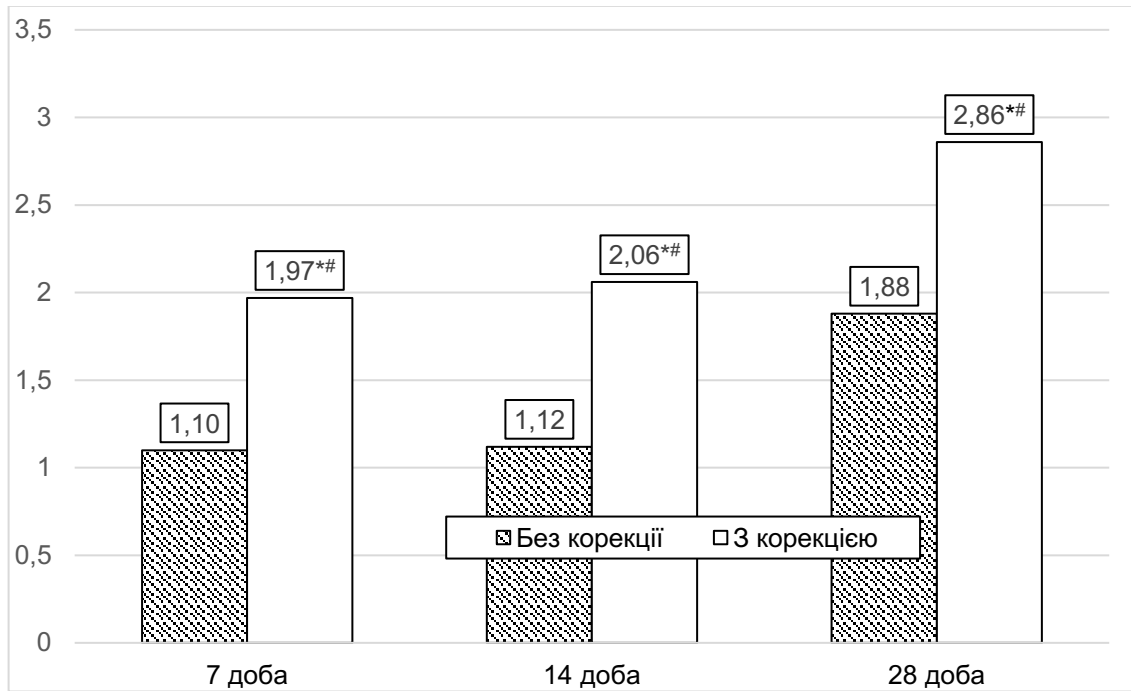


Рисунок 4.18 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку швидкості екскреції сумарних жовчних кислот у щурів-самців (мл·год⁻¹·кг⁻¹) після моделювання КСТ

Таким чином, під впливом КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем суттєво знижується швидкість екскреції сумарних жовчних кислот з мінімумом через 7 діб експерименту і наступним зростанням, яке не досягає контролю й залишається суттєво меншим. Через 3, 7, 14 та 28 діб експерименту показник у групі щурів-самців залишається істотно меншим, ніж у щурів-самиць. Так само у щурів-самців через 14 діб експерименту відмічають суттєво більший ступінь зниження величини досліджуваного показника порівняно зі щурами-самицями.

Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів різної статі суттєво зростає швидкість екскреції сумарних жовчних кислот, яка не досягає рівня контролю. У всі терміни посттравматичного періоду ступінь

зростання величини швидкості екскреції сумарних жовчних кислот у щурів-самців статистично вірогідно більший, ніж у щурів-самиць.

Таблиця 4.12 – Динаміка відношення індивідуальних величин швидкості екскреції сумарних жовчних кислот крові щурів різної статі з КСТ, яким вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи травмованих щурів без корекції ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,32 (1,19; 1,42)	1,33 (1,24; 1,42)	1,13 (1,12; 1,19)
Самці	1,79 (1,61; 1,88)	1,84 (1,63; 1,81)	1,52 (1,48; 1,57)
p	<0,05	<0,05	<0,05

У свою чергу швидкість екскреції кон'югованого білірубіну у щурів різної статі під впливом КСТ у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно ставав істотно меншим, ніж у контролі (табл. 4.13).

Показник досягав мінімальної величини через 7 діб експерименту. У щурів-самиць показник ставав меншим від контролю на 42,0 % ($p < 0,05$), порівняно з результатом 1 доби експерименту – на 33,4 % ($p_1 < 0,05$) та порівняно з результатом 3 доби експерименту – на 20,7 %, ($p_3 < 0,05$). Надалі показник зростав (на 26,6 % порівняно з результатом 7 доби експерименту, $p_7 < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 28 доби ($p_{14} > 0,05$). Незважаючи на зростання, через 14 і 28 діб експерименту показник залишався на 25,5 та 15,8 % меншим ($p < 0,05$). У щурів-самців через 7 діб експерименту показник порівняно з контролем зменшувався на 49,4 % ($p < 0,05$), порівняно з результатом 1 доби експерименту – на 38,8 % ($p_1 < 0,05$), порівняно з результатом 3 доби експерименту – на 22,0 % ($p_3 < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився через 14 діб ($p_{14} > 0,05$) й до 28 доби зростав, стаючи на 23,4 % більшим, порівняно з результатом 14 доби ($p_{14} < 0,05$), проте залишався меншим від контролю на 38,8 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.13 – Динаміка швидкості екскреції кон'югованого білірубіну після моделювання КСТ у щурів різної статі ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Контроль	Термін обстеження				
	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці					
150,4 (142,8; 160,0)	131,1* (115,6; 136,1)	110,1* (110,0; 122,8) $p_1 > 0,05$	87,3* (77,3; 91,5) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	110,5* (104,3; 118,0) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$	126,7* (116,7; 141,4) $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} > 0,05$
Самці					
144,8 (136,5; 154,3)	119,6* (110,4; 126,5)	93,8* (90,9; 94,5) $p_1 < 0,05$	73,2* (68,4; 77,7) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	71,8* (68,5; 74,4) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_7 < 0,05$	88,6* (83,3; 96,3) $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_{14} < 0,05$
$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Порівняння дослідних груп показало, що у контролі та через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду відмінності між травмованими щурами різної статі були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Проте через 14 і 28 діб експерименту показник у групі щурів-самців був статистично вірогідно меншим, ніж у групі щурів-самиць (відповідно на 35,0 та 30,1 %, $p < 0,05$).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин швидкості екскреції кон'югованого білірубіну щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи (рис. 4.19) показав, що через 1 та 7 діб посттравматичного періоду показник у групах щурів були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Проте через 3, 14 та 28 діб експерименту у групі щурів-самців показник виявився статистично вірогідно меншим, ніж у групі щурів-самиць: відповідно на 11,0, 31,5 та 27,4 % ($p < 0,05$).

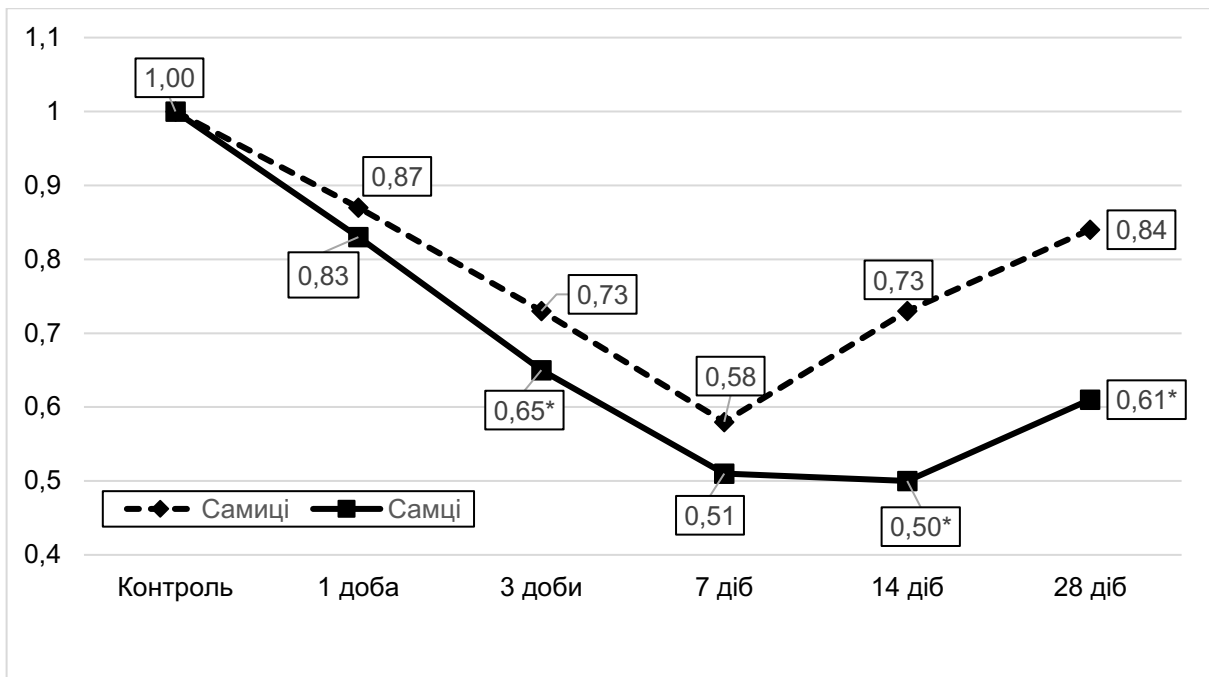


Рисунок 4.19 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин швидкості екскреції кон'югованого білірубіну щурів різної статі під впливом КСТ до середньої величини контрольної групи

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів-самиць (рис. 4.20) через 7 діб експерименту порівняно зі щурами без корекції викликав суттєве підвищення швидкості екскреції кон'югованого білірубіну – на 26,8 % ($p < 0,05$). В цей термін показник залишався статистично вірогідно меншим, порівняно з контролем (на 26,4 %, $p < 0,05$).

Через 14 діб експерименту показник теж під впливом корекції зростав на 12,7 % ($p < 0,05$) і досягав рівня контролю ($p > 0,05$). На такому ж рівні показник після корекції залишався й через 28 діб експерименту ($p > 0,05$).

У щурів-самців показник під впливом корекції у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно зростав (рис. 4.21) порівняно зі щурами без корекції (відповідно на 28,6, 24,0 та 16,4 %, $p < 0,05$). Незважаючи на зростання, показник у всі терміни посттравматичного періоду не досягав рівня контролю й залишався статистично вірогідно меншим (відповідно на 34,0, 38,6 та 47,1 %, $p < 0,05$).

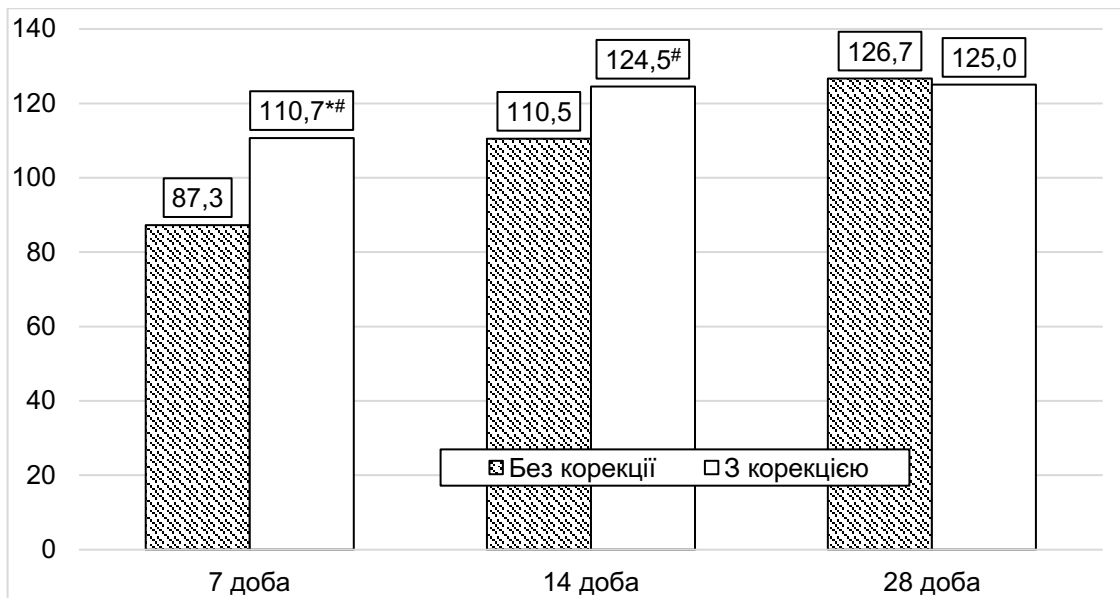


Рисунок 4.20 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку швидкості екскреції кон'югованого білірубину у щурів-самиць (мл·год⁻¹·кг⁻¹) після моделювання КСТ

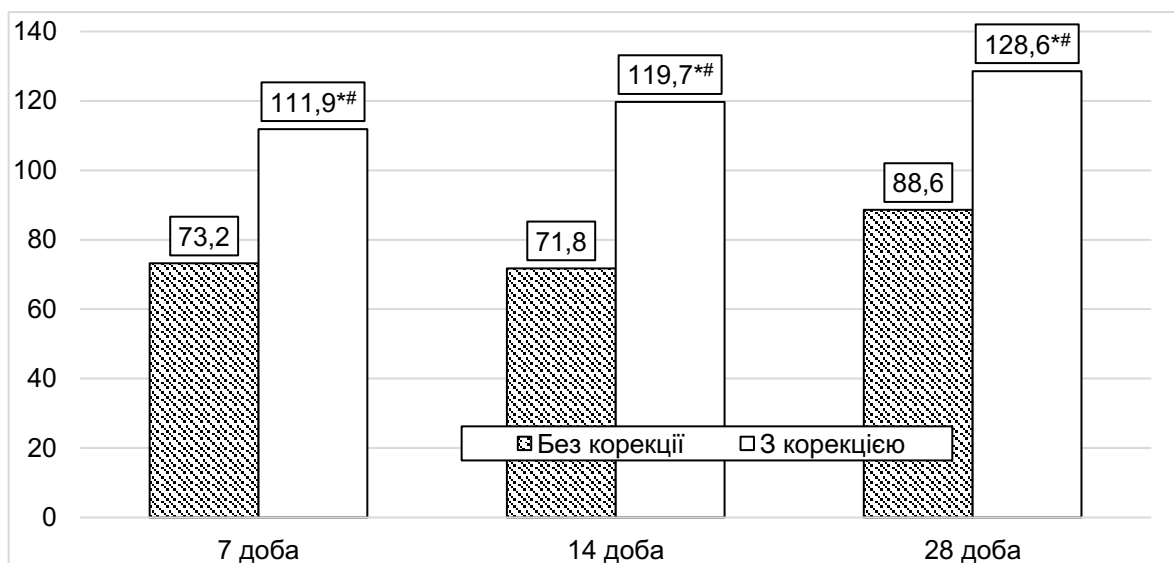


Рисунок 4.21 – Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на динаміку швидкості екскреції кон'югованого білірубину у щурів-самців (мл·год⁻¹·кг⁻¹) після моделювання КСТ

Аналіз динаміки відношення індивідуальних величин швидкості екскреції кон'югованого білірубину крові щурів різної статі з КСТ, яким вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи

травмованих щурів без корекції показав (табл. 4.14), що через 7 діб експерименту показник між дослідними групами суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$). Проте через 14 та 28 діб експерименту у групі щурів-самців показник ставав статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць (відповідно на 13,8 та 17,2 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.14 – Динаміка відношення індивідуальних величин швидкості екскреції кон'югованого білірубіну крові щурів різної статі з КСТ, яким вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, до середньої величини групи травмованих щурів без корекції ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Стать щурів	Термін обстеження		
	7 доба	14 доба	28 доба
Самиці	1,27 (1,12; 1,39)	1,13 (1,05; 1,28)	0,99 (0,91; 1,15)
Самці	1,53 (1,52; 1,62)	1,67 (1,57; 1,74)	1,43 (1,31; 1,60)
p	<0,05	<0,05	<0,05

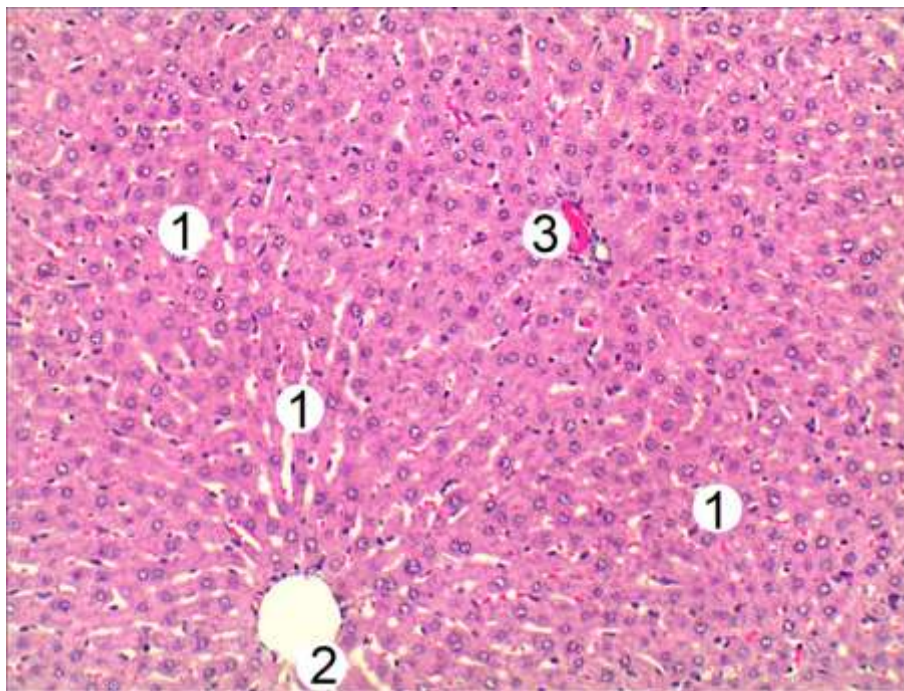
Таким чином, за умов КСТ швидкість екскреції кон'югованого білірубіну у щурів різної статі порівняно з контролем знижується у всі терміни посттравматичного періоду з мінімумом через 7 діб експерименту. Через 14 та 28 діб експерименту показник у групі щурів-самців менший, ніж у щурів-самиць. Через 3, 14 та 28 діб експерименту ступінь зниження швидкості екскреції кон'югованого білірубіну істотно більший у щурів-самців, ніж у щурів самиць. Внаслідок корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів-самиць показник до 28 доби нормалізувався.

У щурів-самців показник у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду суттєво зростає порівняно зі щурами без корекції, проте не досягає рівня контролю. Ступінь зростання показника в цій групі через 14 і 28 діб експерименту суттєво більший, ніж у щурів-самиць.

Наведені в розділі результати відображені у наукових працях автора [175-179].

РОЗДІЛ 5
МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ГІСТОАРХІТЕКТОНІКИ ПЕЧІНКИ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ КРАНІОСКЕЛЕТНІЙ ТРАВМІ ТА ЗА УМОВ
КОРЕКЦІЇ

Мікроскопічне вивчення гістологічних препаратів печінки інтактної групи тварин засвідчили характерну часточкову будову вказаного паренхіматозного органу без гендерних відмінностей її структурних компонентів (рис. 5.1)



Умовні позначки: 1 – печінкові балки з гепатоцитами, 2 – центральна вена, 3 – триада.

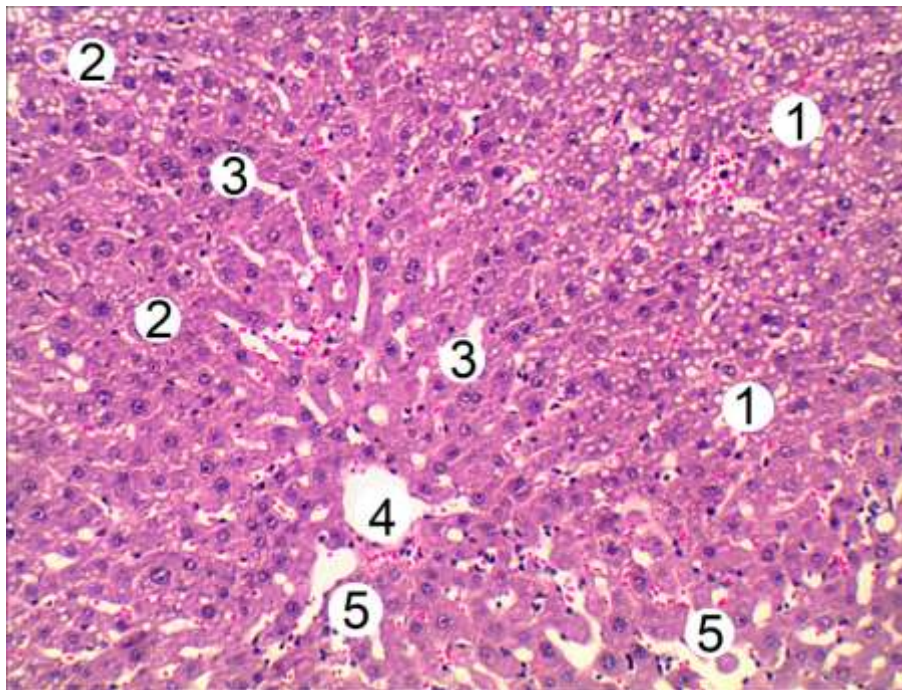
Рисунок 5.1 – Мікроскопічний стан печінки інтактної групи тварин.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

. Структурно-функціональною одиницею печінки є печінкова часточка, яка має форму багатокутника і складається з гепатоцитів, центральної вени, синусоїдних гемокапілярів, жовчних проток, триад. Головні клітини печінки полігональної форми із рівномірно забарвленою оксифільною цитоплазмою та переважно одним нормохромним ядром, виявляються двоядерні форми.

Гепатоцити розташовуються двома рядами формуючи печінкові балки, які розходяться радіально від центральної вени до периферії печінкової часточки. Синусоїди мають типову будову, складаються із одношарового плоского епітелію, ендотеліюцити видовжені із сплющеними базофільними ядрами і оксифільною цитоплазмою. У просвіті мікросудин виявляються клітини макрофагічної системи – зірчасті макрофаги Купфера. Тріади, які розташовані по краях часточки складаються із міжчасточкової вени, міжчасточкової артерії та міжчасточкової жовчної протоки.

У щурів-самців, яким змодельовано краніоскелетну травму при мікроскопічному вивченні гістологічних препаратів печінки через 1 добу експерименту виявлено зміни строми та паренхіми органу (рис. 5.2).

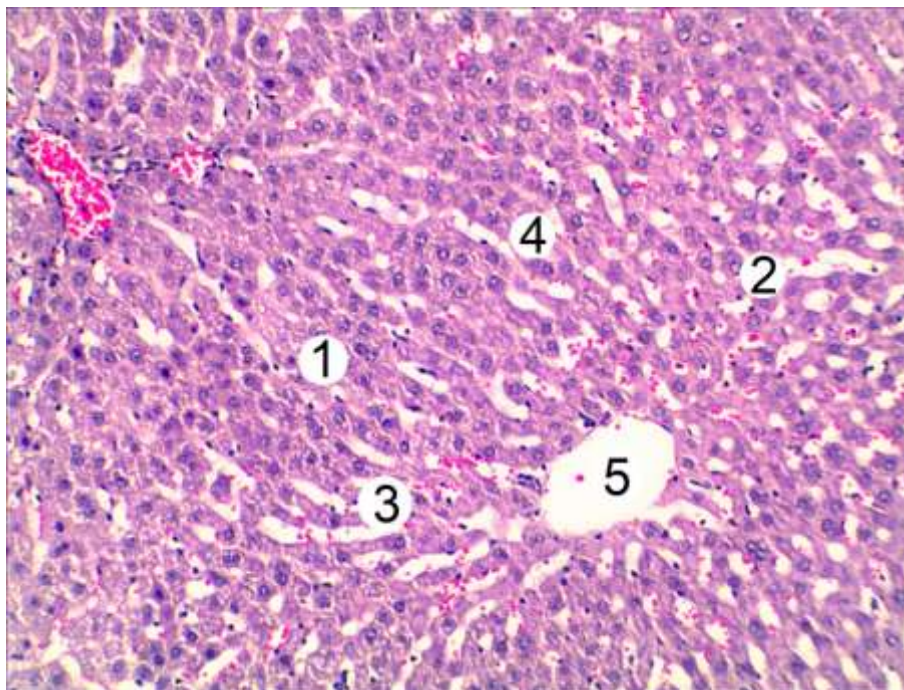


Умовні позначки: 1 – гепатоцити із дрібнокрапельною жировою дистрофією, 2 – деструктивно змінені гепатоцити, 3 – двоядерні гепатоцити, 4 – центральна вена, 5 – розширені синусоїдні гемокапіляри.

Рисунок 5.2 – Мікроскопічні зміни печінки щурів-самців через 1 добу після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

У групі щурів-самиць у даний термін експерименту при мікроскопічному дослідженні печінки виявлено альтерацію гепатоцитів у центролобулярній ділянці, проміжній і периферійній зонах класичної печінкової часточки. Такі клітини мали мереживну цитоплазму, переважна більшість ядер інтенсивно базофільні. Також відзначається значне розширення синусоїдів по всій протяжності печінкових пластинок. У центролобулярній зоні містяться двоядерні гепатоцити із гетерохроматиновими ядрами. Стінка центральної вени стоншена, локально відзначається повна втрата цілісності ендотеліального пласта (рис. 5.3).



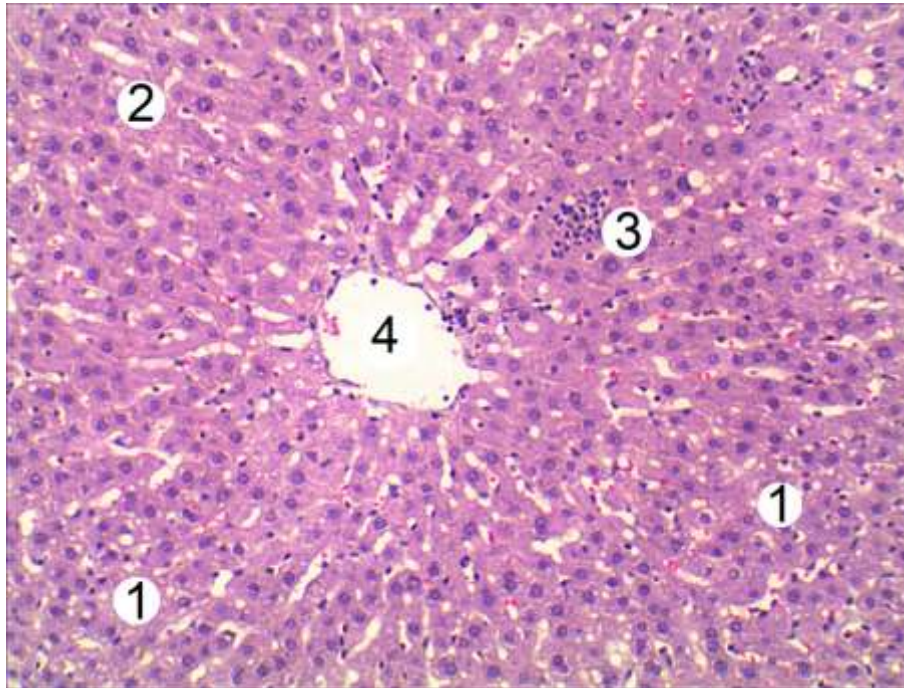
Умовні позначки: 1 – гепатоцити із ознаками деструкції, 2 – двоядерні гепатоцити, 3 – дилатація синусоїдів, 4 – печінкові пластинки із гепатоцитами, 5 – пошкоджена центральна вена.

Рисунок 5.3 – Гістологічні зміни печінки щурів-самиць через 1 добу після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Через 3 доби після моделювання краніоскелетної травми у гістологічних препаратах печінки групи щурів-самців встановлено розвиток запальних процесів на які вказують осередки лімфогістіоцитарних інфільтратів у центролобулярній та проміжній зонах печінкової часточки. Відзначається

дрібнокапельна жирова дистрофія гепатоцитів як і у попередньому терміні дослідження. У просвітах дилатованих синусоїдних гемокапілярів виявляються поодинокі формені елементи крові, активовані клітини Купфера із інтенсивно гіперхромними ядрами. Гепатоцити не втрачають характерного розташування у вигляді печінкових балок, які розходяться радіально. Стінка центральної вени деструктивно змінена, виявляються ділянки із втратою її цілісності (рис. 5.4).



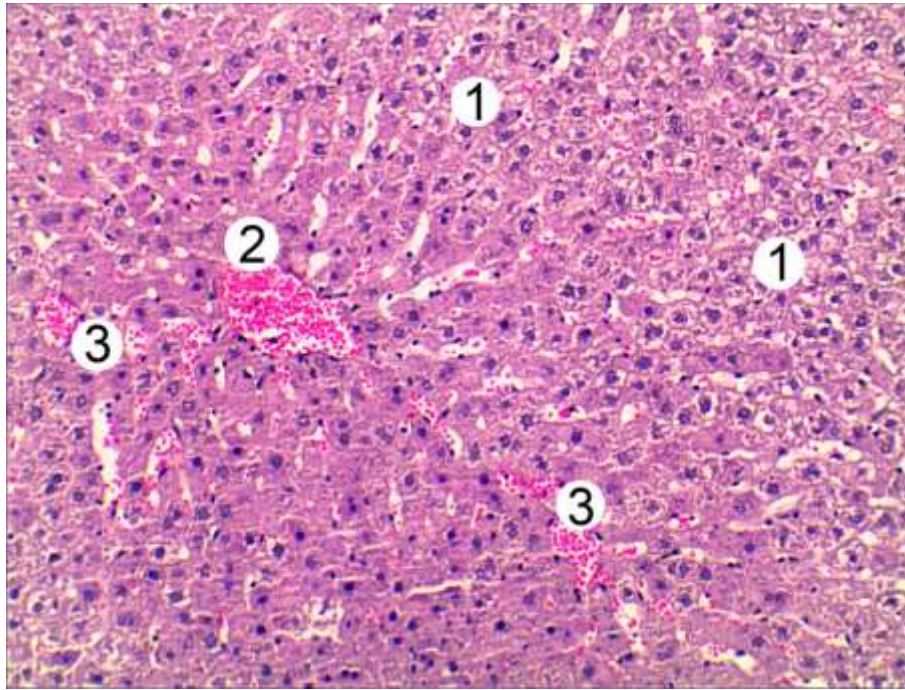
Умовні позначки: 1 – гепатоцити із стеатозом мікровезикулярного типу, 2 – пошкоджені гепатоцити, 3 – гістіоцитарний інфільтрат, 4 – деструктивно змінена центральна вена.

Рисунок 5.4 – Мікроскопічні зміни печінки щурів-самців через 3 добу після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Гістологічні дослідження печінки щурів-самиць через 3 добу після експериментальної краніоскелетної травми дослідження показали більш значні зміни структурних компонентів органу у порівнянні із аналогічною групою тварин через 1 добу. Реорганізація судин паренхіми печінки проявляється значним повнокров'ям центральної вени, її стінка непошкоджена і у ній виявляються

ендотеліоцити із сплюсненими базофільними ядрами. Спостерігається прогресування деструкції гепатоцитів до централобулярної ділянки, у багатьох клітин відзначаються пікнотичні інтенсивно базофільні ядра. Балкова організація гепатоцитів простежується погано (рис. 5.5).



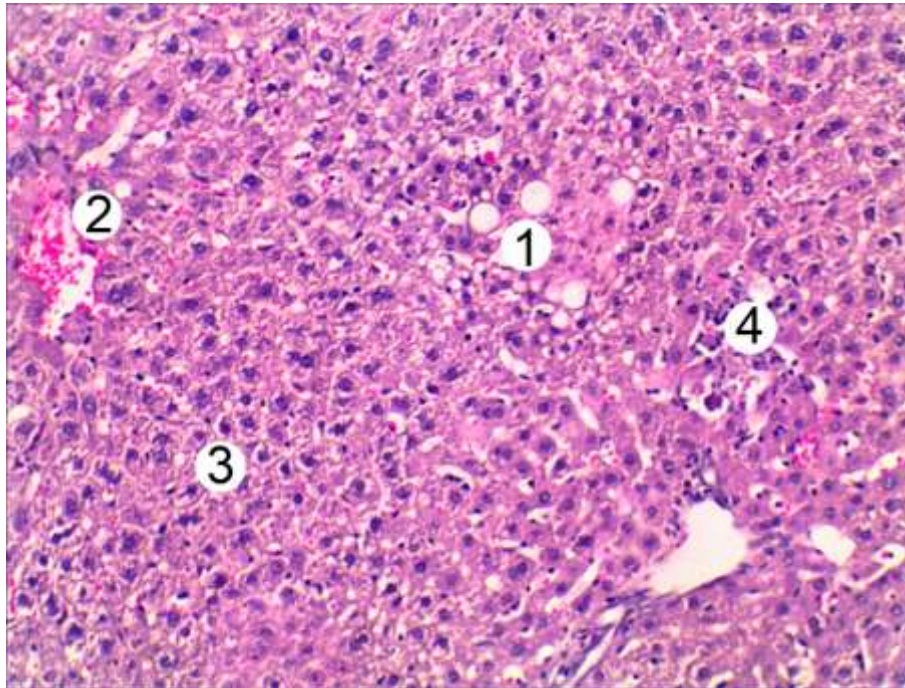
Умовні позначки: 1 – деструктивно змінені гепатоцити, 2 – кровонаповнена центральна вена, 3 – розширені синусоїди із значним повнокров'ям.

Рисунок 5.5 – Мікроскопічні зміни печінки щурів-самиць через 3 добу після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення:

x 100

Мікроскопічні дослідження печінки щурів-самців через 7 діб досліду після змодельованої краніоскелетної травми показали наростання деструктивно-дегенеративних змін у паренхімі органу. Виявлено на периферійних та проміжних ділянках печінкової часточки стеатоз мікроезичулярного типу та балонну дистрофію у гепатоцитах. Також виявляються деструктивно змінені клітини із просвітленою цитоплазмою та інтенсивно гіперхромними ядрами різного ступеня пікнозу, дифузно виявляються поодинокі із збереженою структурою. Синусоїди мають помірно розширені просвіти, подекуди відзначається значна

дилатація гемокапілярів та їх кровонаповнення. У сполучній тканині навколо триад локальні лейкоцитарні інфільтрати (рис. 5.6).



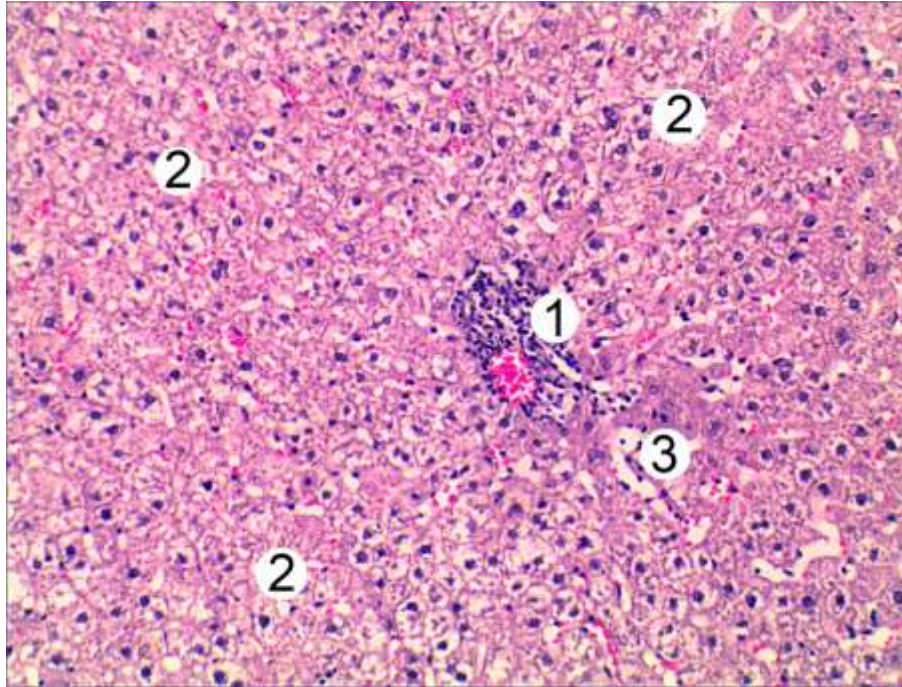
Умовні позначки: 1 – балонна дистрофія гепатоцитів, 2 – кровонаповнення синусоїдів, 3 – деструктивно змінені гепатоцити, 4 – гістолекоцитарна інфільтрація.

Рисунок 5.6 – Гістологічні зміни печінки щурів-самців через 7 добу після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксилином і еозином.

Збільшення: x 100

Через 7 діб експерименту після змодельованої краніоскелетної травми гістологічні дослідження печінки щурів-самиць показали, що у межах печінкової часточки усі гепатоцити деструктивно змінені, їх цитоплазма наблякла, сітчасто-мережевної структури, слабо оксифільна. Переважна більшість ядер гепатоцитів пікнотичні, лише поодинокі мають округлу форму та забарвлюються помірно базофільно. Балкова організація повністю порушена, печінкові пластинки розташовуються звичайно або хвилеподібно. Перифокально від центральної вени скупчуються лімфоцити як прояв запальних змін в органі. Просвіти синусоїдів нерівномірно розширені, у стінці багатьох гемокапілярів виявляється

багато активованих макрофагальних клітин Купфера. Міжчасточкова вена інтенсивно кровонаповнена. У межах сполучної тканини навколо тріад також виявляються лейкоцитарні інфільтрати (рис. 5.7).



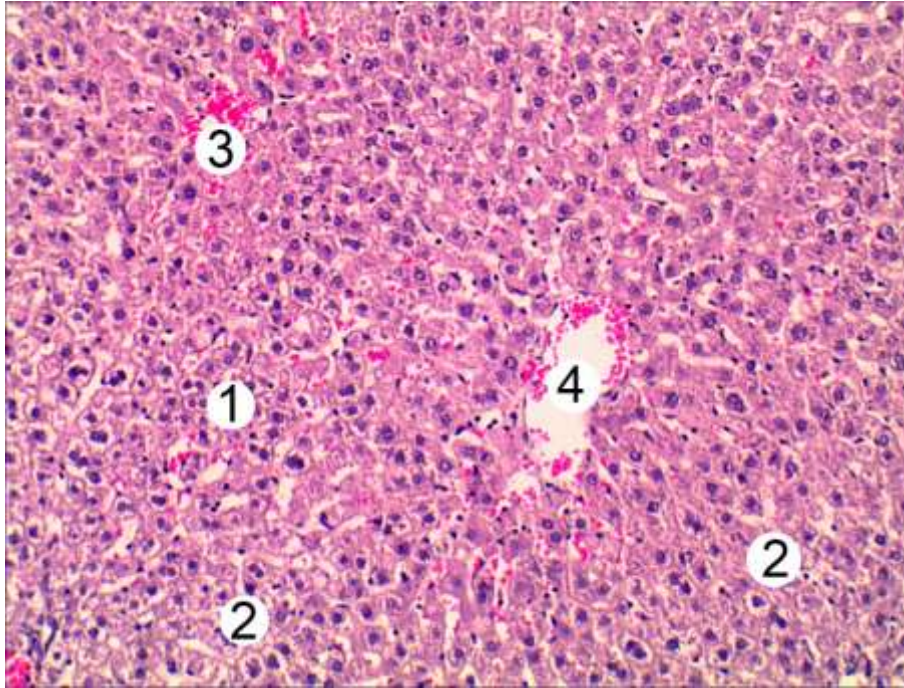
Умовні позначки: 1 – лейкоцитарна інфільтрація, 2 – деструктивно змінені гепатоцити, 3 – розширені просвіти синусоїдів.

Рисунок 5.7 – Мікроскопічні зміни печінки щурів-самиць через 7 діб після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження печінки щурів-самців через 14 діб досліду після змодельованої краніоскелетної травми показали порушення гістоархітекτονіки органу із збереженням альтеративних змін гепатоцитів. У синусоїдних гемокапілярах спостерігається нерівномірне кровонаповнення, застійні явища із агрегацією еритроцитів у вигляді монетних стовпчиків відзначаються у мікросудинах проміжної та централобулярної зони печінкової часточки. Просвіт центральної вени деформований, стінка пошкоджена, на окремих ділянках гомогенна, витончена. У централобулярній ділянці печінкової часточки у просвітах синусоїдів наявне збільшення популяції зірчастих

макрофагів – клітин Купфера, які мають інтенсивно базофільне округле ядро. Гепатоцити у межах печікових часточок деструктуризовані, переважна більшість ядер ущільнені гіперхромні, поряд з тим виявляються клітини із нормохромними ядрами. Спостерігається багато двоядерних гепатоцитів. Балкова організація порушена, особливо у проміжній та периферійній зонах часточки, де печінкові пластинки розташовуються хвилеподібно (рис. 5.8).



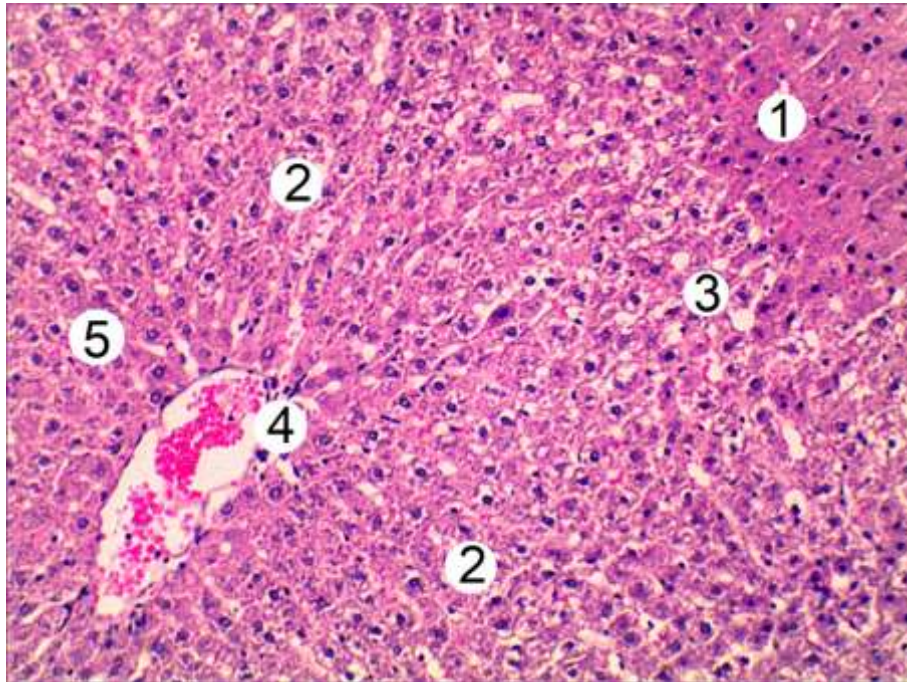
Умовні позначки: 1 – двоядерні гепатоцити, 2 – деструктивно змінені гепатоцити, 3 – кровонаповнені синусоїди, 4 – центральна вена.

Рисунок 5.8 – Гістологічні зміни печінки щурів-самців через 14 діб після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження печінки щурів-самиць через 14 діб досліду після змодельованої краніоскелетної травми показали поліморфізм змін гепатоцитів у межах печінкової часточки. Для периферійної зони характерне збереження цілісності головних клітин печінки, які мали інтенсивно оксифільну цитоплазму та базофільні ядра округлої форми. У проміжній та централобулярній ділянці печінкової часточки відзначалися клітини із

деструктивними та дистрофічними змінами. Синусоїдні гемокапіляри без ознак надмірної дилатації. Стінка центральної вени на певних ділянках відшарована, ендотеліоцити мають сплюснене базофільне ядро і витончену оксифільну цитоплазму. У просвіті виявляються агреговані еритроцити та поодинокі лімфоцити (рис. 5.9).



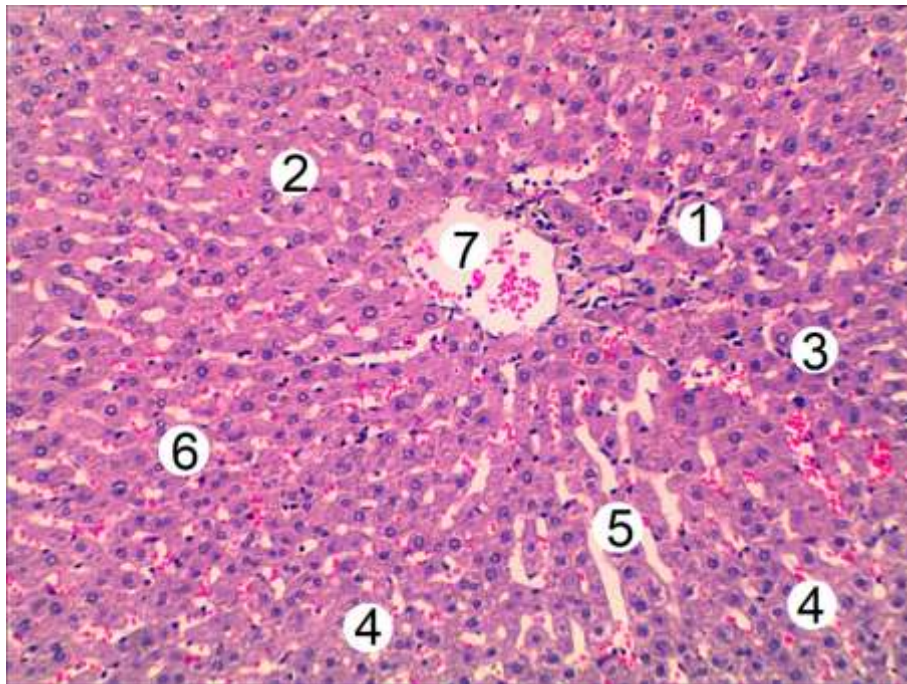
Умовні позначки: 1 – збережені гепатоцити, 2 – гепатоцити із ознаками деструкції, 3 – дистрофія гепатоцитів, 4 – центральна вена, 5 – печінкові пластинки.

Рисунок 5.9 – Гістологічні зміни печінки щурів-самиць через 14 діб після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100.

Через 28 діб досліду після експериментальної краніоскелетної травми мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів печінки самців показали менший ступінь альтерації гепатоцитів, проте відзначається дисфункція судинного русла. Виявляються світлі гепатоцити із оксифільною цитоплазмою та нормохромними ядрами та темні клітини із інтенсивно еозинофільною цитоплазмою і гіпехромними ядрами. У проміжній зоні печінкової часточки виявляються гепатоцити із сітчастою цитоплазмою та мають збережені ядра, що

свідчить про незначну деструкцію. Спостерігається у межах централобулярної зони скупчення популяції активованих клітин Купфера біля стінки синусоїдів. Відзначається дилатація мікросудин, їх кровонаповнення помірне, подекуди виявляється явище стазу. Стінка центральної вени нечітко структурована, локально гомогенна (рис. 5.10).



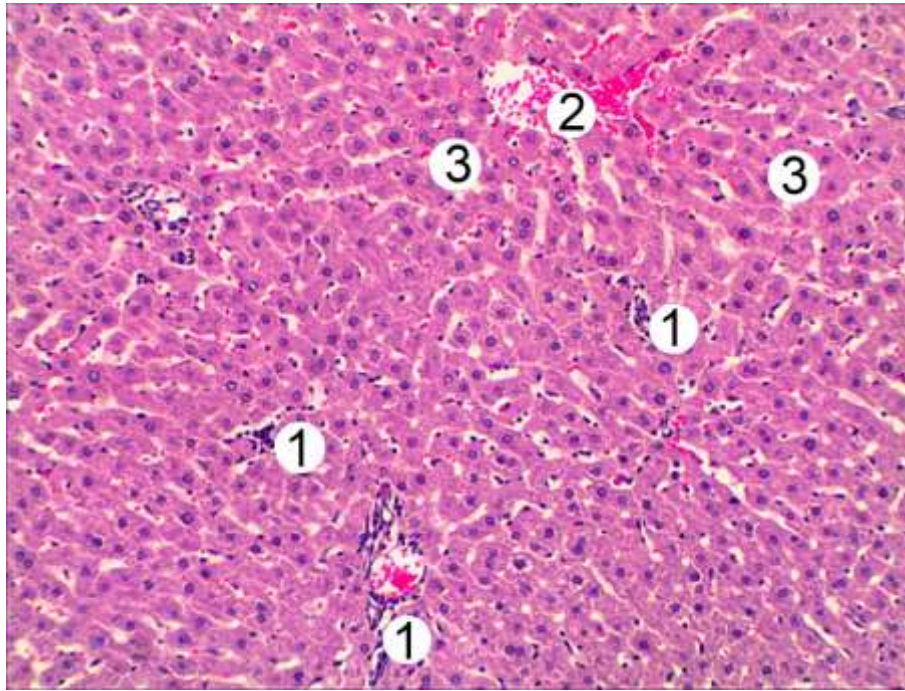
Умовні позначки: 1 – скупчення клітин Купфера, 2 – світлі гепатоцити, 3 – темні гепатоцити, 4 – деструктивно змінені гепатоцити, 5 – розширені синусоїди, 6 – печінкові балки, 7 – центральна вена.

Рисунок 5.10 – Гістологічні зміни печінки щурів-самців через 28 добу після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження печінки щурів-самиць через 28 діб досліду після змодельованої краніоскелетної травми встановило активацію макрофагальних клітин Купфера та локальне внутрішньочасточкове запалення. Лейкоцитарна інфільтрація відзначається у перипортальній сполучній тканині, а також у локально у проміжній ділянці печінкової часточки у вигляді інтенсивно базофільних скупчень. Балкова структура у межах печінкової часточки частково

збережена. Гепатоцити у складі печінкових балок із незначними ознаками деструкції, переважна більшість мають типову оксифільну цитоплазму, виявляють поодинокі доводядерні клітини. Відзначається альтерація мікроциркуляторного русла, а саме синусоїдних гемокапілярів, просвіти яких нерівномірно розширені, повнокровні із стазом формених елементів (рис. 5.11).



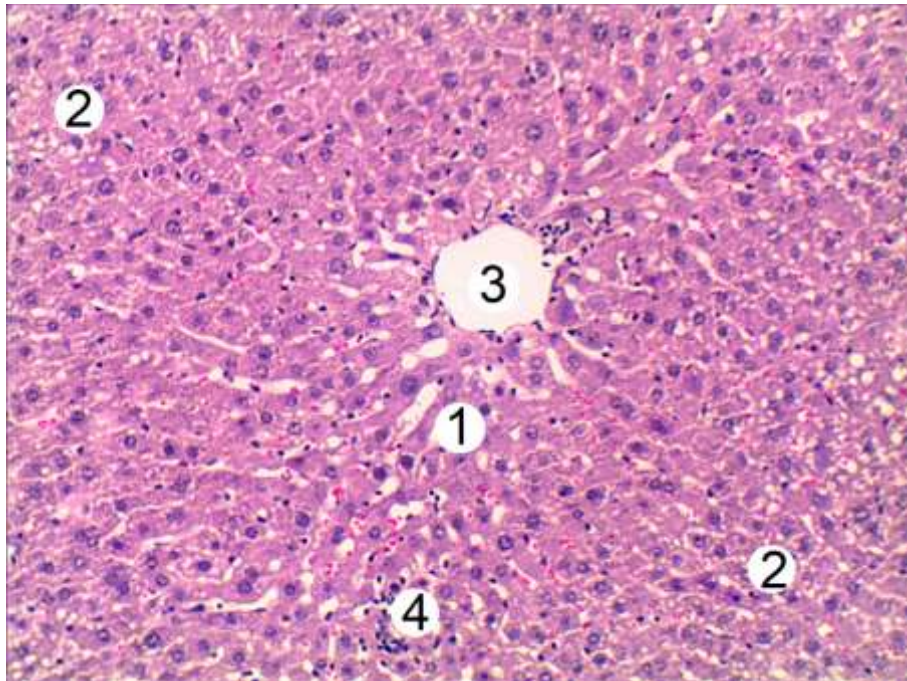
Умовні позначки: 1 – лейкоцитарна інфільтрація, 2 – печінкові пластинки з гепатоцитами, 3 – еритроцитарний стаз.

Рисунок 5.11 – Мікроскопічні зміни печінки щурів-самиць через 28 добу після краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження печінки експериментальної групи щурів-самців через 7 діб після краніоскелетної травми за умов застосування армадину встановили незначний ступінь деструктивних змін паренхіми та відновлення гемодинаміки кровоносного русла органу. У централобулярній та проміжній зонах печінкової часточки відзначаються незначно багато типових гепатоцитів без ознак пошкодження із нормохромними ядрами. Проте у периферійній зоні містяться клітини печінки із незначним ступенем мікроемуліяційної жирової

дистрофії, проте ступінь і характер значно менший порівняно з групою без корекції. Наявна помірно змінена балкова організація органу, печінкові пластинки розходяться хвилеподібно або хаотично до периферії часточки. Синусоїди характеризуються переважання мікросудин із помірно розширеними просвітами без значного кровонаповнення, проте виявляються гемокапіляри із дилатацією. Центральна вена частково змінена, проте ознак десквамації епітеліоцитів у просвіт невідзначається. У централобулярній зоні печінкової часточки наявне помірне скупчення популяції зірчастих макрофагів – клітин Купфера та лейкоцитів (рис. 5.12).



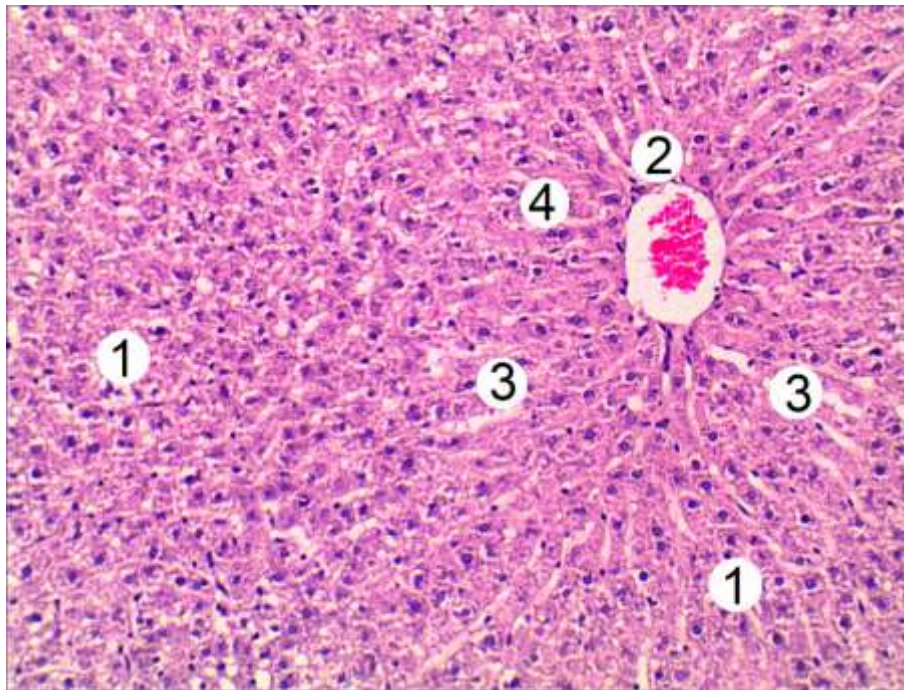
Умовні позначки: 1 – печінкові балки із гепатоцитами, 2 – дистрофічно змінені гепатоцити, 3 – центральна вена, 4 – лейкоцитарний інфільтрат.

Рисунок 5.12 – Гістологічні зміни печінки щурів-самців через 7 діб після краніоскелетної травми за умов застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Згідно з проведеними мікроскопічними дослідженнями печінки експериментальної групи щурів-самиць після краніоскелетної травми та за умов

застосування армадину на 7 добу досліду встановлено розвиток змін, які носять пристосувально-компенсаторний характер. Відзначається зменшення ступеня декструктивних змін у гепатоцитах проміжної та периферійної зони печінкової часточки та поодинокі клітини із типовою морфологією у централобулярній ділянці. Фокальне внутрішньочасточкове запалення менше порівняно із експериментальною групою без корекції. Балкова організація гепатоцитів неповністю відновлена із радіальним розходженням пластинок. У синусоїдних гемокапілярів просвіти нерівномірно розширені, без ознак стазу та складжування еритроцитів порівняно з групою без корекції. Стінка центральної вени локально стоншена, нечітка (рис 5.13).



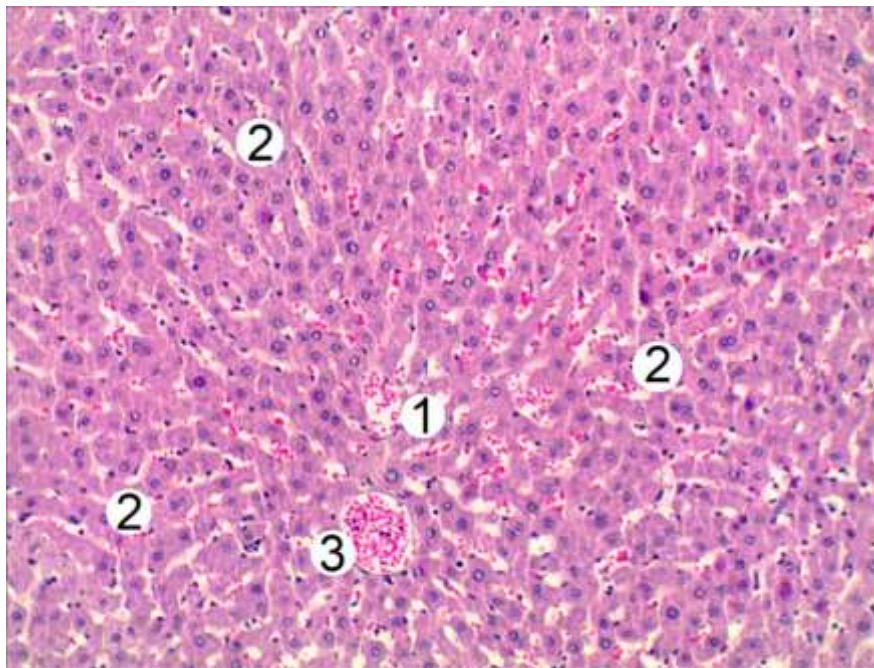
Умовні позначки: 1 – деструктивно змінені гепатоцити, 2 – центральна вена, 3 – печінкові пластинки, 4 – двоядерні гепатоцити.

Рисунок 5.13 – Мікроскопічні зміни печінки щурів-самиць через 7 діб після краніоскелетної травми за умов застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Забарвлення гематоксилином і еозином.

Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження печінки експериментальної групи щурів-самців через 14 діб після краніоскелетної травми за умов корекції армадином

встановили часткове відновлення гепатоцитів у складі печікових пластинок, які звивисто розходяться від центральної вени до периферії часточки. Порівняно із групою без корекції спостерігається помірне збільшення головні клітини печінки із оксифільної цитоплазмою та базофільними ядрами, виявляються гепатоцити із гіперхромними ядрами. У стінці синусоїдів виявляються незначно багато активованих макрофагальних клітини, проте лейкоцитарні інфільтрати відсутні у порівнянні з групою без застосування коригуючого чинника. Центральна вена повнокровна, її стінка добре структурована. Повнокров'я синусоїдів у централобулярній та периферійній зонах печінкової часточки збережене, проте його інтенсивність менше порівняно із аналогічною групою без застосування коригуючого чинника (рис. 5.14).

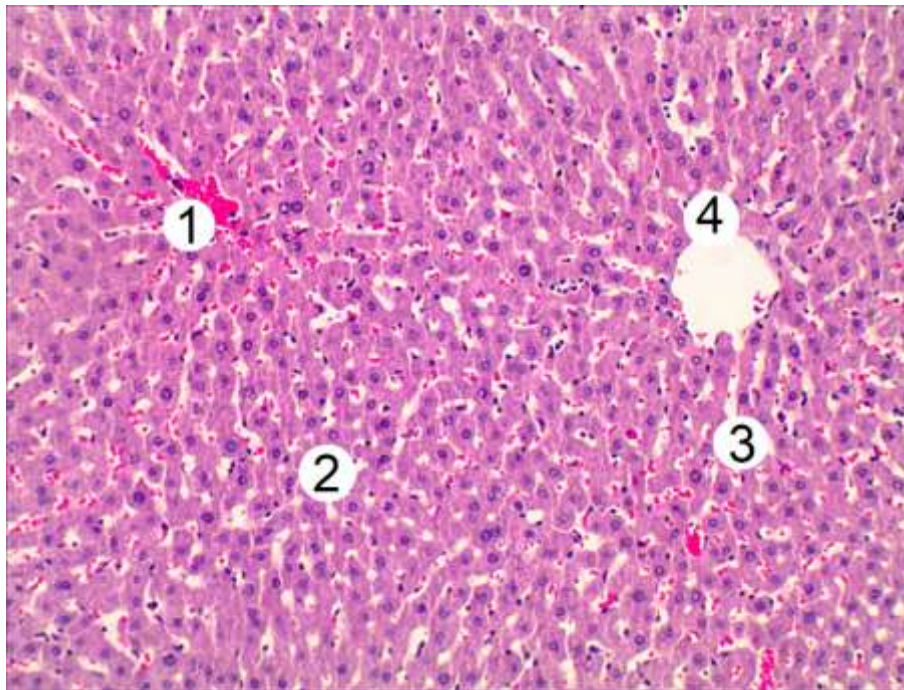


Умовні позначки: 1 – кровонаповнені синусоїдні гемокапіляри, 2 – печінкові балки з гепатоцитами, 3 – центральна вена.

Рисунок 5.14 – Гістологічні зміни печінки щурів-самців на 14 добу після моделювання краніоскелетної травми за умов застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Через 14 діб досліду після експериментальної краніоскелетної травми за умов застосування армадину мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів печінки щурів-самок показало, що гепатоцити усіх зон часточки мали здебільшого однорідну інтенсивно оксифільну цитоплазму та ядра двох типів: помірно гіперхромні та нормохромні. Частково деструктивно-дегенеративно змінних гепатоцитів порівняно з групою без корекції значно менше. Просвіти синусоїдних гемокапілярів помірно розширені. Виявляються ділянки їх часткового кровонаповнення. Порівняно із експериментальною групою без корекції просвіт центральної вени дещо деформований, проте стінка добре контурована (рис. 5.15).



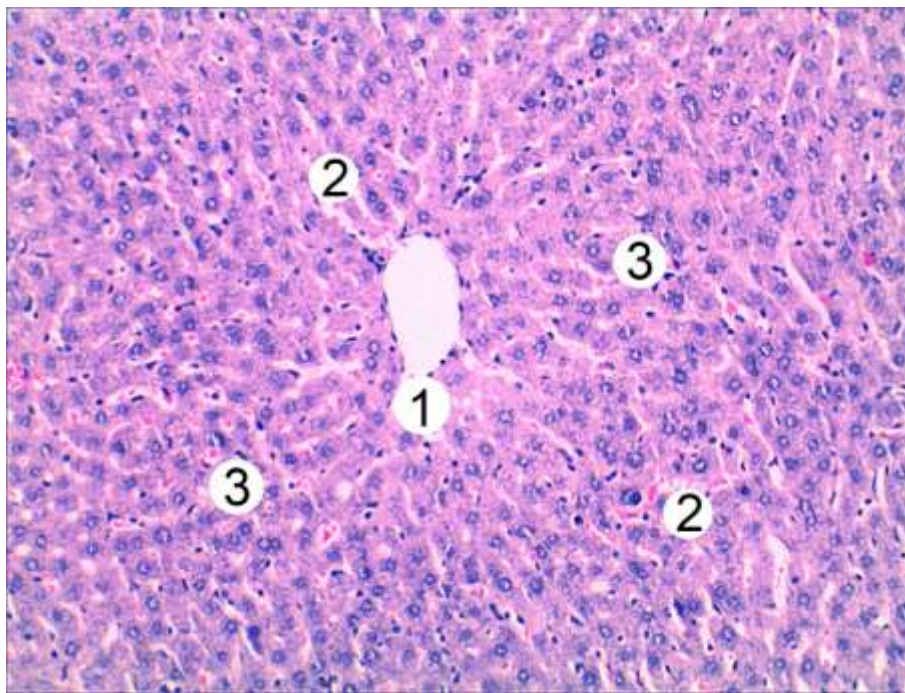
Умовні позначки: 1 – кровонаповнення синусоїдів, 2 – гепатоцити, 3 – печінкові балки, 4 – центральна вена.

Рисунок 5.15 – Мікроскопічні зміни печінки щурів-самок на 14 добу після моделювання краніоскелетної травми за умов застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Гістологічні дослідження печінки щурів-самців на 28 добу після експериментальної краніоскелетної травми за умов застосування армадину

встановлено відновлення гістоархітекτονіки органу із наближенням до норми. Деструктивно змінених гепатоцитів у межах печінкової часточки не виявлено порівняно із групою без корекції. Відзначається популяція головних клітин печінки із двома нормохромними ядрами, балкова організація відновлюється. Синусоїдні гемокапіляри не розширені, мають чітку стінку. Центральна вена має добре контуровану стінку, проте локально відзначається її стоншення, проте це зміни незначні порівняно із групою без застосування коригуючого чинника. У просвітах синусоїдів відзначаються клітини Купфера (рис. 5.16).



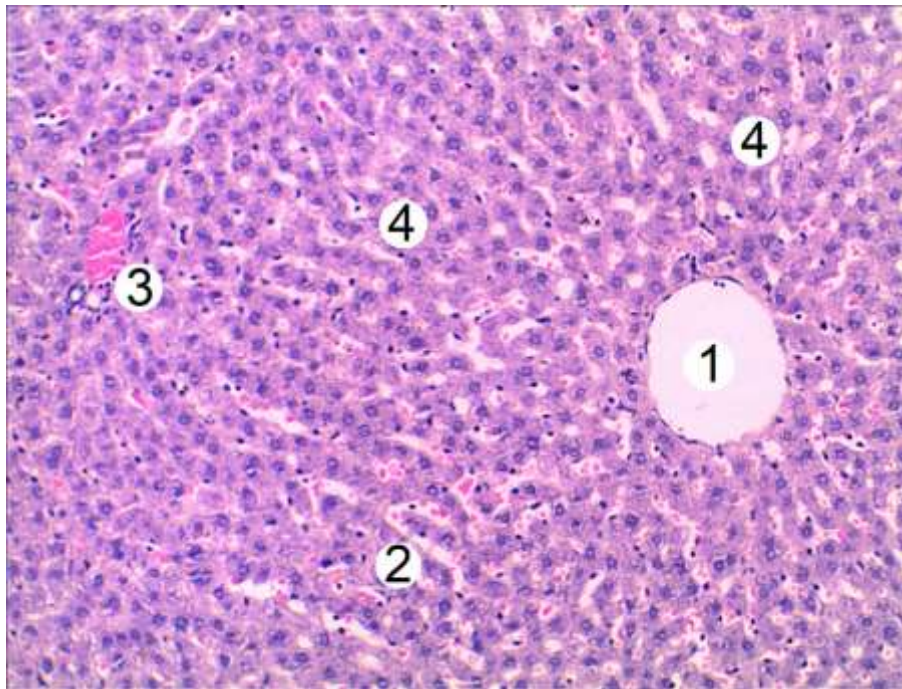
Умовні позначки: 1 – центральна вена, 2 – печінкові пластинки з гепатоцитами, 3 – синусоїди.

Рисунок 5.16 – Гістологічні зміни печінки щурів-самців на 28 добу після моделювання краніоскелетної травми за умов застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

У щурів-самок, яким після змодельованої краніоскелетної травми застосовували армадин при мікроскопічному вивченні гістологічних препаратів печінки через 28 добу експерименту виявлено нормалізацію структурних компонентів паренхіми органу. Гепатоцити у складі печінкової часточки мали

частково змінену форму, їх цитоплазма оксифільна, рівномірно забарвлюється, ядра клітин слабо базофільні. Печінкові пластинки мають частково радіальний напрямок від центральної вени до портальних трактів. Синусоїдні гемокапіляри мають частково звивистий хід, у їх просвітах виявляються поодинокі формені елементи крові. Ендотеліальне вистелення стінки центральної вени суцільне, добре контуроване. Відзначається кровонаповнення міжчасточкової вени у межах тріади (рис. 5.17).



Умовні позначки: 1 – центральна вена, 2 – синусоїди, 3 – тріада, 4 – печінкові балки з гепатоцитами.

Рисунок 5.17 – Гістологічні зміни печінки щурів-самок на 28 добу після моделювання краніоскелетної травми за умов застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Забарвлення гематоксилином і еозином.

Збільшення: x 100

На основі наведених у розділі результатів можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. При експериментальній КСТ встановлено ураження печінки, що відзначається рядом характерних гістологічних змін: порушується

гістоархітектоніка часточок, променеподібне впорядкування печінкових пластинок, розвивається мікро- і макровезикулярний стеатоз та балонна дистрофія, виникають ознаки запалення із фокальними внутрішньочасточковими лейкоцитарними інфільтратами, виявляються чисельні скупчення популяцій клітин Купфера, дилатації і кровонаповнення судин, значна альтерація стінок гемокапілярів. Дані зміни вказують на дистрофічних та дегенеративні зміни паренхіматозних компонентів органу із переважанням у експериментальній групі щурів- самців ніж у щурів-самиць.

2. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату позитивно впливає на нормалізацію гістоструктури печінки із відновленням структурних компонентів печінки у дослідній групі щурів-самиць ніж щурів-самців, що проявляється зниженням ступеня деструктивних, дистрофічних змін у гепатоцитах, нормалізацію гемодинаміки у судинному руслі.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у науковій праці автора [177].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Поєднану КСТ на сьогодні відносять до актуальних медичних і соціальних проблем суспільства. КСТ у структурі смертності посідає одне з перших місць у світі, а всі, хто вижив залишаються інвалідами. Перший пік смертності в динаміці КСТ відмічають на час отримання травми, наступний – в період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби. Основною причиною смерті в ці періоди є розвиток системних порушень та гнійно-септичних ускладнень з розвитком вторинного ураження органів і систем організму та формуванням поліорганної дисфункції та недостатності [1, 2]. Попри наявні успіхи в розумінні механізмів перебігу травматичної хвороби, розвитку вторинних ушкоджень на органному, клітинному та молекулярному рівнях, а також розробці засобів системної корекції, результати лікування постраждалих продовжують залишатися незадовільними [12].

На сьогодні одним з маловивчених аспектів сучасної травматології є роль гендерних відмінностей в перебігу тяжкої травми. Аналіз літературних даних показав наявність суперечливих результатів перебігу тяжкої травми в чоловіків і жінок. Одні вважають, що жінки мають гірший клінічний результат після ЧМТ, ніж чоловіки, з більшою смертністю та неврологічним дефіцитом [13]. За даними інших жінки в перименопаузі здебільшого мають менше ускладнень після ЧМТ з кращим прогнозом та результатами, що пов'язують з підвищеним рівнем естрогенів [14]. Окремі автори вважають [15], що за умов ЧМТ жіночі стероїди протидіють системним механізмам травматичної хвороби, що супроводжується вищим нейропротекторним впливом та підвищенням неврологічних функцій.

Однак роль жіночих статевих гормонів у протекції вторинного ураження органів і систем організму, зокрема печінки, після моделювання КСТ вивчена недостатньо, немає даних про гендерну ефективність за цих умов антиоксидантної терапії.

Тому метою нашої роботи стало з'ясувати гендерні особливості ураження

печінки в динаміці краніоскелетної травми та оцінити ефективність його корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

Враховуючи той факт, що серед механізмів тяжкої травми провідну роль відводять ОС [5], який виникає у внутрішніх органах, віддалених від місця безпосереднього ураження і який окремі автори вважають ключовим предиктором розвитку їх функціональної недостатності [6, 7, 8], першим завданням нашої роботи стало визначити активність процесів ліпідної пероксидації в печінці через 1, 3, 7, 14 та 28 діб після нанесення краніоскелетної травми у щурів різної статі.

Критерієм визначення показників процесів ліпідної пероксидації в печінці став вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ, зокрема ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ. Рівень останніх, як свідчать дані літератури, є пропорційним до вмісту одного із найбільш стабільних метаболітів, які виникають у ході взаємодії АФО та інших вільних радикалів з клітинними мембранами, а саме малонового діальдегіду. Дотепер цей показник залишається важливим доказовим критерієм інтенсивності процесів ПОЛ [166].

Термін обстеження був пов'язаний із періодами розвитку травматичної хвороби, які, як показали дослідження Козак Д. В., у травмованих лабораторних білих щурів збігаються з аналогічними у постраждалих внаслідок тяжкої травми [82].

1 доба – гострий період, коли в механізмах домінує травматичний шок, синдром гіперметаболізму, безпосереднє пошкодження опорно-рухового апарату та первинне ушкодження внутрішніх органів.

3-7 доби відповідають періоду ранніх проявів травматичної хвороби, за якого виникає вторинне ураження органів і систем організму внаслідок ОС, ураження клітинних мембран з втратою їх функцій, значним поглибленням синдрому ендогенної інтоксикації, пригніченням імунологічної реактивності, розвитком ССРЗ та поліорганної дисфункції. Внаслідок пригнічення імунологічної реактивності ймовірним стає розвиток гнійно-септичних

ускладнень. Одночасно виникають адаптивні та компенсаторні явища, починаються репаративні процеси [180].

14-28 доби відповідають періоду пізніх проявів травматичної хвороби, під час якого домінують репаративні та відновні процеси, а при їх недостатності виникають явища дистрофії та склерозу з тяжким віддаленими наслідками.

Таким чином, вибрані терміни дослідження дозволили нам повністю охопити ключові періоди травматичної хвороби для отримання даних щодо гендерних відмінностей динаміки ураження печінки внаслідок КСТ.

Дослідження показали, що під впливом КСТ у щурів різної статі виникало посилення процесів ліпідної пероксидації з максимумом через 7 діб експерименту і наступним зниженням до 28 доби, яке не досягало рівня контролю. В усі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК у печінці виявився суттєво більшим, ніж у щурів-самиць.

Отже, порушення процесів ПОЛ у щурів різної статі були односпрямованими зі зростанням через 7 діб і наступним зниженням, яке до закінчення експерименту продовжувало перевищувати контроль. Можна припустити, що посилення ПОЛ, не залежно від статі, є важливою патогномонічною ознакою тяжкої травми, в тому числі і краніоскелетної. На цьому наголошують ряд науковців, які досліджували активність ПОЛ у внутрішніх органах за умов скелетної травми [181-184], проте ми вперше довели, що даний механізм є актуальним для обох статей.

Проте впродовж посттравматичного періоду інтенсивність ПОЛ за величинами досліджуваних показників переважала у щурів-самців. Так само у щурів-самців, починаючи вже з 3 доби посттравматичного періоду, більшим був і ступінь зростання величини досліджуваних показників. Розрахунок цього показника спрямований на нівелювання відмінностей величин показників ПОЛ у контрольній групі щурів-самців і щурів-самиць, що додатково підкреслює більшу інтенсифікацію процесів ПОЛ у щурів-самців.

Но основі отриманих результатів був сформульований перший висновок:

під впливом краніоскелетної травми в печінці щурів різної статі відмічають посилення процесів ліпідної пероксидації з максимумом через 7 діб експерименту і наступним зниженням до 28 доби, яке не досягає рівня контролю ($p < 0,05$). Починаючи з 3 доби посттравматичного періоду, вміст та ступінь зростання стосовно контролю реагентів до тіобарбітурової кислоти та дієнових кон'югатів у печінці щурів-самців суттєво перевищує щурів-самиць ($p < 0,05$).

У формуванні ОС, як відомо, попри посилення процесів ПОЛ, зумовлене патогенними механізмами травми, важливу роль відіграє система антиоксидантного захисту, виснаження якої теж призводить до активізації вільнорадикальних процесів [185-188]. Тому другим завданням нашої роботи стало: Вивчити гендерні особливості показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в печінці за умов модельованої травми.

Як відомо, на першому рубежі захисту від АФО важливе значення має ензимна ланка антиоксидантного захисту, а саме СОД- і каталазна активність [189, 190]. Наші дослідження показали, що моделювання КСТ у щурів різної статі в посттравматичному періоді порівняно з контрольною групою супроводжувалося істотним порушенням у печінці показників ензимної ланки антиоксидантного захисту. У щурів-самиць порівняно з контролем через 1 добу експерименту відмічали тимчасове зростання СОД-активності в печінці, що, очевидно, носило компенсаторний характер. Проте в подальшому показник знижувався з максимумом порушень через 7-14 діб. У щурів-самців показник відразу з 1 доби посттравматичного періоду знижувався і через 7 діб посттравматичного періоду досягав мінімальної величини. У щурів обох статей СОД-активність в печінці до 28 доби зростала, проте не досягала контролю.

Отриманий результат вказує на вищу антиоксидантну спроможність печінки за СОД-активністю у щурів-самиць. Цей факт додатково був підтверджений тим, що у всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців СОД-активність печінки була статистично вірогідно меншою, ніж у щурів-самиць. Так само у щурів-самців під впливом модельованої травми статистично

вірогідно більшим виявився і ступінь зниження СОД-активності порівняно зі щурами-самицями.

Аналогічно під впливом КСТ у щурів різної статі суттєво знижувалася і каталазна активність печінки з максимумом порушень у щурів-самиць через 3-14 діб експерименту, у щурів-самців – через 3-7 діб. В подальшому показник зростав і досягав рівня контролю: у щурів-самиць – починаючи з 14 доби експерименту, у щурів-самців – через 28 діб. У всі терміни посттравматичного періоду каталазна активність у щурів-самців була статистично вірогідно меншою, ніж у щурів-самиць. У щурів-самців більшим був також і ступінь зниження величини каталазної активності печінки.

Динаміка СОД- і каталазної активності печінки, їх виснаження в посттравматичному періоді під впливом КСТ у щурів різної статі вказує на важливу роль в ініціації ПОЛ у посттравматичного періоду саме утворенню АФО, на утилізацію яких і спрямована дія цих ензимів. Подібні результати за умов моделювання механічної травми отримано й іншими авторами [191-193]. Проте ми вперше виявили гендерні особливості динаміки досліджуваних показників під впливом КСТ, які полягають в тому, що амплітуда порушень у щурів-самців є більшою, ніж у щурів-самиць.

Враховуючи, що у формуванні ОС важливим є баланс між інтенсивністю ПОЛ та рівнем антиоксидантного захисту, ми дослідили динаміку АПІ. В ході експерименту показник під впливом КСТ у щурів різної статі знижувався. Максимум порушень досліджуваного показника у щурів-самиць відмічали через 7 діб експерименту, у щурів-самців – через 3-7 діб експерименту. У всі терміни посттравматичного періоду величина АПІ була статистично вірогідно меншою у щурів-самці, порівняно зі щурами-самицями.

Враховуючи 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 ОС. В основі виявлених порушень, очевидно лежить, загально адаптаційний та антиоксидантний вплив естрогенів,

про що йдеться у роботах ряду авторів [194, 195]. Враховуючи той факт, що в осіб жіночої статі перебіг тяжкої травми і летальність за даними літератури є меншими [196], можна припустити, що одним із захисних механізмів на тлі експериментальної КСТ є менший розвиток ОС, зокрема – в печінці, що, ймовірно, призводить до менших її функціональних та структурних порушень.

Враховуючи той факт, що у контрольній групі в щурів-самок велична АПІ була більшою, ми розрахували відносний показник, який нівелював 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 ОС в печінці на тлі КСТ є більш вираженим і вимагає допоміжних зусиль для його корекції.

Одним із важливих механізмів захисту від вільнорадикальних процесів є глутатіонова антиоксидантна система, куди входить глутатіонпероксидаза - глутатіонредуктаза - відновлений глутатіон. ВГ в цій системі виступає як донор протону і бере участь в окисно-відновних реакціях. Під впливом глутатіонзалежних ферментів (ГП, ГР) ВГ здійснює захищає тканини від АФО, знижую інтенсивність процесів ПОЛ. Крім цього, бере участь у знешкодженні ксенобіотиків, впливає на проліферацію клітин, забезпечує стабільність біологічних мембран [197, 198]. Всі ці дані вказують на вагоме діагностичне значення оцінки стану глутатіонової антиоксидантної системи внутрішніх органів є маркера вторинного ураження за умов травматичної хвороби [199, 200].

Наші дослідження показали, що за умов КСТ у щурів різної статі вміст в печінці ВГ, а також ГП- та ГР-активність печінки суттєво зменшуються. Вміст ВГ у печінці досягав мінімальної величини через 7-14 діб експерименту та наступним зростанням, яке до 28 доби не досягало рівня контролю. У всі терміни посттравматичного періоду вміст ВГ у печінці у щурів-самців був статистично вірогідно менший, ніж у щурів-самиць.

Так само під впливом КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем знижувалася ГП- і ГР-активність печінки. У щурів-самиць ГП-активність

печінки досягала мінімальної величини і статистично вірогідно відрізняється від контролю через 7 і 14 діб експерименту. У щурів-самців показник був істотно менший від контролю у всі терміни посттравматичного періоду з мінімумом через 7 і 14 діб експерименту. Через 1 і 14 діб експерименту показник у групі щурів-самців виявився статистично менший, порівняно зі щурами-самицями. У свою чергу ГР-активність печінки досягала мінімального рівня через 7-14 діб і наступним зростанням, яке тільки у щурів-самиць досягало рівня контролю.

Отже, під впливом КСТ у піддослідних тварин настає зниження показників глутатіонової антиоксидантної системи. Таку закономірність на тлі експериментальної травми відмічають і в роботах інших авторів [199-201]. Проте нами вперше встановлено більшу антиоксидантну спроможність системи глутатіону у щурів-самиць, ніж щурів-самців.

Враховуючи, що ВГ не тільки відіграє роль антиоксиданта, але й під впливом глутатіонтрансферази бере участь у знешкодження ксенобіотиків та ендогенних токсинів [202], більше зниження рівня ВГ у щурів-самців може свідчити про вищий рівень ендотоксикозу, який належить до однієї з ключових ланок патогенезу травматичної хвороби.

На основі отриманих результатів був сформульований другий висновок: моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі в посттравматичному періоді порівняно з контрольною групою супроводжується істотним порушенням у печінці показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту. Загальною закономірністю їх динаміки є досягнення мінімальної величини через 3-7 діб посттравматичного періоду ($p < 0,05$) з наступним зростанням до 28 доби, яке тільки за каталазною активністю у щурів різної статі та глутатіонпероксидазною і глутатіонредуктазною активністю у щурів-самиць досягає контролю ($p > 0,05$). У щурів-самців ступінь зниження супероксиддисмутазної активності у всі терміни посттравматичного періоду, каталазної активності через 3-14 діб, вмісту відновленого глутатіону – через 1-7 діб, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності через 1-14 діб статистично вірогідно більший, ніж у щурів-самиць ($p < 0,05$).

Отже, модельована травма у щурів різної статі супроводжується розвитком ОС, основними проявами якого є посилення ПОЛ та виснаження ензимної і глутатіонової антиоксидантних системи зі зміщенням антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік домінування прооксидантних механізмів. Одним із серйозних наслідків розвитку ОС є деградація клітинних мембран. За умов травматичної хвороби цей процес може носити системний характер з формуванням синдром цитолізу, ендотоксикозу та системної відповіді організму на запалення. Все це замикає чергове патологічне «хибне» патологічне коло, яке призводить до розвитку синдрому поліорганної недостатності [203].

Важливою ознакою розвитку мембранопатії є збільшення її проникності. За цих умов у крові накопичуються молекули речовин внутрішньоклітинного вмісту. Серед них з діагностичною метою визначають АлАТ- та АсАТ-активність сироватки крові [204].

Дослідження показали, що під впливом КСТ у щурів різної статі в сироватці крові суттєво зростала активність маркерів цитолізу: АлАТ та АсАТ з максимумом у щурів-самиць через 7-14 діб експерименту, у щурів-самців – через 7 діб з наступним зниженням до 28 доби, яке тільки у щурів-самиць за величиною АлАТ-активності досягала рівня контролю.

Отже, модельована травма вже з 1 доби експерименту супроводжується розвитком синдрому цитолізу, що за даними багатьох авторів є характерною ознакою системного впливу травми опорно-рухового апарату, черепа та мозку [203, 205, 206]. Проте у всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців АлАТ- і АсАТ-активність сироватки крові виявилася суттєво більшою, ніж у щурів-самиць. Отриманий результат, на наш погляд, є цілком закономірний, оскільки у щурів-самців підвищеним є рівень ліпідної пероксидації та зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік прооксидантних механізмів.

Ще одним із механізмів тяжкої травми є порушення відповіді гуморальної ланки імунітету. З метою її оцінки у сироватці крові піддослідних щурів різної статі визначали вміст ЦІК, які утворюються внаслідок реакції взаємодії антигенів екзогенного чи ендогенного походження з антитілами. В результаті антитіла

стають нейтральними та елімінуються. При надлишку утворення антигенів, що має місце при травмі внаслідок первинного і вторинного ушкодження тканин, регуляторні механізми, які підтримують фізіологічний рівень ЦК стають неспроможними. За цих ЦК можуть циркулювати у крові тривалий час умов. Їх головною небезпекою є здатність фіксуватися до судин з порушенням процесів мікроциркуляції, гіпоксією, а також стимуляцією аутоімунних процесів, що поглиблює перебіг травми [207].

Дослідження показали, що моделювання КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем зумовлювало збільшення вмісту ЦК у сироватці крові з максимумом через 7-14 діб експерименту і наступним зниженням, яке не досягало рівня контролю. Через 1, 3, 7 та 28 діб посттравматичного періоду показник був статистично вірогідно більшим у щурів-самців, ніж у щурів-самиць. За умов травми збільшення ЦК теж відмічали окремі автори [208, 209], проте, як нами з'ясовано, у щурів-самців порушення були більшими.

На основі отриманих результатів був сформульований наступний висновок: За умов моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі виникає суттєве зростання маркерів цитолізу (АлАТ- та АсАТ-активність сироватки крові) та імунних реакцій (вмісту ЦК у сироватці крові) з максимумом порушень у щурів-самиць через 7-14 діб експерименту ($p < 0,05$), у щурів-самців – через 3-7 діб ($p < 0,05$) з наступним зниженням до 28 доби, яке тільки у щурів-самиць за величиною АлАТ-активності сироватки крові сироватки крові досягає рівня контролю ($p > 0,05$). У всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців порівняно зі щурами-самицями суттєво переважає АлАТ- та АсАТ-активність сироватки крові ($p < 0,05$), через 1, 3, 7 та 28 доби посттравматичного періоду – вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів ($p < 0,05$).

Наступним завданням нашої роботи стало: визначити особливості порушень показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки у щурів самиць і самців у динаміці краніоскелетної травми.

Визначення саме цих показників зумовлено їхньою органоспецифічністю

та високою чутливістю до системних патогенних чинників травматичної хвороби [11, 210-213]. Серед досліджуваних показників до уваги брали вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-холестроловий коефіцієнт, ступінь кон'югації білірубіну та швидкість жовчовиділення.

Наші дослідження показали, що під впливом КСТ у щурів різної статі суттєво знижувався вміст сумарних жовчних кислот у жовчі. У щурів-самиць вміст сумарних жовчних кислот ставав мінімальним через 3 доби, залишався на такому ж рівні – до 14 доби й до 28 доби зростав, досягаючи контрольного рівня. У щурів-самців закономірність реакції жовчоутворювальної функції печінки була подібною, показник досягав мінімальної величини через 7 діб, до 14 доби залишається на такому ж рівні й до 28 доби зростав, проте залишався істотно меншим від рівня контролю.

Отримані результати свідчать про виражений системний вплив КСТ, який призводить до вторинного ураження печінки з розвитком її дисфункції. Характерною є закономірність зростання порушень жовчоутворювальної функції печінки до 7-14 діб з наступним покращенням до 28 доби. Виявлена закономірність є характерною ознакою експериментальної КСТ і зустрічається в роботах інших авторів [11, 213].

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

Отримані результати вказують, що під впливом патогенних механізмів КСТ сповільнюється функція мікросомальної системи гепатоцитів, де відбувається синтез холатів з холестеролу [214]. Оскільки характерною рисою мікросом гепатоцитів, яка належить до системи детоксикації печінки, є низька субстратна специфічність, порушення синтезу холатів опосередковано може свідчити на зниження спроможності гепатоцитів здатності до нейтралізації екзо- і ендотоксинів.

Слід відмітити, що у кишках жовчні кислоти всмоктуються, потрапляють у кровоносне русло системи ворітної вени і повертаються до печінки, підтримуючи стабільним пул жовчних кислот у жовчі, зберігаючи стабільність жовчної міцели [214]. У зв'язку з цим, виникає припущення, що отримане нами в експерименті зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот може бути також зумовленим порушенням всмоктувальної функції печінки за умов КСТ, що також підтверджено в роботі [215], в якій наведено результати дослідження всмоктувальної функції тонкої кишки за умов ЧМТ, скелетної травми та їх поєднання.

Крім цього, у механізмі зниження вмісту жовчних кислот у жовчі за умов КСТ не можна виключити і зниження здатності печінки захоплювати жовчні кислоти із крові. Все це, в цілому, вказує на значну втрату мембранозалежних функцій печінки і свідчить про розвиток печінкової дисфункції.

Додатково про порушення мембранозалежних функцій мікросомальної системи гепатоцитів свідчить і зниження ступеня кон'югації білірубіну під впливом КСТ.

Дослідження показали, що за умов модельованої травми у щурів різної статі порівняно з контролем ступінь кон'югації білірубіну в жовчі у щурів-самиць суттєво зменшувався, починаючи з 3 доби експерименту, з мінімумом через 7 діб і наступним зростанням до 28 доби, яке не досягало рівня контролю. У щурів-самців показник знижувався порівняно з контролем, починаючи з 1 доби посттравматичного періоду з мінімумом через 7 діб й залишався на такому ж рівні до 28 доби експерименту. Ступінь зниження величини досліджуваного

показника у щурів-самиць, особливо, через 14 діб експерименту суттєво менший, ніж у щурів-самців.

Наведені порушення зумовлені ураженням мембран ендоплазматичного ретикулуму і комплексу Гольджі [214]. Саме в цих органелах проходить детоксикація білірубіну шляхом утворення парних сполук, зокрема кон'югації з глюкуроновою кислотою з утворенням білірубіну глюкуроніду. Очевидно цей механізм детоксикаційної функції печінки теж страждає під впливом КСТ і більше виражений у щурів-самців.

Отримані результати дозволяють припустити, що менші порушення функціонального стану печінки в цій дослідній групі за умов КСТ зумовлені гендерними відмінностями, а саме захисним впливом жіночих статевих гормонів. В експериментальних роботах і клініці доведено, що естрогени і прогестерон відіграють вирішальну роль у гендерних відмінностях перебігу ЧМТ [196, 216]. Авторами показано, що рівні естрогенів та прогестерону захищають гліальні клітини та нейрони, запобігають набряку, некрозу, апоптозу та запалення мозку, зменшуючи вторинне пошкодження мозку після ЧМТ завдяки їх антиоксидантній дії [14]. Автори вважають, що як невідкладна медична допомога, так і тривале лікування ЧМТ потребує коригування відповідно до статі. Отже, захищаючи нервові клітини від первинного і вторинного ураження за умов КСТ, жіночі стероїди зменшують і системні прояви модельованих травм.

Відомо, що одним із механізмів системного впливу естрогенів на організм є їх антиоксидантні властивості. Доведено, що естрогени забезпечують вищий антиоксидантний потенціал організму [194]. Враховуючи, що одним з ключових механізмів системних проявів КСТ є оксидативний стрес, можна припустити що естрогени можуть безпосередньо знижувати прооксиданний вплив травми, захищаючи фосфоліпідні клітинних мембран та ліпідні компоненти ліпопротеїнів від пероксидного впливу, зумовленого надмірним утворенням АФО. Можна припустити, що саме цей механізм лежить в основі менших порушень жовчоутворювальної функції печінки за умов КСТ у щурів-самиць, порівняно зі

щурами-самцями, в тому числі досліджуваних показників ПОЛ, антиоксидантного захисту, цитолізу та імунних реакцій.

Ще однією знахідкою нашої роботи стали порушення холато-холестеролового коефіцієнта. Під впливом КСТ у щурів різної статі показник ставав істотно меншим, ніж у контролі у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду. В динаміці показник до 7 доби знижувався, а далі зростав, не досягаючи рівня контролю. Незважаючи на це, що у щурів-самців у контролі холато-холестероловий коефіцієнт був статистично вірогідно більшим, ніж у щурів-самиць, на тлі травми через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду у щурів-самців показник ставав статистично вірогідно менший, ніж у щурів-самиць, ступінь зниження величини холато-холестеролового коефіцієнта у щурів-самців виявився суттєво більшим порівняно зі щурами-самицями у всі терміни посттравматичного періоду.

Отже, під впливом КСТ у щурів обох статей суттєво зростають літогенні властивості жовчі. Якщо у контролі літогенні властивості жовчі були меншими у щурів-самців, то на тлі травми спостерігала зворотна картина, що наочно свідчить про глибину ураження ендоплазматичних мембран гепатоцитів.

Модельована КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем не могла не позначитися на швидкості жовчовиділення. Показник знижувався в динаміці посттравматичного періоду й у щурів-самиць результат ставав статистично вірогідним починаючи з 3 доби посттравматичного періоду, у щурів-самців вже з 1 доби експерименту. В обох піддослідних групах показник ставав мінімальним через 7 діб експерименту, а далі – зростав й у щурів-самиць досягав рівня контролю через 14 діб експерименту, у щурів-самців – залишався зниженим до 28 доби. У щурів-самців показник у посттравматичному періоді статистично вірогідно менший, ніж у щурів-самиць через 3, 14 та 28 діб експерименту. Ступінь зменшення швидкості жовчовиділення у всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців суттєво більший, ніж у щурів-самиць.

Серед причин порушення швидкості жовчовиділення, крім механізмів, пов'язаних з утворенням компонентів жовчі, про що мова йшла вище, як свідчать

дані окремих авторів має значення розвиток набряку органа та порушення моторики жовчовивідних шляхів [217, 218]. Патогенна роль тяжкої травми у зниженні жовчовидільної функції печінки показана й у роботах інших авторів [11, 219, 220].

Порушення швидкості жовчовиділення викликали і зниження швидкості екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Зокрема, під впливом КСТ у щурів різної статі порівняно з контролем суттєво сповільнювалася швидкість екскреції сумарних жовчних кислот з мінімумом через 7 діб експерименту і наступним зростанням, яке не досягало рівня контролю й залишалось суттєво меншим. Через 3, 7, 14 та 28 діб експерименту показник у групі щурів-самців був істотно меншим, ніж у щурів-самиць. Так само у щурів-самців через 14 діб експерименту відмічали суттєво більший ступінь зниження величини досліджуваного показника порівняно зі щурами-самицями.

На основі отриманих результатів бу сформульований четвертий висновок: нанесення краніоскелетної травми у щурів різної статі викликає істотне порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, що виявляють суттєвим зниження порівняно з контролем вмісту сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-холестеролового співвідношення, ступня кон'югації білірубіну, швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі ($p < 0,05$). Загальною закономірністю є досягнення показниками мінімальної величини через 7 діб посттравматичного періоду ($p < 0,05$) з подальшим зростанням, яке лише у щурів-самиць за вмістом у жовчі сумарних жовчних кислот через 28 діб та швидкістю жовчовиділення, починаючи з 14 доби, досягає рівня контролю ($p > 0,05$). Абсолютні величини більшості досліджуваних показників у посттравматичному періоді суттєво менші у щурів-самців, ніж у щурів-самок, починаючи з 3 доби посттравматичного періоду, ступінь їх зниження переважає у щурів-самців з 1 доби експерименту.

З метою об'єктивної оцінки отриманих метаболічних і функціональних порушень ми поставили наступне завдання: дослідити характер морфологічної

перебудови печінки у щурів різної статі після моделювання краніоскелетної травми.

Дослідження показали, що при експериментальній КСТ у щурів обох статей встановлено ураження печінки, що відзначається рядом характерних гістологічних змін: порушується гістоархітектоніка часточок, променеподібне впорядкування печінкових пластинок, розвивається мікро- і макровезикулярний стеатоз та балонна дистрофія, виникають ознаки запалення із фокальними внутрішньочасточковими лейкоцитарними інфільтратами, виявляються чисельні скупчення популяцій клітин Купфера, дилатації і кровонаповнення судин, значна альтерація стінок гемокапілярів. Дані зміни вказують на дистрофічних та дегенеративні зміни паренхіматозних компонентів органу із переважанням у експериментальній групі щурів- самців ніж у щурів-самиць. Порушення наростали до 7-4 діб експерименту, а далі зменшувалися. Відмічались ознаки відновлення структур печінки.

Виявлені ознаки гемодинамічних порушень, пошкодження клітинних мембран, набряк органа вказують на зниження кровопостачання, порушення мембранозалежних функцій, порушення відтоку жовчі пояснюють встановлені нами метаболічні та функціональні порушення з боку печінки.

В цілому, можна констатувати, що у щурів незалежно від статі під впливом КСТ в посттравматичному періоді виникають системні порушення, яким характерно:

- посилення процесів ліпідної пероксидації;
- зниження спроможності ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту;
- зміщення прооксидантно-антиоксидантного балансу в бік домінування прооксидантних механізмів;
- розвиток цитолітичного синдрому;
- посилення імунних реакцій з накопиченням ЦІК;
- зниження жовчоутворювальної спроможності печінки;
- сповільнення жовчовиділення;

- розвиток набряку печінки, дистрофічних та некротичних змін паренхіми печінки.

Характерною було динаміка а вищенаведених порушень у посттравматичному періоді, а саме: наростання порушень досліджуваних показників у проміжку 3-14 доби, а далі зменшення порушень, яке за переважною більшістю показників не досягало рівня контролю.

Нами вперше встановлено гендерні відмінності реакції організму на модельовану КСТ. У щурів-самців наведені вище порушення виникали швидше і їх амплітуда та відносний показник – ступінь порушень стосовно контролю були більшими.

Отримані нами дані дозволяють зробити переконливий висновок про захисну роль за умов травми жіночих статевих гормонів.

Отримані нами результати тісно переплітаються з даними Луціва І. І., який моделював КСТ на тлі двобічної оваріоектомії [16-18, 221, 222]. Порівняно зі щурами-самицями без оваріоектомії, у таких щурів у нирці відмічали більше посилення процесів ліпідної пероксидації та зниження показників антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази та каталази активності, а також вмісту SH-груп. На цьому тлі автором встановлено також зниження функціональної спроможності нирок за тестом з водним навантаженням. Виявлені порушення суттєво не змінювалися протягом 2 міс експерименту і були статистично вірогідно більшими, ніж у щурів-самиць без видалення гонад. При цьому за умов комбінованої замісної гормональної терапії системні порушення на тлі КСТ були меншими.

Отже, зниження рівня жіночих статевих гормонів сприяє більшим порушенням на системному рівні на умов експериментальної КСТ.

З метою корекції виявлених порушень у групі щурів різної статі з КСТ внутрішньоочеревинно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна) у дозі 100 мг/кг протягом 6 діб посттравматичного періоду. Ефективність впливу препарату оцінювали через 7, 14 та 28 діб експерименту шляхом порівнювали із

аналогічними дослідними групами, в яких якій замість препарату вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі.

Дослідження показали, що застосування протягом семи діб посттравматичного періоду 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі порівняно зі щурами без корекції через 7, 14 і 28 діб експерименту призводило до статистично вірогідного зниження вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК порівняно з травмованими щурами без корекції. За умов корекції зростала СОД-активність печінки. У щурів-самиць відмінності порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідні через 14 діб експерименту, у щурів-самців – через 7, 14 і 28 діб експерименту. Каталазна активності в печінці та величина АПІ під впливом корекції у щурів-самиць зростала тільки через 7 діб експерименту, у щурів-самців – у всі терміни посттравматичного періоду. Аналогічний позитивний вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату спостерігали і за показниками глутатіонової антиоксидатної системи.

Отже препарат за умов експериментально травми виявив виражений антиоксидантний ефект.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі супроводжувалося зниженням АлАТ- та АсАТ-активності сироватки крові порівняно зі щурами без корекції. У щурів-самиць відмінності були статистично вірогідними через 7 і 14 діб посттравматичного періоду, у щурів-самців – через 7, 14 та 21 добу експерименту. Під впливом корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у щурів різної статі вміст ЦК у сироватці крові знижувався. У щурів-самиць результат був статистично вірогідним через 7 діб експерименту, у щурів-самців – у всі терміни експерименту.

Отже препарат супроводжувався вираженим мембранопротекторним впливом та позитивно впливав на зниження інтенсивності імунних реакцій та накопичення ЦК.

Застосування з метою корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у щурів різної статі за умов КСТ порівняно зі щурами без корекції

сприяло меншим порушенням вмісту в жовчі СЖК та кон'югованого білірубіну. За умов корекції суттєво зростала величина холато-холестеролового коефіцієнта, ступінь кон'югації білірубіну та швидкість жовчовиділення.

Морфологічно застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату позитивно впливало на нормалізацію гістоструктури печінки із відновленням структурних компонентів печінки у щурів різної статі, що проявлялося зниженням ступеня деструктивних, дистрофічних змін у гепатоцитах, нормалізацію гемодинаміки у судинному руслі.

Отже, антиоксидантний та мембранопротекторний вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату позначився і на функціональній спроможності печінки та її морфологічній перебудові.

Ряд показників на тлі корекції у щурів-самиць порівняно зі щурами-самцями через 28 діб експерименту досягав рівня контрольної групи, у щурів-самців продовжував залишатися меншим від контролю та від результату групи щурів-самиць. Проте ступінь покращення досліджуваних показників порівняно з рівнем без корекції за більшістю показників виявився статистично вірогідно більшим у щурів-самців. Отриманий результат означає, що у щурів-самиць в умовах травматичної хвороби є вищий саногенетичний потенціал, ніж у щурів-самців, яким потрібно застосовувати додаткові засоби патогенетичної корекції, зокрема засоби з антиоксидантною та антигіпоксантною дією. До таких засобів і належить 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

З літератури відомо, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат – це комплексний засіб, до якого входять емоксипін та бурштиновою кислота. Таке поєднання характеризується антиоксидантною дією і забезпечує синтез АТФ [223]. Антиоксидантний вплив перешкоджає переокисненню та деструкції клітинних мембран, що протидіє підвищенню їх проникності та втрати мембранозалежних функцій. Цим можна пояснити зменшення проявів цитолізу та покращення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки [224, 225].

Отже в наших експериментах 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат виявив антиоксидантну та мембранопротекторну дію, знизив прояви ОС та покращив мембранозалежні функції печінки. Подібні результати отримано й іншими авторами [8, 11,162, 164, 181, 220]. Проте тільки нами вперше встановлено, що ефективність впливу препарату є вищою у щурів-самців, що слід взяти до уваги у клінічній практиці.

На основі отриманих результатів був сформульований останній висновок: застосування протягом семи діб посттравматичного періоду після нанесення краніоскелетної травми 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів різної статі порівняно зі щурами без корекції через 7, 14 і 28 діб експерименту призводить до суттєвого зниження в печінці більшості показників ліпідної пероксидації, маркерів цитолізу та імунних реакцій, зростання показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, підвищення показників жовоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Ступінь покращення більшості показників статистично вірогідно більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

Хоча більшість досліджуваних показників під впливом корекції у щурів-самців не досягають рівня контролю 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат доцільно застосовувати в комплексній терапії системних порушень КСТ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі, яке полягає у встановленні гендерних особливостей впливу краніоскелетної травми на інтенсивність ліпідної пероксидації, активність ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, функціональні порушення та морфологічні зміни в печінці, прояви процесів цитолізу та імунних реакцій, а також ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції виявлених порушень.

1. Під впливом краніоскелетної травми в печінці щурів різної статі відмічають посилення процесів ліпідної пероксидації з максимумом через 7 діб експерименту і наступним зниженням до 28 доби, яке не досягає рівня контролю ($p < 0,05$). Починаючи з 3 доби посттравматичного періоду, вміст та ступінь зростання стосовно контролю реагентів до тіобарбітурової кислоти та дієнових кон'югатів у печінці щурів-самців суттєво перевищує щурів-самиць ($p < 0,05$).

2. Моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі в посттравматичному періоді порівняно з контрольною групою супроводжується істотним порушенням у печінці показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту. Загальною закономірністю їх динаміки є досягнення мінімальної величини через 3-7 діб посттравматичного періоду ($p < 0,05$) з наступним зростанням до 28 доби, яке тільки за каталазною активністю у щурів різної статі та глутатіонпероксидазною і глутатіонредуктазною активністю у щурів-самиць досягає контролю ($p > 0,05$). У щурів-самців ступінь зниження супероксиддисмутазної активності у всі терміни посттравматичного періоду, каталазної активності через 3-14 діб, вмісту відновленого глутатіону – через 1-7 діб, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності через 1-14 діб статистично вірогідно більший, ніж у щурів-самиць ($p < 0,05$).

3. За умов моделювання краніоскелетної травми у щурів різної статі виникає суттєве зростання маркерів цитолізу (аланін і аспаратамінотрансферазної активності сироватки крові) та імунних реакцій

(вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові) з максимумом порушень у щурів-самиць через 7-14 діб експерименту ($p < 0,05$), у щурів-самців – через 3-7 діб ($p < 0,05$) з наступним зниженням до 28 доби, яке тільки у щурів-самиць за величиною аланінамінотрансферазної активності сироватки крові досягає рівня контролю ($p > 0,05$). У всі терміни посттравматичного періоду у щурів-самців порівняно зі щурами-самицями суттєво переважає аланін- і аспартатамінотрансферазна активність сироватки крові ($p < 0,05$), через 1, 3, 7 та 28 доби посттравматичного періоду – вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів ($p < 0,05$).

4. Нанесення краніоскелетної травми у щурів різної статі викликає істотне порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, що виявляють суттєвим зниження порівняно з контролем вмісту сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-холестеролового співвідношення, ступня кон'югації білірубіну, швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі ($p < 0,05$). Загальною закономірністю є досягнення показниками мінімальної величини через 7 діб посттравматичного періоду ($p < 0,05$) з подальшим зростанням, яке лише у щурів-самиць за вмістом у жовчі сумарних жовчних кислот через 28 діб та швидкістю жовчовиділення, починаючи з 14 доби, досягає рівня контролю ($p > 0,05$). Абсолютні величини більшості досліджуваних показників у посттравматичному періоді суттєво менші у щурів-самців, ніж у щурів-самок, починаючи з 3 доби посттравматичного періоду, ступінь їх зниження переважає у щурів-самців з 1 доби експерименту.

5. При експериментальній краніоскелетній травмі встановлено ураження печінки, що відзначається рядом характерних гістологічних змін: порушується гістоархітектоніка часточок, променеподібне впорядкування печінкових пластинок, розвивається мікро- і макровезикулярний стеатоз та балонна дистрофія, виникають ознаки запалення із фокальними внутрішньочасточковими лейкоцитарними інфільтатами, виявляються чисельні скупчення популяцій клітин Купфера, дилатації і кровонаповнення судин, значна

альтерація стінок гемокапілярів. Дистрофічні та дегенеративні зміни паренхіматозних компонентів в печінці наростають до 7-14 діб, а далі зменшуються і переважають в експериментальній групі щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

6. Застосування протягом семи діб посттравматичного періоду після нанесення краніоскелетної травми 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у щурів різної статі порівняно зі щурами без корекції через 7, 14 і 28 діб експерименту призводить до суттєвого зниження в печінці більшості показників ліпідної пероксидації, маркерів цитолізу та імунних реакцій, зростання показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, підвищення показників жовоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Ступінь покращення більшості показників статистично вірогідно більший у щурів-самців, ніж у щурів-самиць.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. *Road Traffic Injury Report*. Geneva, 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/road-traffic-injuries> (access 02.09.24). Title from screen.
2. Гур'єв С. О., Філь А. Ю., Танасієнко О. М. Аналіз безпосередніх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням скелета. *Травма*. 2015. Т. 16, № 4. С. 7–10. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.16.2015.79881>.
3. Зяблицев С. В., Єльський В. М. *Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі* : монографія. Краматорськ : Каштан, 2020. 264 с.
4. Гур'єв С. О., Нацевич Р. О., Василов В. В. Клінічна стандартизована оцінка тяжкості пошкодження внаслідок ДТП на догоспітальному і ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах притрасової лікарні. *Вісник морфології*. 2017. Т. 23, № 1. С. 135–139. URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/35>. (дата звернення 14.09.2024).
5. 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.2016.0469.4>
6. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 2. С. 93–100. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11320>.
7. 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>.
8. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. 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. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 3. С. 43–54. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14130>.

9. Сушко Ю. І., Гудима А. А., Зачепа О. А. Вплив краніоскелетної травми на прояви цитолітичного синдрому в умовах краніоскелетної травми щурів різного віку. *Шпитальна хірургія. Журнал ім. Л. Я. Ковальчука*. 2022. № 3. С. 54–62. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.3.13393>

10. Impact of cranioskeletal trauma on the development of endogenous intoxication syndrome in rats of different ages / N. V. Izhytska, Y. I. Sushko, A. A. Hudyma et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2024. Vol. 77. № 8. P. 1603–1610. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202408110>.

11. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119–126. DOI: [10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12998](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12998)

12. Traumatic brain injury: does gender influence outcomes? / A. Munivenkatappa, A. Agrawal, D. P. Shukla et al. *International journal of critical illness and injury science*. 2016. Vol. 6, № 2. P. 70. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-5151.183024>.

13. Sex differences in mortality following isolated traumatic brain injury among older adults / J. S. Albrecht, M. McCunn, D. M. Stein et al. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2016. Vol. 81, № 3. P. 486–492. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001118>.

14. 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>.

15. 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.2021.0116>.

16. Луців І. І., Гудима А. А., Попович Д. В. Динаміка процесів ліпідної пероксидації в кірковому і мозковому шарах нирки за умов двобічного видалення гонад у період пізніх проявів травматичної хвороби. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 23, № 2. С. 85–91. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12244>.

17. Луців І. І., Гудима А. А., Попович Д. В. Вплив краніоскелетної травми на динаміку енезимної ланки антиоксидантного захисту в кірковому і мозковому шарах нирки за умов двобічного видалення гонад у період пізніх проявів травматичної хвороби. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. Т. 3, № 2. С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12338>

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

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

20. Risks in the Management of Polytrauma Patients: Clinical Insights / K. P. Iyengar, A. S. Venkatesan, V. K. Jain et al. *Orthopedic research and reviews*. 2023 Vol. 15. P. 27–38. DOI: <https://doi.org/10.2147/ORR.S340532>.

21. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU- a systematic review / J. M. M. van Breugel, M. J. S. Niemeyer, R. M. Houwert. *World journal of emergency surgery*. 2020. Vol. 15, № 1, P. 55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00330-3>.

22. World Health Organization. *Global status report on road safety 2023*. Geneva, 2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086517> (access 02.09.24). Title from screen.

23. Mortality in polytrauma patients with moderate to severe TBI on par with isolated TBI patients: TBI as last frontier in polytrauma patients / M. Niemeier, D. Jochems, R. M. Houwert [et al.]. *Injury*. 2022. Vol. 53, № 4. P. 1443 DOI: 10.1016/j.injury.2022.01.009.

24. Improvement in trauma care for road traffic injuries: an assessment of the effect on mortality in low-income and middle-income countries / J. A. Razzak, J. Bhatti, K. Wright et al. *Lancet*. 2022. Vol. 400, № 10348. P. 329–336. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00887-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00887-X).

25. Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006-2013: A population-based longitudinal study / P. Cheng, P. Yin, P. Ning et al. *PLoS medicine*. 2017. Vol 14, № 7. 3. e1002332. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002332>.

26. Травматизм — глобальна проблема сьогодні / Р. В. Деркач, С. О. Гур'єв, Т. В. Тимошенко та ін. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2017. № 19. С. 33–35. URL: <https://health-ua.com/article/31546-travmatizm--globalna-problema-sogodennya>.

27. World health organization. *Global status report on road safety 2018*. Geneva, 2018. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565684> (access 12.09.24). Title from screen.

28. Корнус А., Шищук В., Корнус О. Географічні особливості дорожньо-транспортного травматизму у Європейському регіоні. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol 7, № 8. P. 54–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.844081>.

29. World health organization. *European facts and the Global status report on road safety 2015*. Geneva, 2015. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/326340> (access 12.09.24). Title from screen.

30. Франчук В. В., Фурдела А. М., Файчак Х. Т. Експертно-епідеміологічні особливості нелетальної мотоциклетної травми. *Судово-медична експертиза*. 2024. № 1. С. 78–86. DOI: <https://doi.org/10.24061/2707-8728.1.2024.11>.

31. Epidemiological profile of motorcycle accident victims in university hospital / C. K. Bittar, A. Cliquet, V. S. D. A. D. Costa et al. *Acta ortopedica brasileira*. 2020. Vol. 28, № 2. P. 97–99. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-785220202802230035>.

32. Плевінскіс П. В. Інтегральний підхід до класифікації мотоциклетних травм. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. Т. 24, № 3. С. 507–511. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-22).

33. Martin A., Lagarde E., Salmi L. R. Burden of road traffic injuries related to delays in implementing safety belt laws in low- and lower-middle-income countries. *Traffic injury prevention*. 2018. Vol. 19, № 1. P. S1-S6. DOI: <https://doi.org/10.1080/15389588.2017.1344354>.

34. Özdöl Ç., Gediz T., Aghayev K. Cranial and spinal injuries in motorcycle accidents: A hospital-based study. *Turkish journal of trauma & emergency surgery*. 2019. Vol. 25, № 2. P. 167–171. DOI: <https://doi.org/10.14744/tjtes.2019.46116>.

35. Wang R., Qi Y., Wang Y, Wang Y. Characteristics of Injury Patients in the Emergency Department in Shanghai, China: A Retrospective Observational Study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2020. Vol. 26. P e922726. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.922726>.

36. Костюк, В. П., Цвях А. І. Політравма: причини та реабілітація на пізніх стадіях травматичної хвороби. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 1. С 63–68. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.1.13814>.

37. Аналіз результатів лікування пацієнтів з травмою на базі центру політравми / В. М. Лянскорунський, О. А. Бур'янов, Т. М. Омельченко та ін. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2020. № 4. С. 55–62. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220677](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220677).

38. Older polytrauma: Mortality and complications / R. de Vries, I. H. F. Reininga, M. W. et al. *Injury*. 2019. Vol. 50, № 8. P. 1440–1447. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.06.024>.

40. Occupation and Risk for Injuries / S. Abdalla, S. S. Apramian, L. F. Cantley, M. R. Cullen. *Injury Prevention and Environmental Health*. 3rd ed. Washington : The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017. DOI: https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0522-6_ch6.

41. The prevalence of occupational exposure to ergonomic risk factors: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury / C. T. J. Hulshof, F. Pega, S. Neupane et al. *Environment international*. 2021. Vol. 146. P. 106157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106157>.

42. The risk of injuries during work and its association with precipitation: New insight from a sentinel-based surveillance and a case-crossover design / T. Tian, X. Lin, T. Huang. *Frontiers in public health*. 2023. Vol. 11. P. 1117948. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1117948>.

43. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*. 2019. Vol. 18, № 1. P. 56-87. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30415-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30415-0). (published correction appears in *The Lancet. Neurology*. 2021. Vol. 20, № 12. P. e7. DOI: [10.1016/S1474-4422\(21\)00383-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00383-5)).

44. Pejtersen J. H., Holt H. Literacy and risk of occupational injury. *International archives of occupational and environmental health*. 2022. Vol. 95, № 10. P. 1971–1978. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-022-01898-w>.

45. Dodoo, J. E., Al-Samarraie, H. A systematic review of factors leading to occupational injuries and fatalities. *Journal of Public Health*. 2023. Vol. 31. P. 99–113. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01427-4>.

46. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume / R. Kumar, J. Lim, R. A. Mekary et al. *World neurosurgery*. 2018. Vol. 113. P. e345–e363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.033>

47. Adult sports-related traumatic spinal injuries: do different activities predispose to certain injuries? / B. M. Hauser, S. Gupta, S. E. Hoffman et al. *Journal*

of neurosurgery. Spine. 2021. Publish Before Print. P. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.3171/2021.1.SPINE201860>.

48. Особливості діагностики торакоабдомінальних поранень на другому рівні медичного забезпечення в умовах проведення операції об'єднаних сил на сході України / Я. Л. Заруцький, В. С. Гончарук, А. Є. Ткаченко та ін. *Хірургія України.* 2019. № 4. С. 5–8. DOI: <https://doi.org/10.30978/SU2019-4-7>.

49. Кривенко С. М. Патогенез поєднаної та множинної кістякової травми опорно-рухового апарату. *Травма.* 2008. Т. 9, №2. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/20365> (дата звернення 14.09.2024).

50. Політравма та поєднана травма: що спільного і які відмінності? / І. Р. Трутяк, Я. Л. Заруцький, Р. І. Трутяк та ін. *Травма.* 2019. Т. 20, № 5. С. 97-101. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48606>. (дата звернення 14.09.2024).

51. Clinical Patterns and Computed Tomography Findings in Patients with Cranio-Cerebral Trauma in Tertiary Hospital in Eastern Nepal / К. Adhikari, М. К. Gupta, А. R. Pant, R. К. Rauniyar. *Journal of Nepal Health Research Council.* 2019. Vol. 17, № 1. P. 56–60. DOI: <https://doi.org/10.33314/jnhrc.1269>.

52. Does the applied polytrauma definition notably influence outcome and patient population? - a retrospective analysis / S. Frenzel, P. Krenn, T. Heinz, L. L. Negrin. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine.* 2017. Vol. 25, № 1. P. 87. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0400-2>.

53. Etiology, frequency and consequences of polytrauma. literature review / Т. К. Kozhakhmetov, А. N. Baymakhanov, А. Ye. Oshybayeva, А. M. Smagulov. *Science & Healthcare.* 2021. Vol. 23, № 3. P. 24–34; DOI: <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.3.003>.

54. Pfeifer R., Pape H. C. Diagnostik und Versorgungsstrategien beim polytraumatisierten Patienten. *Der Chirurg.* 2016. Vol. 87, № 2. P. 165–175. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00104-015-0139-0>.

55. Gebhard F., Huber-Lang M. Polytrauma – pathophysiology and management principles. *Langenbeck's archives of surgery*. 2008. Vol. 393, № 6. P. 825-831. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0334-2>.

56. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: still resource intensive, morbid, and lethal / A. Sauaia, E. E. Moore, J. L. Johnson et al. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2014. Vol. 76. P. 582–592. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.000000000000147>.

57. Myeloid knockout of HIF-1 α does not markedly affect hemorrhage/resuscitation-induced inflammation and hepatic injury / G. Wetzel, B. Relja, A. Klarner et al. *Mediators of inflammation*. 2014. Vol. 2014. P. 930419. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/930419>.

58. Model of trauma-induced coagulopathy including hemodilution, fibrinolysis, acidosis, and hypothermia: Impact on blood coagulation and platelet function / B. Shankman, I. Budnik, Y. Einav et al. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2017. Vol. 82, № 2. P. 287–292. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001282>.

59. J. Olesen, A. Gustavsson, M. Svensson, H.U. Wittchen, B. Jönsson The economic cost of brain disorders in Europe *Eur J Neurol*, 19 (1) (2012), pp. 155-162

60. A.I.R. Maas, D.K. Menon, P.D. Adelson, N. Andelic, M.J. Bell, A. Belli, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*, 16 (12) (2017), pp. 987-1048.

61. An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients / M. C. Guisasola, B. Alonso, B. Bravo et al. *Cell stress & chaperones*. 2018. Vol. 23, № 4. P. 483-489. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-017-0859-9>.

62. Pathophysiology in patients with polytrauma / H. C. Pape, E. E. Moore, T. McKinley, A. Sauaia. *Injury*. 2022. Vol. 53, № 7. P. 2400–2412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.04.009>.

63. Chakraborty R. K., Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: StatPearls. *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.

64. Tidball J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2005. Vol. 288, № 2. P. R345–R353. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00454.2004>.
65. Relja B., Land W. G. Damage-associated molecular patterns in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2020. Vol. 46, № 4. P. 751–775. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01235-w>.
66. Huber-Lang M., Lambris J. D., Ward P. A. Innate immune responses to trauma. *Nature immunology*. 2018. Vol. 19, № 4. P. 327–341. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>.
67. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2018. Vol. 44, № 3. P. 301–316. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-018-0962-3>.
68. A Predictive Model to Analyze the Factors Affecting the Presence of Traumatic Brain Injury in the Elderly Occupants of Motor Vehicle Crashes Based on Korean In-Depth Accident Study (KIDAS) Database / H. Y. Lee, H. Youk, O. H. Kim et al. *International journal of environmental research and public health*. 2021. Vol. 18, № 8. P. 3975. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18083975>.
69. Танасієнко П. В., Межієв А. У. Краніо-абдоміно-скелетна травма у постраждалих з політравмою. Повідомлення 1. *Одеський медичний журнал*. 2022. № 3. С. 35–39. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2022-3-7>.
70. Яечник О. Р. Сучасні підходи до інтенсивної терапії декомпенсованої гастроінтестинальної дисфункції в пацієнтів із черепно-мозковою травмою, поєднаною з травмою кісток скелета. *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 8 С. 101–106. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.8.79.2016.90382>.
71. Vourc'h M., Roquilly A., Asehnoune K. Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1330. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01330>.

72. Bortolotti P., Faure E., Kipnis E. Inflammasomes in Tissue Damages and Immune Disorders After Trauma. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1900. . DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01900>.

73. Signatures of inflammation and impending multiple organ dysfunction in the hyperacute phase of trauma: A prospective cohort study / C. P. Cabrera, J. Manson, J. M. Shepherd et al. *PLoS medicine*. 2018. Vol. 15, № 10. P. e1002694. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002694>.

74. Endotheliopathy of Trauma is an on-Scene Phenomenon, and is Associated with Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational Study / D. N. Naumann, J. Hazeldine, D. J. Davies et al. *Shock*. 2018. Vol. 49, № 4. P. 420–428. DOI: <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000999>.

75. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support / E. Hasenboehler, A. Williams, I. Leinhase et al. *World Journal of Emergency Surgery*. 2006. Vol. 1. P. 29. DOI: <http://doi.org/10.1186/1749-7922-1-29>.

76. Assessment of Metabolic and Nutritional Imbalance in Mechanically Ventilated Multiple Trauma Patients: From Molecular to Clinical Outcomes / A. F. Rogobete, I. M. Grintescu, T. Bratu et al. *Diagnostics*. 2019. Vol. 9, № 4. P. 171. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040171>.

77. Papurica M, Rogobete AF, Sandesc D, et al. Advances in Biomarkers in Critical Ill Polytrauma Patients / M. Papurica, A. F. Rogobete, D. Sandesc et al. *Clinical Laboratory*. 2016. Vol. 62, № 6. P. 977–986. DOI: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.151103>

78. Diagnostic Accuracy of Liver Damage Based on Postmortem Computed Tomography Findings in High-Energy Trauma / S. Okumura, A. Usui, Y. Kawasumi et al. *Journal of Experimental Medicine*. 2022. Vol. 257, № 4. P. 327–332. DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.2022.J046>.

79. Potential Crosstalk between Liver and Extra-liver Organs in Mouse Models of Acute Liver Injury / Y. Zheng, B. Cui, W. Sun et al. *International Journal of Biological Sciences*. 2020. Vol. 16, № 7. P. 1166–1179. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.41293>.

80. Кулянда О.О. Морфологічні зміни печінки при політравмі. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 1 С. 134–136. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.1.4606>.

81. The Hepatoprotective mechanisms of 17 β -estradiol after traumatic brain injury in male rats: Classical and non-classical estrogen receptors / S. Amiresmaili, N. Shahrokhi, M. Khaksari et al. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021. Vol. 213. P. 111987. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.111987>.

82. Козак Д. Особливості жовчовидільної функції печінки в динаміці політравми в експерименті. *Медична наука України*. 2020. Т. 16, № 3. С. 9–13. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2020.2>.

83. Zayets T. A., Gudyma A. A. Peculiarities of liver functional state in the early period of cranioskeletal injury combined with bleeding, and its correction by cell therapy. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, № 1. P. 383–390.

84. Elevated liver enzymes following polytraumatic injury / A. Fox, J. B. Sanderlin, S. McNamee et al. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2014. Vol. 51, № 6. P. 869-874. DOI: <https://doi.org/10.1682/JRRD.2013.10.0233>.

85. Aljaberi M. A, Abdullah A. H. Results of renal and liver function tests in patients with head Trauma. *Journal of Emergency Medicine*. 2022. Vol. 7, № 1. P. 528–533. URL: <https://www.imedpub.com/articles-pdfs/the-results-of-renal-and-liver-function-tests-in-patients-with-head-trauma.pdf> (дата звернення 14.09.2024).

86. A statewide population-based study of gender differences in trauma: validation of a prior single-institution study / C. J. Gannon, L. M. Napolitano, M. Pasquale et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002. Vol. 195. P. 11–18. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(02\)01187-0](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01187-0).

87. Trauma-induced acute X chromosome skewing in white blood cells represents an immuno-modulatory mechanism unique to females and a likely contributor to sex-based outcome differences / G. Pena, C. Michalski, R. J. Donnelly et al. *Shock*. 2017. Vol. 47, № 4. P. 402–408. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000764>.

88. Gender-Specific Effects on Immune Response and Cardiac Function after Trauma Hemorrhage and Sepsis / M. Albertsmeier, S. Pratschke, I. Chaudry, M. K. Angele. *Viszeralmedizin*. 2014. Vol. 30, №2. P. 91–96. DOI: <https://doi.org/10.1159/000360149>.

89. Namjoo Z, Moradi F, Aryanpour R, Piryaei A, Joghataei MT, Abbasi Y, Hosseini A, et al. Combined effects of rat Schwann cells and 17 β -estradiol in a spinal cord injury model / Z. Namjoo, F. Moradi, R. Aryanpour et al. *Metabolic Brain Disease*. 2018. Vol. 33, № 4. P. 1229–1242. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0220-8>.

90. Impact of gender and age on cardiovascular function late after repair of tetralogy of Fallot: percentiles based on cardiac magnetic resonance / S. Sarikouch, H. Koerperich, K. O. Dubowy et al. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011. Vol. 4. P. 703–711. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.963637>.

91. Is there an association between female gender and outcome in severe trauma? A multi-center analysis in the Netherlands / M. Pape, G. F. Giannakópoulos, W. P. Zuidema et al. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2019. Vol. 27, № 1. P. 16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0589-3>.

92. Angele M. K., Frantz M. C., Chaudry I. H. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches. *Clinik (San-Paulu)*. 2006. Vol. 61, № 5. P. 479–88. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1807-59322006000500017>.

93. Autophagy: A potential therapeutic target for reversing sepsis-induced immunosuppression. Ren C, Zhang H, Wu TT, Yao YM. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 1832. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01832>.

94. Faul M., Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. *Handbook of Clinical Neurology*. 2015. Vol. 127. P. 3–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5>.

95. Different immune responses to abdominal surgery in men and women / M. W. Wichmann, C. Muller, G. Meyer et al. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2003. Vol. 387. P. 397–401. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-002-0346-2>.

96. Organ Dysfunction in Trauma (ORDIT) Study Collaborators Multiple Organ Dysfunction after Trauma / E. Cole, S. Gillespie, P. Vulliamy, K. Brohi. *British Journal of Surgery*. 2020. Vol. 107. P. 402–412. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11361>.

97. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock / M. K. Angele, M. G. Schwacha, A. Ayala, I. H. Chaudry. *Shock*. 2000. Vol. 14. P. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1097/00024382-200014020-00001>.

98. Age and differences in vascular responsiveness in healthy and trauma patients: Contribution of estrogen receptor-mediated Rho kinase and PKC pathways / T. Li, X. Xiao, J. Zhang et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014. Vol. 306, № 8. P. H1105–H1115. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00645.2013>.

99. Soliman M. Protective effects of estradiol on myocardial contractile function following hemorrhagic shock and resuscitation in rats. *Chinese Medical Journal* 2015. Vol. 128, № 17. P. 2360–2364. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.163390>.

100. Failla K. R., Connelly C. D. Systematic review of gender differences in sepsis management and outcomes. *Journal of Nursing Scholarship*. 2017. Vol. 49, № 3. P. 312–324. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnu.12295>.

101. Furlan J. C., Shen T., Kurban D. Sex-related discrepancies in the access to optimal care and outcomes after traumatic spinal cord injury: a retrospective cohort study using data from a Canadian Registry. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2023. Vol. 104, № 1. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.09.006>.

102. Sex hormones modulate distant organ injury in both a trauma/hemorrhagic shock model and a burn model / P. Ananthakrishnan, D. B. Cohen, D. Z. Xu et al. *Surgery*. 2005. Vol. 137. P. 56–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.04.037>.

103. Liu T, Xie J, Yang F, Chen JJ, Li ZF, Yi CL, et al. The influence of sex on outcomes in trauma patients: A meta-analysis / T. Liu, J. Xie, F. Yang et al. *American Journal of Surgery*. 2015. Vol. 210, № 5. P. 911–921. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.03.021>.

104. Gender differences in sepsis: Cardiovascular and immunological aspects / M. K. Angele, S. Pratschke, W. J. Hubbard, I. H. Chaudry. *Virulence*. 2014. Vol. 5, № 1. P. 12–19. DOI: <https://doi.org/10.4161/viru.26982>.

105. Risk Factors Associated with Early and Late Posttraumatic Multiorgan Failure: An Analysis From RETRAUCI / J.A. Barea-Mendoza, M. Chico-Fernández, I. Molina-Díaz et al. *Shock*. 2021. Vol. 55, № 3. P. 326–331. doi: DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001628>.

106. Pace S., Sautebin L., Werz O. Sex-biased eicosanoid biology: Impact for sex differences in inflammation and consequences for pharmacotherapy. *Biochemical pharmacology*. 2017. Vol. 145. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.06.128>.

107. Bösch F., Angele M. K., Chaudry I. H. Gender differences in trauma, shock and sepsis. *Military Medical Research*. 2018. Vol. 5, № 1. P. 35.

108. Sex differences of steroid receptor coactivator-1 expression after spinal cord injury in mice / J. Xiao, J. Zhang, Y. Zhao et al. *Neurological Research*. 2017. Vol. 39, № 11. P. 1022–1027. DOI: <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1367077>.

109. Females have fewer complications and lower mortality following trauma than similarly injured males: a risk adjusted analysis of adults in the National Trauma Data Bank / A. H. Haider, J. G. Crompton, T. Oyetunji et al. *Surgery*. 2009. Vol. 146. P 308–315. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.05.006>.

110. Furlan J. C., Craven B. C., Fehlings M. G. Sex-related discrepancies in the epidemiology, injury characteristics and outcomes after acute spine trauma: a retrospective cohort study. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2019. Vol. 42, № 1. P. 10–20. DOI: <https://doi.org/10.1080/10790268.2019.1607055>.

111. Age-related gender differential in outcome after blunt or penetrating trauma R. L. George, G. McGwin Jr, S. T. Windham et al. *Shock*. 2003. Vol. 19, № 1, P. 28–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/00024382-200301000-00006>.

112. Stevens, J. S., van Rooij, S. J. H., & Jovanovic, T. Developmental Contributors to Trauma Response: The Importance of Sensitive Periods, Early

Environment, and Sex Differences. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2018. Vol. 38. P. 1–22. DOI: https://doi.org/10.1007/7854_2016_38.

113. Age and sex differences in vascular responsiveness in healthy and trauma patients: Contribution of estrogen receptor-mediated Rho kinase and PKC pathways / T. Li, X. Xiao, J. Zhang et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014. Vol. 306, № 8. P. H1105–H1115. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00645>.

114. Impact of Immunopathy and Coagulopathy on Multi-Organ Failure and Mortality in a Lethal Porcine Model of Controlled and Uncontrolled Hemorrhage / M. O. Simovic, J. Bynum, B. Liu et al. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 25, № 5. P. 2500. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25052500>.

115. Female sex protects from organ failure and sepsis after major trauma haemorrhage / H. Trentzsch, U. Nienaber, M. Behnke et al. *Injury*. 2014. Vol. 45, № 3. P. S20- S 28. 7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury>.

116. Huang Lian Jie Du decoction attenuates inflammation in septic rats by activating autophagy and altering the intestinal microbiome / L. Wang, G. Jiang, W. Wang et al. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 11. P. e31607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31607>.

117. Exosomal microRNA following severe trauma: Role in bone marrow dysfunction / J. A. Munley, M. L. Willis, G. S. Gillies et al. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2024. Vol. 96, № 4. P. 548–556. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004225>.

118. N-acetyltransferase 10 mediates cognitive dysfunction through the acetylation of GABA_BR1 mRNA in sepsis-associated encephalopathy / S. Gao, R. Shen, J. Li et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2024. Vol. 121, № 36. P. e2410564121. DOI: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2410564121>.

119. Retinal response to systemic inflammation differs between sexes and neurons / K. T. Rodríguez-Ramírez, M. Norte-Muñoz, F. Lucas-Ruiz et al. *Frontiers*

in *Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1340013. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1340013>.

120. Sex-based differences in outcomes after severe injury: an analysis of blunt trauma patients in China / Z. Zhu, X. Shang, P. Qi, S. Ma. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2017. Vol. 25, № 1. P. 47. DOI: <https://doi.org/10.1097/10.1186/s13049-017-0389-6>.

121. Coyle S. M., Calvano S. E., Lowry S. F. Gender influences in vivo human responses to endotoxin. *Shock*. 2006. Vol. 26, № 6. P. 538–543. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000232589.39001.4d>.

122. Bösch F., Angele M. K., Chaudry I. H. Gender differences in trauma, shock and sepsis. *Military Medical Research*. 2018. Vol. 5, № 1. P. 35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0182-5>.

123. Sex differences in the myocardial inflammatory response to acute injury / A. Kher, M. Wang, B. M. Tsai et al. *Shock*. 2005. Vol. 23, № 1. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000148055.12387.15>.

124. Influence of gender on systemic IL-6 levels, complication rates and outcome after major trauma / K. Mörs, O. Braun, N. Wagner et al. *Immunobiology*. 2016. Vol. 221, № 8. P. 904–910. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.03.005>.

125. Klein S. L., Flanagan K. L. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16, № 10. P. 626–638. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>.

126. Miller A.-F. Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights. *FEBS letters*. 2012. Vol. 586. P. 585–595. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.10.048>.

127. Influence of antioxidant therapy on the clinical status of multiple trauma patients. A retrospective single center study / O. H. Bedreag, A. F. Rogobete, M. Sărăndan et al. *Romanian journal of anaesthesia and intensive care*. 2015. Vol. 22, № 2. P. 89–96.

128. N-Acetylcysteine counteracts oxidative stress and protects alveolar epithelial cells from lung contusion-induced apoptosis in rats with blunt chest trauma /

Y. Topcu-Tarladacalisir, T. Tarladacalisir, M. Sapmaz-Metin et al. *Journal of Molecular Histology*. 2014. Vol. 45, № 4. P. 463–471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10735-014-9563-6>.

129. Pilon M., Ravet K., Tapken W. The biogenesis and physiological function of chloroplast superoxide dismutases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. Vol. 1807, № 8. P. 989–998. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.11.002>

130. Analysis of oxidative stress-related markers in critically ill polytrauma patients: An observational prospective single-center study / M. Sandesc, A. F. Rogobete, O. H. Bedreag et al. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2018. Vol. 18, № 2. P. 191-197. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.2306>.

131. Cicciù M. Real Opportunity for the Present and a Forward Step for the Future of Bone Tissue Engineering. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017. Vol. 28, № 3. P. 592–593. DOI: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003595>.

132. Abdul-Muneer P. M., Chandra N., Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Molecular neurobiology*. 2015. Vol. 51, № 3. P. 966–979. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8752-3>.

133. Luca L., Rogobete A. F., Bedreag O. H. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Critically Ill Polytrauma Patients with Severe Head Injury. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 1, № 3. P. 83–91. DOI: <https://doi.org/10.1515/jccm-2015-0014>.

134. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress / C. Espinosa-Diez, V. Miguel, D. Mennerich et al. *Redox biology*. Vol. 6. P. 183–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox>.

135. Diffuse Axonal Injury and Oxidative Stress: A Comprehensive Review / A. Frati, D. Cerretani, A. I. Fiaschi et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, № 12. P. 2600. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18122600>.

136. Traumatic brain injury: oxidative stress and neuroprotection / C. Cornelius, R. Crupi, V. Calabrese et al. *Antioxidants & redox signaling*. 2013. Vol. 19, № 8. P. 836–853. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4981>.

137. Robinson C. P. Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. *Continuum*. 2021. Vol. 27, № 5. P. 1278–1300. DOI: 10.1212/CON.0000000000001036.

138. Вільнорадикальне окислення і антиоксидантна система в серцево-судинній патології / А. А. Трохимович, А. А. Кишко, Я. І. Сливка, О. Т. Ганич. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина*. 2011. Вип. 2. С. 361–364.

139. Патолофізіологія травми (обзор експериментального колективного дослідження проблеми за 40 лет) / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев Ю. А. Крюк и др. *Вісник морфології*. 2015. Т. 21, № 1. С. 242–251.

140. Прохоренко О., Перевізник Б., Джавадова Н. Вплив краніоскелетної травми на динамку показників ендогенної інтоксикації у тварин із хронічним гепатитом у пізній період травматичної хвороби. *Матеріали XXV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених, 12-14 квітня 2021 р., м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 322–323.*

141. Крилюк В. О., Цимбалюк Г. Ю. Розвиток синдрому ендогенної інтоксикації за умов поєднаної травми органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та реперфузійного синдрому кінцівки. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 145–149. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9205>.

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

143. Придруга С. М. Особливості антиоксидантного захисту в патогенезі проявів травматичної хвороби та їх корекція. *Медична хімія*. 2013. Т. 15, № 1. С. 85–89. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2557.2013.v15.i1.1932>.

144. Сизий М. Ю. Динамічне дослідження концентрацій запальних і протизапальних інтерлейкінів у пацієнтів із травмами ший. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020. Т. 84, № 3. С. 4–8. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2019.84.03.01>.

145. Соловійов О. С., Шкатула Ю. В. Фактор некрозу пухлин (ФНП- α) як маркер ранньої діагностики інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. Т.19, № 2. С. 440–443.

146. Борис Р. М. Порушення цитокинового профілю у динаміці експериментальної краніо-скелетної травми та його корекція фетальними нервовими клітинами. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2013. № 2. С. 134-140.

147. Using IL-6 concentrations in the first 24 h following trauma to predict immunological complications and mortality in trauma patients: a meta-analysis / Z. Qiao, W. Wang, L. Yin et al. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2018. Vol. 44, № 5. P. 679-687. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0880-9>.

148. Кащак Т. В. Динаміка вмісту церулоплазміну та тумор-некротичного фактора- α в пізній період після комбінованої травми. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. (29—30 вер. 2016, м. Тернопіль). Тернопіль, 2016. С. 33—34.

149. Цвях, А. І., Гур'єв, С. О. Цитокиновий профіль, як діагностичний маркер перебігу травматичного процесу, при пошкодженнях опорно-рухового апарату у постраждалих з політравмою. *Проблеми травматології та остеосинтезу*. 2015. № 1. С. 80–81.

150. Підручна С. Р., Степанова Г. М. Динаміка змін показників ендогенної інтоксикації у лабораторних щурів різних вікових груп в умовах політравми. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4, № 3. С. 199–202. DOI: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-199-202.

151. Динаміка концентрації молекул середньої маси в пацієнтів із тяжкою поєднаною торакальною травмою в гострому періоді травматичної хвороби / М. А. Ступницький, В. І. Жуков, Т. В. Горбач та ін. *Травма*. 2014. Т. 15, № 4. С. 46-50. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39207> (дата звернення 14.09.2024).

152. Samuels J. M., Moore H. B., Moore E. E. Damage Control Resuscitation. *Chirurgia*. 2017. Vol. 112, № 5. P. 514-523. DOI: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.5.514>.

153. Characterization of Acidosis in Trauma Patient / G. S. Corwin, K. W. Sexton, W. C. Beck et al. *Journal of emergencies, trauma, and shock*. 2020. Vol. 13, № 3. P. 213-218. DOI: https://doi.org/10.4103/JETS.JETS_45_19.

154. Determining the utility of metabolic acidosis for trauma patients in the emergency department / A. Summersgill, M. Kanter, R. M. Fraser et al. *The Journal of emergency medicine*. 2015. Vol. 48, № 6. P. 693-698. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.081>.

155. Returning from the acidotic abyss: Mortality in trauma patients with a pH < 7.0 / S. W. Ross, B. W. Thomas, A. B. Christmas et al. *American journal of surgery*. 2017. Vol. 214, № 6. P. 1067–1072. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.08.033>.

156. Casella J., Perry M. EMS Tactical Paramedic Lethal Triad. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38753936/>

157. Pathophysiological response to trauma-induced coagulopathy: a comprehensive review / P. Duque, L. Mora, J. H. Levy et al. *Anesthesia and analgesia*. 2020. Vol. 130. P. 654–664. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004478>.

158. Davenport R. A., Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Current opinion in anaesthesiology*. 2016. Vol. 29. P. 212–219. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000295>.

159. Cap A., Hunt B. J. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015. Vol. 70, № 1. P. 96–101. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.12914>.

160. ATLS Subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2013. Vol. 74, № 5. P. 1363–1366. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31828b82f5>.

161. The Coagulopathy of Trauma: A Review of Mechanisms / J. R. Hess, K. Brohi, R. P. Dutton. *The Journal of Trauma*. 2008. Vol. 65, № 4. P. 748–754. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181877a9c>.

162. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 2. С. 115–123. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13141>

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

164. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Функціональні та метаболічні порушення печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Вісник морської медицини*. 2023. № 3. С. 181–190. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10053121>

165. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Antonyshyn. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 7. P. 1330–1333.

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

167. 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.

168. 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, O. A. Zachera, O. O. Prokhorenko. *Wiad Lek*. 2023. Vol. 76, № 9. P. 1930–1935 DOI: [10.36740/WLek202309105](https://doi.org/10.36740/WLek202309105)

169. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. Иммунологические методы исследования в клинике. Київ: Здоров'я, 1978. 159 с.

170. Гук Р. А., Гудима А. А. Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція. *Шпитальна Хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2024. № 2. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.2.14846>.

171. Гудима А. А., Гук Р. А. Статеві особливості реакції ензимної ланки антиоксидантного захисту серця та печінки в динаміці краніоскелетної травми в експерименті. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції, 9 червня 2022 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 87–88.

172. Гудима А. А., Гук Р. А. Вміст церулоплазміну та циркулюючих імунних комплексів в динаміці краніоскелетної травми у щурів різної статі. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів 15-17 вересня 2020 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 30–31.

173. Гудима А. А., Гук Ю. А. Особливості активності процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах щурів різної статі. *XXII читання ім. В. В. Підвисоцького* : бюлетень матеріалів наукової конференції 18-19 травня 2023 року, м. Одеса. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 60–62.

174. Гук Р. Особливості показників цитолізу за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом : *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVIII міжнародного конгресу студентів і молодих вчених, 8-10 квітня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 285–286.

175. Гук Р. А., Гудима А. А. Роль статі у проявах вторинного ураження печінки за умов краніоскелетної травми та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 7. С. 1013–1029. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-7\(41\)-1013-1029](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-7(41)-1013-1029).

176. Гудима А., Гук Р. Особливості перебігу травматичної хвороби у щурів

різної статі за умов краніоскелетної травми. *Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р., м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 158.

177. Гудима Ан. А., Гук Р. А. Метаболічні, функціональні та структурні порушення печінки за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XIV науково-практичної конференції, 23-25 жовтня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 23–24.

178. Гук Р. А., Гудима А. А. Роль статі в порушеннях жовчоутворювальної функції печінки за умов експериментальної краніоскелетної травми та їх корекція. *Медична та клінічна хімія*. 2024. Т. 26, № 2. С. 87–95. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14772>.

179. Гук Р. А., Гудима А. А. Особливості динаміки жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму у щурів різної статі та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції, 13-14 червня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 134–135.

180. Гоженко А. І., Гудима А. А., Борис Р. М. Патогенетично-саногенетичні співвідношення в період гострої реакції на поєднану краніоскелетну травму. *XIII чтения им. В. В. Подвысоцкого* : бюллетень материалов научной конференции 23-24 мая 2013, г. Одесса. Одесса : УкрНИИ медицины транспорта. Одесса, 2013. С. 32.

181. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 15–21. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12728>.

182. Прохоренко О. О., Гудима А. А., Цимбалюк Г. Ю. Вплив краніоскелетної травми та інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в нирці

за умов хронічного гепатиту та його корекція. *Здоров'я суспільства*. 2022. Т. 11, № 1. С. 10–15. DOI: <https://doi.org/10.22141/2306-2436.11.1.2022.287>

183. Сікіринська Д. О., Гудима А. А., Походун К. А. Особливості активації процесів ліпідної пероксидації в ранній період краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, у щурів з різною резистентністю до гіпоксії. *Медицина та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 3. С. 107—113. DOI <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i3.11547>

184. Смаглий З. В. Роль процесів ліпідної пероксидації у розвитку порушень жовчоутворювальної функції печінки за умов скелетної травми і гострої крововтрати, поєднаної з механічним пошкодженням шкіри, та ефективність PRP-терапії. *Шпитальні хірургія. Журнал імені Л. Я Ковальчука*. 2022. № 2. С. 27-36. DOI: <https://doi.org/10.11603/10.11603/2414-4533.2022.2.13172>.

185. Ghezzi P, Mooradian AD. Demystifying Oxidative Stress. *Handbook of experimental pharmacology*. 2021. Vol. 264. P. 3-26. doi: https://doi.org/10.1007/164_2020_379.

186. Network Medicine-Based Unbiased Disease Modules for Drug and Diagnostic Target Identification in ROSopathies / C. Nogales, A. G. B. Grønning, S. Sadegh et al. *Handbook of experimental pharmacology*. 2021. Vol. 264. P. 49–68. doi: https://doi.org/10.1007/164_2020_386.

187. On the Clinical Pharmacology of Reactive Oxygen Species / A. I. Casas, C. Nogales, H. A. M. Mucke et al. *Pharmacological Reviews*. 2020. Vol. 72, № 4. P. 801–828. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019422>.

188. The Use of Circulating miRNAs as Biomarkers for Oxidative Stress in Critically Ill Polytrauma Patients / O. Bedreag, D. Sandesc, S. Chiriac et al. *Clinical Laboratory*. 2016. Vol. 62, № 3. P. 263–274. DOI: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2015.150740>.

189. Volotovska N. V., Kashchak T. V. Antioxydant enzymes activity in experimental ischemia-reperfusion injury. *International journal of medicine and*

medical research. 2019. Vol. 5, № 2. P. 84–90. DOI: <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.1.10308>.

190. Volotovska N. V. Amount of generators of reactive oxygen species as a marker of organism damage on the background of experimental limb ischemia-reperfusion. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 277–289. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.01.027>.

191. Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в печінці, кірковому та мозковому шарах нирок за умов поєднаної скелетної травми в ранній період травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конференції, 11 черв. 2021 р. Тернопіль* : Укрмедкнига, 2021. С. 170–171.

192. Прохоренко О. О., Гудима А. А. Особливості порушень антиоксидантного захисту в пізній період краніоскелетної травми на тлі супутнього хронічного гепатиту. *Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19–20 верес. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 53–54. (Галицькі читання).

193. Динаміка ензимної ланки антиоксидантного захисту внутрішніх органів після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла / Ю. А. Денисюк, Д. О. Кошак, Н. І. Трач, А. М. Черватюк. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15–17 вересня 2020 р., м. Тернопіль. Тернопіль, 2022. С. 31-32.

194. 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>.

195. 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>.

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

197. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Гунський та ін. *Сучасні проблеми токсикології*. 2002. № 3. С. 24–29.

198. *Свободнорадикальные процессы в биосистемах* : : учеб. пособие / Т. Н. Попова, А. Н. Пашков, А. В. Семенихина и др. Воронеж, 2008. 192 с.

199. Яворська І. В. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на динаміку показників глутатіонової антипероксидазної системи в селезінці та його корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 2. С. 77–84. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12225>.

200. Порушення вмісту відновленого глутатіону в легенях щурів на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом / О. В. Стахів, А. А. Гудима, І. В. Корда, Ю. В. Угляр. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 3. С. 74–80. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i3.11537>.

201. Борис Р. М., Гоженко А. І. Динаміка показників глутатіонової антипероксидазної системи у період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби в умовах експериментальної краніо-скелетної травми та її корекція кріоконсервованими фетальними нервовими клітинами. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : збірник матеріалів підсумкової наук.-практ. конференції, 18 червня 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 143–144.

202. Кругликова Г. О., Штурман І. М. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия. *Український біохімічний журнал*. 1976. Т. 48, № 2. С. 223–227.

203. Михайлюк І. А., Гудима А. А., Михайлюк В. М. Динаміка показників цитолізу в умовах раннього періоду травматичної хвороби після скелетної, черепно-мозкової травми та їх поєднання. *Вісник наукових*

досліджень. 2015. № 1. С. 120–122. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.1.4602>.

204. Вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на активність процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в ранній період у щурів з різною резистентністю до гіпоксії / Д. О. Сікіринська, А. А. Гудима, І. Я. Господарський, К. А. Походун. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2021. № 2. С. 33–40. 55. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12238>.

205. Серватович А. М. Особливості процесів цитолізу в патогенезі перебігу пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми та ефективність його корекції фітозасобом. *Вісник морської медицини*. 2016. № 3. С. 96–102.

206. Смаглій З. В., Галникіна С. О. Динаміка показників цитолітичного синдрому під впливом скелетної травми в поєднанні з гострою крововтратою, ушкодженням шкіри та ефективність PRP-терапії. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23. № 4. С. 75–81. DOI <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12741>.

207. Марченко М. І. Циркулюючі імунні комплекси в діагностиці аутоімунних захворювань. *Актуальні проблеми природничих та гуманітарних наук у дослідженнях студентської молоді «Родзинка—2008»* : матеріали X Всеукр. студ. наук. конф., 24-26 квіт. 2008 р., м. Черкаси. Серія: Природничі науки. Черкаси : Видавництво ЧНУ ім. Б. Хмельницького, 2008. С. 172–173.

208. Левчук Р. Д. Порушення показників гуморального імунітету та вмісту циркулюючих імунних комплексів в динаміці раннього періоду після на несення скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2, 3. С. 87–90. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2015.v23.i2-3.5245>.

209. Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Вісник медичних і*

біологічних досліджень. 2022. № 1. С. 95–102. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12977>.

210. Заець Т. А. Вплив крововтрати на динаміку показників жовчоутворювальної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18, № 2 (70). С. 32–35. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XVIII.2.70.2014.62>.

211. Кузьмінський І. В. Особливості жовчовидільної функції печінки в умовах ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок, закритої травми органів черевної порожнини, ускладненої масивною крововтратою. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 4 (54). С. 148–158.

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

213. The effect of cranioskeletal trauma complicated by blood loss on the functional state of the liver in the early period of traumatic disease in rats with different resistance to hypoxia and their correction / D. O. Sikiryńska, A. A. Hudyma, A. H. Shulhai, K. A. Pokhodun. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 2. P. 256–269. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.02.025>.

214. Чекман І. С., Посохова К. А., Береговая Е. Г. *Микросомальна ферментна система організму*. Київ, 1996. 80 с.

215. Левчук Р. Д. Роль порушення всмоктувальної функції тонкої кишки в патогенезі раннього періоду скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм. Шпитальна хірургія. *Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2015. № 3. С. 21–24. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.3.5022>.

216. Villapol S., Loane D. J., Burns M. P. Sexual dimorphism in the inflammatory response to traumatic brain injury. *Glia*. 2017. Vol. 65. № 9. P. 1423–1438. doi: 10.1002/glia.23171

217. Horban I. I., Hudyma A. A. The dynamics of abnormalities of the biochemical composition of bile under the influence of two-hour tourniquet limb ischemia and acute blood loss in the experiment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 231–240. DOI: [/https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.028](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.028).

218. The role of mandible injury in the pathogenesis of biochemical and functional liver disorders caused by acute blood loss and two-hour ischemia of limbs, and the efficiency of their correction by carbacetam / I. I. Horban, A. A. Hudyma, M. A. Pasichnyk, I. V. Antonyshyn. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 8. P. 570–588.

219. Цетнар Д. О. Вплив політравми на функціональний стан печінки в різностійких до гіпоксії щурів в ранній період травматичної хвороби. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали ІХ науково-практичної конференції (29–30 вересня 2016 р., м. Тернопіль). Тернопіль, 2016. С. 76–77.

220. Шульгай А. Г., Пискливець Т. І. Вплив крововтрати різного ступеня на прояви дисфункції печінки за умов поєднаної скелетної травми та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXVI підсумкової наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 16–17 черв. 2023 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2023. С. 145–146.

221. Dynamics of proximal and distal transport of sodium in case of bilateral gonadectomy and the efficacy of hormonal replacement therapy / I. I. Lutsiv, A. A. Hudyma, B. O. Pereviznyk, M. I. Marushchak. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 338–345. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.01.033>.

222. The role of bilateral ovariectomy in the impairments of prooxidant-antioxidant balance and renal concentrating capacity in rats in the period of late manifestations of the traumatic disease and the efficacy of hormone replacement therapy / I. Lutsiv, A. Hudyma, S. Halnykina, O. Denefi. *Journal of Education, Health*

and Sport. 2021. Vol. 11, № 2. P. 277–289. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.02.027>.

223. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O. G. Kesarev, L. M. Danilenko, M. V. Pokrovskii et al. *Research Results in Pharmacology*. 2017. Vol. 3. P. 3–9.

224. Influence of mandibular fracture on the dynamics of cytolytic and hepatodepressive syndromes among wounded people with massive external bleeding and usage of a tourniquet / I. I. Horban, M. I. Badiuk, A. A. Hudyma, I. V. Antonyshyn, M. A. Pasichnyk. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11. № 1. P. 313–325.

225. Кузьмінський І. В. Порушення функціонального стану печінки в моделі поєднаної травми, гіповолемічного шоку та ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря* : матеріали 10-го британо-українського симпозиуму з анестезіології та інтенсивної терапії, 18–21 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 47–48.

ДОДАТОК А.1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* Дослідження гендерних особливостей впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми.

2. *Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Гук Роман Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. *Джерела інформації:* Гук Р. А., Гудима А. А. Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція. ШПИТАЛЬНА ХІРУРГІЯ. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2024. № 2. С. 48–55. DOI: 10.11603/2414-4533.2024.2.14846

4. *Впроваджено:* Центральна науково-дослідна лабораторія ТНМУ
назва кафедри і вичачального завкладу

5. *Термін впровадження:* 2024 н.р.

6. *Загальна кількість спостережень* _____

7. *Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:* У наукову роботу при дослідженні методик корекції краніоскелетної травми в залежності від статі

Показники ефективності: Під впливом модельованої краніоскелетної 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.

8. *Зауваження, пропозиції:* _____

Відповідальний за впровадження _____

канд. біол. наук, доц. Дісничук Наталія Євгенівна

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та ефективність їх корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Гук Роман Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. Джерела інформації: Гук Р. А., Гудима А. А. Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція. ШПИТАЛЬНА ХІРУРГІЯ. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2024. № 2, С. 48–55. DOI: 10.11603/2414-4533.2024.2.14846

4. Впроваджено: кафедра патологічної фізіології ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: 2024 н.р.

6. Загальна кількість спостережень _____

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія печінки»

Показники ефективності: Під впливом модельованої краніоскелетної 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.

8. Зауваження, пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження _____

д-р мед. наук, проф. Денефіль О. В.
посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Гендерні особливості впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в корекції оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми.

2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Гук Роман Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. **Джерела інформації:** Гук Р. А., Гудима А. А. Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція. ШПИТАЛЬНА ХІРУРГІЯ. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2024. № 2. С. 48–55. DOI: 10.11603/2414-4533.2024.2.14846

4. **Впроваджено:** кафедра фармакології з клінічною фармакологією ТНМУ
назва кафедри і навчального закладу

5. **Термін впровадження:** 2024 н.р.

6. **Загальна кількість спостережень** _____

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичного заняття з дисципліни «Лікарські засоби, які впливають на ЦНС».

Показники ефективності: Під впливом модельованої краніоскелетної 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.

8. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження _____

д-р мед. наук, проф. Олещук Олександра Михайлівна

посада, прізвище, ім'я, по батькові

ДОДАТОК А.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України

д. мед. н., професор Сергій ГЕРАЩЕНКО
 „15” 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та ефективність їх корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

Розроблювачі: Гук Роман Андрійович, Гудима Арсен Арсенович.

3. Джерела інформації: Гук Р. А., Гудима А. А. Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція. ШПИТАЛЬНА ХІРУРГІЯ. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2024. № 2. С. 48–55. DOI: 10.11603/2414-4533.2024.2.14846

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету

5. Термін впровадження: 2024 навч. рік

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія печінки».

Показники ефективності: Під впливом модельованої краніоскелетної 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.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патофізіології
 Івано-Франківського національного
 медичного університету МОЗ України,
 заслужений діяч науки і техніки України,
 д.мед.н., професор



Любомир ЗАЯЦЬ

ДОДАТОК А.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти з
 науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 «06» 11 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення статевих особливостей механізмів вторинного ураження печінки під впливом краніоскелетної травми та оцінка ефективності корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна. Здобувач: Гук Роман Андрійович.
3. **Джерела інформації:**
 1. Гук Р. А., Гудима А. А. Роль статі в порушеннях жовчоутворювальної функції печінки за умов експериментальної краніоскелетної травми та їх корекція. Медична та клінічна хімія. 2024. Т. 26. № 2. С. 87–95. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14772
 2. Гук Р. А., Гудима А. А. Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція. ШПИТАЛЬНА ХІРУРГІЯ. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2024. № 2. С. 48–55. DOI: 10.11603/2414-4533.2024.2.14846
 3. Гук Р. А., Гудима А. А. Роль статі у проявах вторинного ураження печінки за умов краніоскелетної травми та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. Перспективи та інновації науки. 2024. № 7 (41) С. 1013–1029. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-7(41)-1013-1029
4. **Впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** 2024 н.р.
6. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять кафедрою.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення якості занять студентів з питань статевих особливостей механізмів вторинного ураження печінки за умов експериментальної краніоскелетної травми та його корекції.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
 Буковинського державного медичного
 університету МОЗ України
 д-р мед. наук, професор



Юрій РОГОВИЙ

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гук Р. А., Гудима А. А. Роль статі в порушеннях жовчоутворювальної функції печінки за умов експериментальної краніоскелетної травми та їх корекція. *Медична та клінічна хімія*. 2024. Т. 26, № 2. С. 87–95. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14772.

2. Гук Р. А., Гудима А. А. Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в печінці під впливом краніоскелетної травми та його корекція. *Шпитальна Хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2024. № 2. С. 48–55. DOI: 10.11603/2414-4533.2024.2.14846.

3. Гук Р. А., Гудима А. А. Роль статі у проявах вторинного ураження печінки за умов краніоскелетної травми та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 7. С. 1013–1029. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-7(41)-1013-1029.

4. Гудима А., Гук Р. Особливості перебігу травматичної хвороби у щурів різної статі за умов краніоскелетної травми. *Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р., м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 158.

5. Гудима А. А., Гук Р. А. Статеві особливості реакції ензимної ланки антиоксидантного захисту серця та печінки в динаміці краніоскелетної травми в експерименті. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції, 9 червня 2022 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 87–88.

6. Гудима А. А., Гук Р. А. Вміст церулоплазміну та циркулюючих імунних комплексів в динаміці краніоскелетної травми у щурів різної статі. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів 15-17 вересня 2020 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 30–31.

7. Гудима А. А., Гук Ю. А. Особливості активності процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах щурів різної статі. *XXII читання ім. В. В. Підвисоцького* : бюлетень матеріалів наукової конференції 18-19 травня 2023 року, м. Одеса. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С. 60-62.

8. Гук Р. Особливості показників цитолізу за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVIII міжнародного конгресу студентів і молодих вчених, 8-10 квітня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 285-286.

9. Гук Р. А., Гудима А. А. Особливості динаміки жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму у щурів різної статі та їх корекція. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції, 13-14 червня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 134–135.

10. Гудима А. А., Гук Р. А. Метаболічні, функціональні та структурні порушення печінки за умов краніоскелетної травми у щурів різної статі та ефективність корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XIV науково-практичної конференції, 23-25 жовтня 2024 року, м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 23–24.

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію матеріалів дисертації:

- XXVI міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- Підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *стендова доповідь і публікація;*
- Пленум Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15-17 вересн. 2022 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- Наукова конференція «XXII-і читання В. В. Підвисоцького» (м. Одеса, 18-19 травня 2023 р.) – *публікація;*
- XXVIII міжнародний конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (присвячений 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського) (м. Тернопіль 8-ізопростану10 квітня 2024) – *усна доповідь і публікація;*
- Підсумкова LXVII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13-14 червня 2024 р.) – *стендова доповідь і публікація;*
- XIV науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 23-25 жовтня 2024 р.) – *усна доповідь і публікація.*