

# Динаміка ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту печінки у щурів різного віку за умов експериментальної краніоскелетної травми

Ю. І. Сушко<sup>1,B,C,D,F</sup>, М. І. Бадюк<sup>1,\*2,F</sup>, А. А. Гудима<sup>1,3,A,F</sup>, О. А. Зачепа<sup>1,4,C,F</sup>,  
А. В. Доброродній<sup>1,3,E</sup>, Л. Є. Грицишин<sup>1,3,E</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, <sup>2</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ, <sup>3</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, <sup>4</sup>Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

черепно-мозкова травма, скелетна травма, печінка, оксидативний стрес, антиоксидантна система, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, відновлений глутатіон.

Патологія. 2024.  
Т. 21, № 2(61).  
С. 156-161

\*E-mail:  
badiuk@ukr.net

**Мета роботи** – визначити особливості ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту печінки щурів різного віку за умов експериментальної краніоскелетної травми.

**Матеріали і методи.** У щурів трьох вікових груп (статевонезрілі, статевозрілі, старі) в умовах тіопентал-натрієвого наркозу моделювали краніоскелетну травму (КСТ). Щурів виводили з експерименту в умовах наркозу через 3 і 7 діб посттравматичного періоду. В екстракті гомогенату печінки визначали супероксиддисмутазу та каталазу активність, глутатіонпероксидазу (ГП) і глутатіонредуктазу (ГР) активність, вміст відновленого глутатіону.

**Результати.** Встановлено, що незалежно від віку під впливом КСТ через 3 і 7 діб посттравматичного періоду в печінці піддослідних щурів істотно знижуються показники ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, що вивчали. Виявили, що показники старих щурів істотно знижені: через 7 діб каталазна активність менша на 30,8 % порівняно зі статевонезрілими, на 27,0 % – порівняно зі статевозрілими тваринами; ГП-активність – на 31,6 % щодо показників статевонезрілих, на 23,5 % – щодо статевозрілих щурів; ГР-активність – на 22,0 % порівняно зі статевозрілими тваринами.

Результати, що одержали, підтверджують системний прооксидантний вплив модельованої травми на органи, віддалені від місця безпосереднього травмування, а також на зниження антиоксидантної здатності печінки щурів зі збільшенням віку.

**Висновки.** Під впливом КСТ у піддослідних щурів незалежно від віку через 3 і 7 діб поступово знижується активність ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту печінки. За умов моделювання КСТ антиоксидантна здатність печінки старих щурів є нижчою, ніж у статевозрілих і статевонезрілих щурів.

## Keywords:

traumatic brain injury, skeletal injury, liver, oxidative stress, antioxidant system, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, reduced glutathione.

Pathologia.  
2024;21(2):156-161

## Dynamics of enzymatic and glutathione link of antioxidant protection of the liver of rats of different age in case of experimental craniocskelatal injury

Yu. I. Sushko, M. I. Badiuk, A. A. Hudyma, O. A. Zachepa,  
A. V. Dobrorodnii, L. Ye. Hrytsyshyn

**Aim.** To determine the peculiarities of enzymatic and glutathione link of antioxidant protection of the liver of rats of different age in case of experimental craniocskelatal injury.

**Materials and methods.** Craniocskelatal trauma (CST) was modelled in rats of three age groups (sexually immature, sexually mature, old) under thiopental sodium anesthesia. Rats were removed from the experiment under anesthesia after 3 and 7 days of the post-traumatic period. Superoxide dismutase and catalase activity, as well as glutathione peroxidase (GP) and glutathione reductase (GR) activity and the content of reduced glutathione were determined in the liver homogenate extract.

**Results.** It was identified that, regardless of age, under the influence of CST, after 3 and 7 days of the post-traumatic period, in the liver of experimental rats, indicated parameters of enzymatic and glutathione link of antioxidant protection significantly decrease. However, the degree of decrease of the studied indicators is significantly greater in old rats, in particular after 7 days: according to catalase activity – on 30.8 % compared to sexually immature rats and on 27.0 % compared to sexually mature rats; according to glutathione peroxidase activity – on 31.6 % compared to sexually immature rats and on 23.5 % compared to sexually mature rats; according to glutathione reductase activity – on 22.0 % compared to sexually mature rats.

The obtained results indicate a systemic pro-oxidant effect of the modelled injury on organs which are distant from the site of direct injury, as well as a decrease in the antioxidant capacity of the liver of rats with increasing age.

**Conclusions.** Under the influence of CST, the activity of the enzyme and glutathione link of antioxidant protection of the liver gradually decreases after 3 and 7 days in experimental rats, regardless of age. Under the conditions of CST modeling, the antioxidant capacity of the liver of old rats is lower than that of sexually mature and immature rats.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) належить до найтяжчих форм травматичних ушкоджень і є основною причиною смерті, тривалої втрати працездатності та інвалідності в дітей і дорослих віком від 1 до 44 років [1]. Рівень смертності у травмованих пацієнтів зростає з віком, особливо на шостому та сьомому десятилітті життя [2]. Нині внаслідок зростання частоти високоенергетичних травм ЧМТ нерідко поєднується з іншими екстракраніальними пошкодженнями, що можуть змінювати її патогенез і наслідки, зокрема впливати на вторинне нейрозапалення [3]. З-поміж таких травм найчастіше діагностують поєднане ушкодження черепа та кісток скелета – краніоскелетну травму (КСТ), що спричиняє істотне підвищення смертності та зниження якості життя пацієнтів [4], особливо віком понад 55 років [5].

В основі патогенезу ЧМТ, крім прямого ураження головного мозку, спричиненого травматичним впливом, важливу роль відіграє його вторинне ураження через місцеву ішемію тканин, набряк, метаболічні зміни та пошкодження активними формами кисню, що зумовлюють неврологічне погіршення [6].

Активні форми кисню й активні форми азоту, що в надлишку утворюються після ЧМТ, разом із продуктами пероксидного окиснення ліпідів (активними альдегідами) і медіаторами запалення синергічно впливають на вторинне пошкодження мозку. Після ЧМТ надмірний окиснювальний стрес перериває ендогенну клітинну антиоксидантну систему, що може призвести до загибелі клітин [7] і спричиняє посилення ендогенної інтоксикації. Вільні радикали, продукти ліпідної пероксидації, медіатори запалення та ендотоксини внаслідок порушення гематоенцефалічного бар'єра потрапляють до системного кровотоку й ушкоджують органи та тканини, віддалені від місця безпосередньої травми. Саме травма є пусковим чинником розвитку поліорганної дисфункції та недостатності, що посилюються за умов поєднаної травми, зокрема КСТ [8]. Зазначимо, що у віковому аспекті системний вплив КСТ майже не досліджували.

Посилення вільнорадикального окиснення, що визначають під час КСТ, супроводжується виснаженням антиоксидантного захисту, зокрема ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту [9]. Однак їхня динаміка в печінці як об'єкті системного впливу КСТ майже не досліджена в аспекті віку. Це обґрунтовує доцільність такого дослідження.

## Мета роботи

Визначити особливості ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту печінки щурів різного віку за умов експериментальної краніоскелетної травми.

## Матеріали і методи дослідження

Експерименти здійснили на 63 білих щурах-самцях лінії Вістар різних вікових груп на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність № 128/23, видане 28.12.2023 р., чинне до 27.12.2028 р.).

Усіх щурів поділили на три групи залежно від віку. Кожна група (дві дослідних і контрольна) включала 21 щура. Тварин на групи поділили випадковим методом, утримували на стандартному раціоні віварію. До першої групи увійшли статевозрілі щури віком 100–120 днів, маса тіла – 90–110 г. До другої – статевозрілі тварини віком 6–8 місяців, маса тіла – 180–200 г. До третьої – старі щури віком 19–23 місяці, маса тіла – 300–320 г.

У всіх дослідних групах (по 7 тварин кожної вікової групи) в умовах тіопентал-натрієвого наркозу (40 мг/кг<sup>-1</sup>) моделювали КСТ. У статевозрілих (молодих) тварин послідовно на одне зі стегон наносили дозований механічний удар твердим предметом із клиновидною насадкою й енергією 0,320 Дж, досягали закритого перелому однієї стегнової кістки. Надалі предметом з тупим кінцем завдавали дозованого удару по черепу з енергією 0,226 Дж у точці на 3 мм вперед від міжвушної лінії [10].

У статевозрілих (дорослих) тварин перелом стегна моделювали шляхом нанесення дозованого механічного пошкодження стегна ударним пристроєм із клиновидною насадкою з енергією 0,637 Дж, яке спричиняло закритий перелом стегнової кістки. Черепно-мозкову травму моделювали дозованим ударом по черепу в точці на 5 см вперед від міжвушної лінії з енергією 0,375 Дж [10].

У старих щурів перелом стегна моделювали шляхом нанесення дозованого удару по стегну з енергією 0,796 Дж, черепно-мозкову травму – дозованим ударом предметом із тупим кінцем по черепу з енергією 0,549 Дж у точці на 6 мм вперед від міжвушної лінії [8].

Енергія удару у тварин різних вікових груп спричиняла черепно-мозкову травму середнього ступеня тяжкості [8]. В експериментах не використовували тварин, в яких виявляли проникне ураження черепа чи відкритий перелом стегна.

У контрольних групах (по 7 щурів кожного віку) тварин тільки вводили у тіопентал-натрієвий наркоз.

З експериментів щурів виводили в умовах наркозу через 3 і 7 діб методом тотального кровопускання з серця. Охолоджену і відмиту від крові печінку гомогенізували в гомогенізаторі Silent Crasher 75000 (Німеччина).

Показники ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту визначали в 10 % екстракті гомогенату печінки за методиками, що описані у роботі [11], використовуючи спектрофотометр LabAnalyt SP-V1000 (Granum, Китай). Загальну супероксиддисмутазу (СОД) активність визначали за зниженням швидкості фотовідновлення нітротетразолію синього за наявності феназинметасульфату і рибофлавіну (відновник). Каталазу активність оцінювали за здатністю пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс. Відновлений глутатіон (ВГ) визначали з використанням 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної кислоти) (реактив Елмана). Глутатіонпероксидазну активність (ГП) оцінювали за утворенням окисненого глутатіону. Глутатіонредуктазну активність (ГР) визначали за швидкістю окиснення NADPH+H<sup>+</sup>.

Під час експериментів дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджені з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Одержали висновок комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України від 06.01.2023 р. № 72.

Цифровий матеріал опрацювали, застосувавши програмний пакет Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), серійний номер диска BXXR303F737429FA-8. Визначили медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ). Для незалежного порівняння ступеня відхилення показників, що вивчали, щодо контролю у тварин різних вікових груп обрахували середнє відношення індивідуальних величин до середніх параметрів контрольної групи. Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна-Вітні, достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

## Результати

За даними, що наведені в *таблиці 1*, у контрольних групах щурів різних вікових груп СОД-активність печінки відрізнялася. Найбільші показники зафіксували у статевозрілих щурів (контрольна група 2) – на 27,4 % перевищували дані, визначені у групі статевонезрілих тварин (контрольна група 1) ( $p < 0,05$ ). Найменші параметри СОД-активності печінки визначили у старих щурів (контрольна група 3). У цій групі показник на 26,1 % нижчий, ніж у контрольній групі 2 ( $p < 0,05$ ). Відмінності між контрольними групами 1 і 3 статистично не значущі ( $p > 0,05$ ).

Через 3 доби після нанесення КСТ у всіх дослідних групах щурів СОД-активність печінки порівняно з контролем істотно зменшувалася: у дослідній групі 1 – на 22,8 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 33,3 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – на 38,5 % ( $p < 0,05$ ). Порівняння дослідних груп показало, що через 3 доби експерименту тільки у групі старих щурів показник істотно менший, ніж відповідний у групі статевозрілих щурів (на 34,8 %,  $p < 0,05$ ).

Через 7 діб у дослідній групі 1 показник СОД-активності печінки продовжував знижуватися, а в дослідних групах 2 і 3 – зростав. Щодо даних, визначених на 3 доби експерименту, різниця показників статистично не значуща ( $p > 0,05$ ). Крім того, ці параметри суттєво менші за контрольні ( $p < 0,05$ ). Порівняння дослідних груп за показниками СОД-активності печінки через 7 діб експерименту дало змогу встановити: найменші рівні – у дослідних групах 1 і 3, найбільші – у дослідній групі 2 (на 34,5 % і 35,3 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Відмінності між дослідними групами 1 і 3 виявились статистично не вірогідними ( $p > 0,05$ ).

Каталазна активність печінки у контрольних щурів різних вікових груп зівставна ( $p > 0,05$ ). Під впливом КСТ цей показник у групах щурів різних вікових груп порівняно з контролем через 3 доби статистично вірогідно зменшувався: у дослідній групі 1 – на 40,3 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 48,7 % ( $p < 0,05$ ),

у дослідній групі 3 – на 71,3 % ( $p < 0,05$ ). У дослідній групі 3 показник істотно менший, ніж в інших дослідних групах (на 55,6 % та 45,6 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

Через 7 діб посттравматичного періоду каталазна активність печінки продовжувала знижуватися. Порівняно з даними, що встановлені на 3 доби, цей показник статистично вірогідно менший у дослідних групах 1 і 2 (на 34,7 % та 27,3 % відповідно,  $p < 0,05$ ). У дослідній групі 3 каталазна активність печінки залишилася на рівні 3 доби, була меншою за показники тварин із дослідних груп 1 і 2 (на 35,7 % та 29,4 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Порівняно з контрольною групою у дослідній групі 1 показник менший на 61,0 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 62,7 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – на 72,8 % ( $p < 0,05$ ).

ГП-активність печінки у контрольних групах щурів різних вікових груп також статистично вірогідно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). У всіх дослідних групах під впливом КСТ порівняно з контролем через 3 доби експерименту виявили статистично значуще зниження ГП-активності печінки (на 56,6 %, 33,1 % та 44,2 % відповідно,  $p < 0,05$ ). У цьому терміні спостереження зафіксували вірогідну різницю за цим показником між дослідною групою 1 і дослідними групами 2 і 3 (на 29,5 % і 19,6 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

Через 7 діб у дослідній групі 1 величина ГП-активності порівняно з попереднім терміном спостереження статистично вірогідно збільшилася (на 31,7 %,  $p < 0,05$ ). У дослідних групах 2 і 3 цей показник продовжив зменшуватися порівняно з даними, що одержали на 3 доби спостереження (на 23,9 % та 29,6 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Внаслідок цього у дослідних групах 2 і 3 показник ГП-активності виявився істотно меншим, ніж у дослідній групі 1 (на 18,0 % та 33,5 % відповідно,  $p < 0,05$ ), а у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 2 (на 18,9 %,  $p < 0,05$ ).

ГР-активність печінки у контрольних групах щурів різних вікових груп виявилася статистично вірогідно більшою у групі 3 порівняно з групами 1 і 2 (на 13,4 і 11,3 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Відмінності між контрольними групами 1 і 2 були статистично не значущими ( $p > 0,05$ ). Під впливом КСТ через 3 доби експерименту ГР-активність печінки порівняно з контролем суттєво знижувалася: у дослідній групі 1 – на 38,7 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 35,0 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – на 56,3 % ( $p < 0,05$ ). За цих умов у дослідній групі 3 показник виявився істотно меншим, ніж у дослідній групі 2 (на 23,6 %,  $p < 0,05$ ).

Через 7 діб у всіх дослідних групах показник порівняно з попереднім терміном спостереження суттєво не змінився ( $p > 0,05$ ), але залишився статистично вірогідно меншим порівняно з контролем: у дослідній групі 1 – на 48,2 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 40,6 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – на 54,0 % ( $p < 0,05$ ). Зауважимо, що у дослідній групі 2 величина ГР-активності печінки на 16,6 % більша, ніж у дослідній групі 1, різниця статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

Виявили, що вміст ВГ у печінці у контрольних групах 1 і 2 істотно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ), але перевищував показник контрольної групи 3 (на 25,4 % та 13,2 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Під впливом КСТ через 3 доби вміст ВГ у печінці порівняно з контролем суттєво

знижувався: у дослідній групі 1 – на 32,1 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 42,4 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – на 48,9 % ( $p < 0,05$ ). Зі збільшенням віку тварин вміст ВГ у печінці в цьому терміні спостереження ставав істотно меншим: у дослідній групі 2 – на 23,5 % порівняно з дослідною групою 1 ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – на 39,9 % та 21,5 % відповідно порівняно з дослідними групами 2 і 3 ( $p < 0,05$ ).

Через 7 діб експерименту у дослідних групах 1 і 2 вміст ВГ у печінці продовжував суттєво знижуватися порівняно з результатами, що встановили на 3 добу (на 34,2 % та 14,3 % відповідно,  $p < 0,05$ ). У дослідній групі 3 цей показник залишався на попередньому рівні ( $p > 0,05$ ), проте був статистично вірогідно меншим порівняно з параметрами дослідних груп 1 і 2 (на 19,0 % та 18,7 % відповідно,  $p < 0,05$ ). У цей строк порівняно з контролем вміст ВГ залишався істотно меншим: у дослідній групі 1 – на 55,3 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 50,7 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – на 54,6 % ( $p < 0,05$ ).

Аналіз динаміки середнього відношення індивідуальних величин СОД-активності печінки до середньої величини контрольної групи під впливом КСТ показав, що групи щурів різного віку через 3 і 7 діб посттравматичного періоду вірогідно не відрізнялися за цим показником ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Не виявлено істотних відмінностей між результатами, що зафіксовані на 3 і 7 добу спостереження ( $p > 0,05$ ).

Середнє відношення індивідуальних величин каталазної активності печінки до середньої величини, що визначена в контрольній групі, під впливом травми зі збільшенням віку щурів ставало статистично вірогідно меншим. Так, через 3 доби у дослідній групі 3 показник у 2,07 раза менший, ніж у дослідній групі 1 ( $p < 0,05$ ); через 7 діб – на 44,4 % ( $p < 0,05$ ). У дослідній групі 1 через 7 діб показник статистично вірогідно менший, ніж через 3 доби експерименту (на 35,0 %,  $p < 0,05$ ).

Середнє відношення індивідуальних величин ГП-активності печінки до середньої величини контрольної групи під впливом травми через 3 доби виявилось істотно більшим у дослідних групах 2 і 3 порівняно з показником дослідної групи 1 (на 48,8 % та 30,2 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Через 7 діб зафіксовано інші дані: у дослідній групі 3 цей показник став статистично вірогідно меншим, ніж у дослідних групах 2 і 3 (на 31,6 % та 23,5 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Зауважимо, що через 7 діб експерименту у дослідній групі 1 показник істотно зріс порівняно з даними, що встановили на 3 добу (на 32,6 %,  $p < 0,05$ ), а в дослідних групах 2 і 3 зменшився (на 23,9 % та 30,4 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

Середнє відношення індивідуальних величин ГР-активності печінки до середньої величини контрольної групи під впливом травми через 3 доби у дослідній групі 3 істотно менше, ніж у дослідних групах 1 і 2 (на 26,2 % та 30,8 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Через 7 діб експерименту в дослідній групі 2 встановили істотно більший показник, ніж у дослідних групах 1 і 3 (на 13,5 % та 28,3 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Через 7 діб експерименту в дослідній групі 1 цей показник істотно нижчий, ніж через 3 доби (на 14,8 %,  $p < 0,05$ ).

Середнє відношення індивідуальних величин вмісту ВГ у печінці до середньої величини контрольної

**Таблиця 1.** Показники ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту через 3 і 7 діб після нанесення КСТ у щурів різного віку, Ме (LQ; UQ)

Показник, одиниці вимірювання	Група тварин	Термін після травми		
		Група 1 Статевонезрілі	Група 2 Статевозрілі	Група 3 Старі
СОД-активність, ум. од./мг <sup>-1</sup>	Контроль	0,259 (0,241; 0,275)	0,330 (0,313; 0,358) <sup>1</sup>	0,244 (0,214; 0,259) <sup>2</sup>
	3 доба	0,200 (0,170; 0,210)*	0,220 (0,184; 0,236)*	0,150 (0,141; 0,170)* <sup>2</sup>
	7 доба	0,171 (0,165; 0,215)*	0,230 (0,223; 0,262)* <sup>1</sup>	0,170 (0,149; 0,194)* <sup>2</sup>
Каталазна активність, мккат/кг <sup>-1</sup>	Контроль	1,978 (1,836; 2,071)	1,877 (1,738; 1,972)	1,825 (1,731; 1,928)
	3 доба	1,180 (1,090; 1,262)*	0,963 (0,914; 1,026)*	0,524 (0,418; 0,550)* <sup>1,2</sup>
	7 доба	0,771 (0,691; 0,806)**	0,700 (0,678; 0,894)**	0,496 (0,451; 0,566)* <sup>1,2</sup>
ГП-активність, ммоль/хв <sup>-1</sup> /кг <sup>-1</sup>	Контроль	0,924 (0,878; 0,973)	0,851 (0,796; 0,891)	0,894 (0,844; 0,940)
	3 доба	0,401 (0,381; 0,424)*	0,569 (0,527; 0,603)* <sup>1</sup>	0,499 (0,468; 0,523)* <sup>1</sup>
	7 доба	0,528 (0,498; 0,560)**	0,433 (0,409; 0,467)** <sup>1</sup>	0,351 (0,312; 0,389)** <sup>1,2</sup>
ГР-активність, ммоль/хв <sup>-1</sup> /кг <sup>-1</sup>	Контроль	0,687 (0,645; 0,722)	0,699 (0,657; 0,728)	0,778 (0,743; 0,842) <sup>1,2</sup>
	3 доба	0,421 (0,378; 0,483)*	0,454 (0,410; 0,500)*	0,347 (0,326; 0,374)* <sup>2</sup>
	7 доба	0,356 (0,319; 0,373)*	0,415 (0,383; 0,477)** <sup>1</sup>	0,358 (0,331; 0,400)*
Відновлений глутатіон, ммоль/г <sup>-1</sup>	Контроль	1,047 (0,994; 1,102)	0,945 (0,895; 0,998)	0,835 (0,790; 0,878) <sup>1,2</sup>
	3 доба	0,711 (0,632; 0,738)*	0,544 (0,509; 0,572)* <sup>1</sup>	0,427 (0,397; 0,447)* <sup>1,2</sup>
	7 доба	0,468 (0,429; 0,487)**	0,466 (0,425; 0,491)**	0,379 (0,352; 0,396)* <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>: відмінності щодо групи 1 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );

<sup>2</sup>: відмінності щодо групи 2 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );

\*: відмінності щодо контрольної групи статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );

#: відмінності щодо показників, встановлених на 3 добу, статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Величина середнього відношення індивідуальних величин показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту до середньої величини контрольної групи під впливом КСТ через 3 і 7 діб посттравматичного періоду у щурів різного віку, Ме (LQ; UQ)

Показник, одиниці вимірювання	Група тварин	Термін після травми	
		3 доба	7 доба
СОД-активність	Група 1	0,77 (0,65; 0,81)	0,66 (0,63; 0,83)
	Група 2	0,67 (0,56; 0,71)	0,70 (0,68; 0,79)
	Група 3	0,63 (0,59; 0,71)	0,71 (0,62; 0,81)
Каталазна активність	Група 1	0,60 (0,55; 0,64)	0,39 (0,35; 0,41)*
	Група 2	0,49 (0,46; 0,52) <sup>1</sup>	0,37 (0,36; 0,48)
	Група 3	0,29 (0,23; 0,30) <sup>1,2</sup>	0,27 (0,25; 0,31) <sup>1,2</sup>
ГП-активність	Група 1	0,43 (0,41; 0,46)	0,57 (0,54; 0,61)*
	Група 2	0,67 (0,62; 0,71) <sup>1</sup>	0,51 (0,48; 0,55)*
	Група 3	0,56 (0,52; 0,59) <sup>1,2</sup>	0,39 (0,35; 0,43)* <sup>1,2</sup>
ГР-активність	Група 1	0,61 (0,55; 0,70)	0,52 (0,46; 0,54) <sup>1</sup>
	Група 2	0,65 (0,59; 0,71)	0,59 (0,55; 0,68) <sup>1</sup>
	Група 3	0,45 (0,42; 0,48) <sup>1,2</sup>	0,46 (0,43; 0,51) <sup>2</sup>
Відновлений глутатіон	Група 1	0,68 (0,60; 0,70)	0,45 (0,41; 0,46)*
	Група 2	0,58 (0,54; 0,61)	0,49 (0,45; 0,52)*
	Група 3	0,51 (0,48; 0,53) <sup>1,2</sup>	0,45 (0,42; 0,47)*

<sup>1</sup>: відмінності щодо групи 1 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );

<sup>2</sup>: відмінності щодо групи 2 статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );

\*: відмінності щодо показників, встановлених на 3 добу, статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).



групи під впливом травми через 3 доби експерименту статистично вірогідно менше у дослідній групі 3 порівняно з параметрами дослідних груп 1 і 2 (на 25,0 % та 12,1 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Через 7 діб у всіх дослідних групах визначили істотне зниження цього параметра: у дослідній групі 1 – на 33,8 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 15,5 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – на 11,8 %,  $p < 0,05$ ).

## Обговорення

Ензимна та глутатіонова ланки антиоксидантного захисту є ключовими у нейтралізації активних форм кисню, вільних радикалів і гідроген пероксиду.

Проаналізували показники антиоксидантного захисту печінки контрольних щурів різних вікових груп, виявили, що каталазна активність і ГП-активність тварин зівставна. Разом із тим, СОД-, ГР-активність і вміст ВГ у печінці щурів різних вікових груп відрізнялися. Встановили, що СОД-активність і вміст ВГ найнижчі у старих щурів, але ГР-активність у них істотно більша. За ГР-активністю і вмістом ВГ групи статевонезрілих і статовозрілих щурів істотно не відрізнялися. Отже, у старих щурів зафіксована нижча здатність до утилізації активних форм кисню, вільних радикалів та ендотоксинів.

Нанесення КСТ щурам різних вікових груп спричиняло істотне зниження показників антиоксидантного захисту печінки через 3 і 7 діб посттравматичного періоду. Враховуючи, що печінка – це орган, який віддалений від місця безпосереднього нанесення травми, можна припустити, що модельована КСТ супроводжується вираженим системним прооксидантним впливом на організм піддослідних щурів. Ці дані підтверджують результати досліджень інших авторів [8].

Ступінь зниження СОД-активності печінки в динаміці КСТ пропорційний до її вихідного рівня. Показник досягав максимального зниження через 3 доби експерименту і залишався на такому самому рівні до 7 доби, у старих щурів істотно менший, ніж у статовозрілих. Отже, в патогенезі системного впливу КСТ на організм важливу роль відіграє посилення утворення активних форм кисню, оскільки СОД – ключовий фермент нейтралізації супероксиданіонрадикалу. Його утворення в печінці, очевидно, зумовлене, порушенням процесів мікроциркуляції та розвитком гіпоксії, про що йдеться в інших дослідженнях, де моделювали КСТ і досліджували її системні прояви, визначали стан антиоксидантної системи печінки [12, 13].

Додатковим підтвердженням посиленого утворення активних форм кисню в печінці внаслідок КСТ є динаміка каталазної активності. Рівні каталазної активності у статовозрілих і статевонезрілих щурів поступово знижувалися від 3 до 7 доби експерименту, а в старих щурів уже через 3 доби досягав мінімуму, залишалися на цьому рівні до 7 доби. У цій групі в усі терміни спостереження абсолютна величина активності ферменту істотно менша, ніж в інших дослідних групах, а зниження суттєвіше.

Відомо, що система глутатіону бере активну участь у захисті клітин від оксидативного пошкодження. ВГ зв'язує вільні радикали, відновлює пероксид

гідрогену та інші пероксиди, що відбувається при одночасному впливі ГП. Після моделювання КСТ через 3 доби експерименту ГП-активність печінки істотно знижувалася порівняно з контролем, і в статевонезрілих щурів ступінь зниження істотно вищий. Однак надалі (через 7 діб) ГП-активність печінки статевонезрілих щурів зростала, а в статовозрілих і старих щурів знижувалася. Ступінь зменшення активності фермента істотно вищий у старих щурів. За цих умов у піддослідних щурів встановили поступове зниження від 3 до 7 доби експерименту вмісту ВГ у печінці. Відомо, що ВГ – основний субстрат, що під впливом ГП забезпечує глутатіонзалежні антиоксидантні функції. Рівень ВГ і його ступінь зниження у печінці істотно вищі у групі старих щурів. Активне залучення ВГ для забезпечення редокс-статусу клітин свідчить про його важливу роль для зменшення системного прооксидантного впливу КСТ, особливо травмованих старшої вікової групи. У старих щурів, крім того, визначено істотніше зниження ГР-активності. На фоні високої активності ферменту в контрольній групі цей факт свідчить про суттєве зниження потенціалу печінки старих щурів до відновлення окисненого глутатіону.

Наведені результати додатково доводять, що на фоні КСТ у старих щурів виникають істотніші порушення антиоксидантного захисту порівняно з тваринами інших вікових груп. Найменш значущі порушення більшості показників, що вивчали, встановлені у статовозрілих щурів, крім ГП-активності печінки (відхилення менш суттєві у статевонезрілих щурів).

Результати, що одержали, відповідають чинним уявленням про процеси, що супроводжують старіння, як-от сповільнення метаболізму, зміни перебігу фізіологічних реакцій і зниження загальної резистентності. Є дані про більше накопичення в організмі з віком активних форм кисню, що зумовлює оксидативний стрес, зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, посилення процесів ліпідної пероксидації [14].

Отже, з віком в організмі фізіологічно посилюється навантаження на антиоксидантну систему, що є важливим обтяжувальним чинником під час розвитку патологічних процесів, у яких домінують прооксидантні механізми, зокрема на тлі КСТ. Можна припустити, що активізація прооксидантних механізмів за умов тяжкої травми є одним із факторів, які зумовлюють чітку залежність між віком і рівнем летальності у постраждалих із політравмою. За даними Г. М. Степанової, між віком і рівнем летальності виявлена сильна лінійна кореляція ( $r = 0,987$ ); максимальна летальність зафіксована в чоловіків віком понад 61 рік [15].

Результати підтверджують доцільність раннього застосування антиоксидантів у комплексній протишокової терапії, особливо у постраждалих старшої вікової групи. Здійснили низку досліджень, під час яких доведено ефективність антиоксидантної терапії для постраждалих із тяжкою травмою [15, 16].

Результати наших досліджень також підтверджують провідну роль антиоксидантно-прооксидантної системи організму в патогенезі локальних і загальних порушень, що виникають під час КСТ. Ці факти потребують продовження детального вивчення.

## Висновки

1. У динаміці (через 3 і 7 діб) після нанесення КСТ у піддослідних щурів незалежно від віку поступово знижується активність показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту печінки. Це виявляють за статистично значущим зменшенням порівняно з контролем СОД- і каталазної активності, а також ГП-, ГР-активності та вмісту ВГ. Винятком є статевозрілі щури, в яких ГП-активність печінки досягає мінімуму через 3 доби, а далі зростає, не досягаючи рівня контролю.

2. За умов моделювання КСТ антиоксидантна здатність печінки старих щурів за динамікою каталазної, ГП- і ГР-активності печінки та вмістом ВГ нижча, ніж у статевозрілих і статевонезрілих щурів. Це виявили за суттєвим зниженням показників, що вивчали, у динаміці експерименту.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно розширити спектр досліджень прооксидантного впливу КСТ на внутрішні органи і здійснити скринінг засобів з антиоксидантними властивостями для визначення тих, що є перспективними в комплексній інтенсивній терапії порушень антиоксидантного захисту при КСТ у старих щурів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 21.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 27.05.2024

## Відомості про авторів:

Сушко Ю. І., канд. мед. наук, доцент каф. нормальної анатомії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7601-7904

Бадюк М. І., д-р мед. наук, професор, начальник каф. організації медичного забезпечення збройних сил, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-2995-0910

Гудима А. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. екстреної та симуляційної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0002-1282-2728

Зачепа О. А., канд. мед. наук, заступник начальника з медичної частини – начальник частини, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-8680-7043

Добродорний А. В., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0003-4049-6701

Грицишин Л. Є., д-р філософії, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0003-2619-3800

## Information about authors:

Sushko Yu. I., PhD, Associate Professor of the Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Badiuk M. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Armed Forces Medical Support, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

Hudyma A. A., MD, PhD, DSc, Professor, Chief of the Department of Emergency and Simulation Medicine, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Zachepa O. A., MD, PhD, Deputy Chief on Medical Affairs – Chief of the Department, Military Medical Clinical Center of Western region, Lviv, Ukraine.

Dobrodorний A. V., MD, PhD, Associate Professor of Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Hrytsyshyn L. Ye., MD, PhD, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Dermatology and Venereology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

## References

- Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths – United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2017;66(9):1-16. doi: 10.15585/mmwr.ss6609a1
- de Vries R, Reininga IH, de Graaf MW, Heineman E, El Mounmi M, Wendt KW. Older polytrauma: Mortality and complications. *Injury.* 2019;50(8):1440-7. doi: 10.1016/j.injury.2019.06.024
- McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, Shultz SR. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):90. doi: 10.1186/s12974-016-0555-1
- Antoni A, Heinz T, Leitgeb J. Polytrauma und begleitendes Schädel-Hirn-Trauma : Die Rolle des Unfallchirurgen [Polytrauma and concomitant traumatic brain injury : The role of the trauma surgeon]. *Unfallchirurg.* 2017;120(9):722-7. German. doi: 10.1007/s00113-017-0354-x
- Weihls V, Heel V, Dedeyan M, Lang NW, Frenzel S, Hajdu S, et al. Age and traumatic brain injury as prognostic factors for late-phase mortality in patients defined as polytrauma according to the New Berlin Definition: experiences from a level I trauma center. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(10):1677-81. doi: 10.1007/s00402-020-03626-w
- Leichtle SW, Sarma AK, Strein M, Yajnik V, Rivet D, Sima A, et al. High-Dose Intravenous Ascorbic Acid: Ready for Prime Time in Traumatic Brain Injury? *Neurocrit Care.* 2020;32(1):333-9. doi: 10.1007/s12028-019-00829-x
- Davis CK, Vemuganti R. Antioxidant therapies in traumatic brain injury. *Neurochem Int.* 2022;152:105255. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105255
- Ziablitsev SV, Yelskyi VM. Syndromy travmatychnoi khvoroby pry cherepno-mozkovii travmi [Syndromes of traumatic disease in traumatic brain injury]. Kramatorsk: Kashtan; 2020. Ukrainian.
- Luca L, Rogobete AF, Bedreag OH. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Critically Ill Polytrauma Patients with Severe Head Injury. *The Journal of Critical Care Medicine.* 2015;1(3):83-91. doi: 10.1515/jccm-2015-0014
- Sushko YI, Hudyma AA, Zachepa OA. [Influence of cranoskeletal trauma on the manifestations of cytolytic Syndrome in conditions of cranoskeletal trauma in rats of different ages]. *Hospital Surgery. Journal named after LY. Kovalchuk.* 2022;0(3):54-62. Ukrainian. doi: 10.11603/2414-4533.2022.3.13393
- Vlizla VV, editor. Laboratorni metody doslidzhennia u biolohii, tvarynytstvi i veterynarii medytsyn [Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine]. Lviv: SPOLOM; 2012. Ukrainian.
- Sikirinskaya DA, Hudyma AA, Hospodarsky IY, Pokhodun KA. [Effect of cranoskeletal trauma complicated with blood loss on the activity of cytolysis and endogenous intoxication in the early period in rats with different hypoxia resistance]. *Medychna ta klinichna khimia.* 2021;0(2):55-62. Ukrainian. doi: 10.11603/moch.2410-681X.2021.i2.12238
- Mykhaylyuk IA, Gudyma AA. Dynamics of antioxidant protection indices in answer to skeletal, cranial-cerebral trauma and combined traumas in the period of early signs of traumatic disease. *Journal of Education, Health and Sport.* 2015;5(4):29-40. doi: 10.5281/zenodo.16591
- Ali J, Aziz MA, Rashid MMO, Basher MA, Islam MS. Propagation of age-related diseases due to the changes of lipid peroxide and antioxidant levels in elderly people: A narrative review. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e650. doi: 10.1002/hsr.2.650
- Stepanova HM. [Peculiarities of the course polytrauma at different ages]. *Achievements of clinical and experimental medicine.* 2015;0(2-3):18-20. Ukrainian. doi: 10.11603/1811-2471.2015.v23.i2-3.5217
- Shen Q, Hiebert JB, Hartwell J, Thimmesch AR, Pierce JD. Systematic Review of Traumatic Brain Injury and the Impact of Antioxidant Therapy on Clinical Outcomes. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2016;13(5):380-9. doi: 10.1111/wvn.12167