

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-28-9>

УДК 616.36-008.6: 616.711/.714-001.3-06]-085.361-092.9.

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ ЦИТОЛІЗУ ЗА УМОВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ

Сушко Ю. І.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна*

*Анотація.* Мета роботи – з'ясувати вікові особливості формування синдрому цитолізу за умов краніоскелетної травми (КСТ) та оцінити ефективність клітинної терапії в корекції виявлених порушень.

*Матеріал.* У статевонезрілих, статевозрілих і старих в умовах тіопенталнатрієвого наркозу моделювали краніоскелетну травму (КСТ). З метою корекції у групах травмованих щурів різного віку застосовували кріоконсервовані клітини нейробластів (NBC) від щурів лінії Вістар, які вводили внутрішньовенно в дозі  $0,5 \text{ мл} \cdot 10^6$  клітин. Додатково в окремих групах внутрішньоочеревинно вводили мезенхімальні стовбурові клітини (MSC) щурів в дозі  $0,25 \text{ мл} \cdot 5 \cdot 10^5$  клітин на щура. Щурів виводили з експерименту в умовах наркозу через 14 діб посттравматичного періоду. У сироватці крові визначали аланін- і аспартатамінотрансферазну активність (АлАТ-, АсАТ-активність).

*Результати.* Встановлено, що за умов КСТ у сироватці крові щурів різних вікових груп через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з контролем суттєво зростала АлАТ- і АсАТ-активність. Застосування з корегувальною метою клітинної терапії у дослідних групах щурів різної статі порівняно зі щурами без корекції викликало зниження активності маркерів цитолізу в крові. Під впливом монотерапії NBC АлАТ-активність сироватки крові статистично вірогідно знижувалася лише в щурів молодшої вікової групи, водночас АсАТ-активність сироватки крові суттєво знижувалася у щурів усіх вікових груп. Комбіноване введення NBC+MSC щурам усіх вікових груп супроводжувалося істотним зниженням активності в сироватці крові амінотрансфераз. Порівняно з монотерапією NBC застосування NBC+MSC викликало статистично значуще зниження АлАТ-активності сироватки крові у статевозрілих і старих щурів, а за АсАТ-активністю сироватки крові – лише у статевозрілих щурів. Водночас ступінь зниження і АлАТ-, і АсАТ-активності сироватки крові був істотно більший у статевозрілих щурів порівняно зі щурами інших вікових груп.

*Висновки.* Встановлена вікова ефективність клітинної терапії у зниженні системних проявів цитолітичного синдрому за умов КСТ вказує на потребу в диференційованому підході її застосування в комплексному лікуванні системних проявів травматичної хвороби.

**Ключові слова:** краніоскелетна травма, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, клітинна терапія, вік.

**Вступ.** Травматизм належить до актуальних проблем сьогодення. Як у мирних умовах, так і в умовах воєнного часу в структурі травм домінують поранення кінцівок та голови [3]. Застосування сучасних засобів ураження та збільшення енергетики травм супроводжується зростанням частоти поєднаних уражень, у тому числі краніоскелетної травми (КСТ), яка характеризується тяжким перебігом, високою летальністю [7]. Практично всі, хто вижив, залишаються інвалідами.

У патогенезі КСТ після первинного пошкодження настає період вторинних уражень, де в патологічний процес залучаються тканини й органи, віддалені від місця безпосередньої травми. Ключовими механізмом вторинного ураження є активізація вільнорадикальних процесів із пошкодженням клітинних мембран, що може призвести до загибелі клітин шляхи некрозу або апоптозу. Ці процеси призводять до розвитку синдрому поліорганної недостатності, яка стає основною причиною смерті в період ранніх і пізніх провів травматичної хвороби. У зв'язку із цим пошук засобів системної корекції травматичної хвороби, профілактика та корекція вторинного поліорганного ураження належать до основних напрямів лікування постраждалих із тяжкою травмою [4; 6].

Основним проявом ураження клітинних мембран за умов травматичної хвороби є розвиток синдрому цитолізу [2; 8], однак його формування в постраждалих залежно від віку практично не досліджено.

Останнім часом активно досліджують ефективність клітинної терапії в корекції травматичної хвороби. Завдяки паракринній функції і секретії трофічних чинників стовбурові клітини здійснюють тканинопротекторний вплив і здатні зменшити прояви вторинного ураження [13]. Однак їх ефективність у травмованих різних вікових груп практично не досліджена.

**Мета роботи** – з'ясувати вікові особливості формування синдрому цитолізу за умов КСТ та оцінити ефективність клітинної терапії в корекції виявлених порушень.

**Матеріали та методи.** Експерименти проведено на 129 білих щурах-самцях лінії Вістар трьох вікових груп, відібраних випадковим методом: статевонезрілих віком 100–120 днів і масою 90–110 г; статевозрілих віком 6–8 міс і масою 180–200 г і старих віком 19–23 міс. і масою 300–320 г. Усіх щурів утримували на стандартному раціоні віварію з постійним доступом до води. Під тіопенталонатрієвим наркозом ( $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) у кожній віковій групі (по 36 щурів) моделювали КСТ за методикою, описаною в роботі [11]. Статевонезрілим щурам наносили дозований механічний удар на ліве стегно з енергією 0,320 Дж з досягненням закритого перелому стегнової кістки, далі – дозований удару по черепу з енергією 0,226 Дж, що викликав ЧМТ середнього ступеня тяжкості. У статевозрілих (дорослих) щурів наносили дозований удар по стегну з енергією 0,637 Дж і дозований удар по черепу з енергією 0,375 Дж. У старих щурів перелом стегнової кістки досягали шляхом нанесення дозованого удару по стегну з енергією 0,796 Дж, ЧМТ – дозованим ударом по черепу з енергією 0,549 Дж.

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

Після розморожування через 12 годин після моделювання КСТ 7 тваринам кожної вікової групи у хвостову вену вводили суспензію NBC в дозі 0,5 мл, яка вміщувала  $10^6$  клітин. В іншій піддослідній групі поєднували введення нейробластів із внутрішньоочеревинним уведенням 0,25 мл суспензії мезенхімальних стовбурових клітин (MSC) у дозі  $5 \cdot 10^5$  клітин на щура [9]. Оцінку ефективності клітинної терапії визначали через 14 діб. У групах порівняння доведено та внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин.

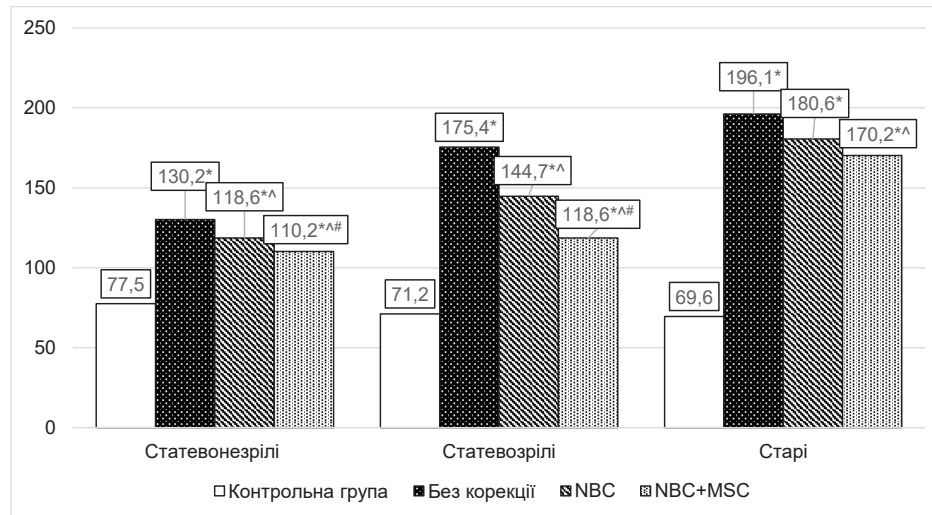
З експериментів щурів виводили в умовах наркозу методом тотального кровопускання із серця. У сироватці крові визначали АЛАТ- і АсАТ-активність із застосуванням уніфікованого методу для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Показник розраховували в одиницях на літр ( $\text{Од} \cdot \text{л}^{-1}$ ).

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

Одержаний цифровий матеріал обробляли з використанням програмного пакету STATISTICA (StatSoft Inc., США). Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ). Для незалежного порівняння ступеня відхилення показників у тварин різних вікових груп під впливом корекції розраховували середнє відношення індивідуальних величин показника щурів з КСТ

до середньої величини щурів без корекції через 14 діб посттравматичного періоду [6]. Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна – Уїтні.

**Результати дослідження.** Дослідження показали, що порівняно з контролем через 14 діб після моделювання КСТ у щурів різного віку відмічали зростання АлАТ-активності сироватки крові (рис. 1): у статевонезрілих – на 68,0% раз (p < 0,05), у статевозрілих – у 2,46 раз (p < 0,05), у старих щурів – у 2,81 раз (p < 0,05).



**Рис. 1. Вплив клітинної терапії на АлАТ-активність сироватки крові через 14 діб після нанесення краніоскелетної травми в щурів різного віку**

Примітка. Тут і на рис. 2: \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні, p < 0,05; ^ – відмінності стосовно травмованих щурів без корекції статистично вірогідні, p < 0,05; # – відмінності стосовно травмованих щурів з корекцією NBC статистично вірогідні, p < 0,05).

Після введення NBC у щурів різного віку, яким моделювали КСТ, АлАТ-активність сироватки крові порівняно з аналогічними групами без корекції знижувалася. Проте тільки у статевонезрілих і статевозрілих щурів відмінності виявилися статистично вірогідними: відповідно на 8,9 і 17,5% (p < 0,05). Незважаючи на зменшення під впливом корекції АлАТ-активності сироватки крові, показники в цих групах, а також у групі старих щурів продовжували залишатися істотно більшим, ніж у контролі (відповідно на 53,0%, у 2,03 та 2,61 раз, p < 0,05). Комбіноване застосування щурам різного віку з КСТ NBC+MSC супроводжувалося подальшим зниженням АлАТ-активності сироватки крові. Порівняно зі щурами без корекції у статевонезрілих щурів показник знижувався на 15,3% (p < 0,05), у статевозрілих щурів – на 32,4% (p < 0,05). Звертає на себе увагу той факт, що й у старих щурів показник порівняно зі щурами без корекції на тлі комбінованої клітинної терапії ставав статистично вірогідно меншим – на 13,2% (p < 0,05). Крім цього, у статевонезрілих і статевозрілих щурів комбіноване введення NBC + MSC викликало суттєве зниження АлАТ-активності сироватки крові й порівняно зі щурами, які отримували монотерапію NBC: відповідно на 7,1 та 18,0% (p < 0,05). Незважаючи на отриманий позитивний результат внаслідок комбінованої терапії, показник у дослідних групах щурів різного віку продовжував залишатися статистично вірогідно більшим, ніж у контролі: відповідно на 42,2, 66,6% та у 2,44 раз (p < 0,05).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин АлАТ-активності сироватки крові щурів різного віку до середньої величини щурів без корекції через 14 діб після нанесення КСТ показав (табл. 1), що у статевонезрілих і статевозрілих щурів на тлі комбінованої терапії NBC + MSC відмічали статистично вірогідно меншу величину досліджуваного показника

порівняно з аналогічною групою щурів, яка отримувала монотерапію NBC ( $p < 0,05$ ). У старих щурів комбінована клітинна терапія не викликала істотного зменшення АЛАТ-активності сироватки крові порівняно з монотерапією ( $p > 0,05$ ). Порівняння дослідних груп, яким застосовували різні методи клітинної терапії, показало, що у статевозрілих щурів із застосуванням NBC і з введенням NBC + MSC величина досліджуваного показника була статистично вірогідно більшою, ніж у групах статевонезрілих і старих щурів ( $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ). Водночас відмінності між групами статевонезрілих і старих щурів були не істотними ( $p_{1,3} > 0,05$ ).

Таблиця 1

**Вплив клітинної терапії на середнє відношення індивідуальних величин АЛАТ-активності сироватки крові щурів різного віку до середньої величини щурів без корекції через 14 діб після нанесення краніоскелетної травми, Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній кuartилі)**

Група тварин	NBC	NBC+MSC	p
Статевонезрілі	0,91 (0,89; 0,93)	0,85 (0,83; 0,87)	< 0,05
Статевозрілі	0,82 (0,79; 0,85)	0,68 (0,66; 0,70)	< 0,05
Старі	0,92 (0,91; 0,94)	0,87 (0,86; 0,91)	> 0,05
$p_{1,2}$	< 0,05	< 0,05	
$p_{1,3}$	> 0,05	> 0,05	
$p_{2,3}$	< 0,05	< 0,05	

Примітки. Тут і в табл. 2:

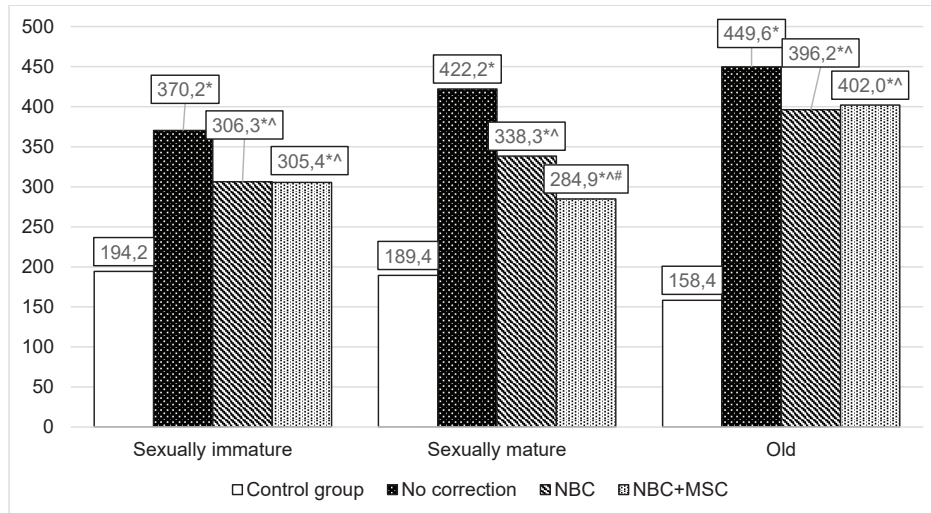
- 1) p – вірогідність відмінностей між групами щурів, які отримували NBC та NBC+MSC;
- 2)  $p_{1,2}$  – вірогідність відмінностей між групами статевонезрілих і статевозрілих щурів;
- 3)  $p_{1,3}$  – вірогідність відмінностей між групами статевонезрілих і старих щурів;
- 4)  $p_{2,3}$  – вірогідність відмінностей між групами статевозрілих і старих щурів.

Водночас величина АсАТ-активності сироватки крові через 14 діб після нанесення КСТ у щурів різного віку теж зростала (рис. 2): у статевонезрілих щурів – на 90,6 % ( $p < 0,05$ ), у статевозрілих щурів – у 2,23 раза ( $p < 0,05$ ), у старих щурів – у 2,84 раза ( $p < 0,05$ ).

Після введення NBC у щурів усіх вікових груп з КСТ АсАТ-активність сироватки крові порівняно з травмованими щурами без корекції суттєво зменшувалася: у статевонезрілих щурів – на 17,2% ( $p < 0,05$ ), у статевозрілих щурів – на 19,9% ( $p < 0,05$ ), у старих щурів – на 11,9% ( $p < 0,05$ ). Поєднане введення NBC + MSC порівняно зі щурами без корекції теж викликало суттєве зменшення величини досліджуваного показника у групах щурів усіх вікових груп: відповідно на 17,5, 32,5 та 10,6% ( $p < 0,05$ ). Водночас, порівняно зі щурами, яким проводили монотерапію NBC, комбіноване введення стовбурових клітин у статевонезрілих і старих щурів не викликало суттєвих змін величини досліджуваного показника, тоді як у статевозрілих щурів АсАТ-активність сироватки крові статистично вірогідно зменшувалася (відповідно на 15,8%,  $p < 0,05$ ).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин АсАТ-активності сироватки крові у щурів різного віку до середньої величини цього показника у щурів без корекції через 14 діб після нанесення КСТ показав (табл. 2), що величина досліджуваного показника у групах піддослідних щурів усіх вікових груп під впливом NBC + MSC порівняно з введенням лише NBC суттєво не змінювалася ( $p > 0,05$ ).

Ізольоване застосування NBC у статевозрілих щурів викликало більше зниження величини досліджуваного показника, ніж у групах статевонезрілих і старих щурів, проте результат виявився статистично вірогідним лише порівняно із групою старих щурів (на 11,1%,  $p_{2,3} < 0,05$ ). Комбінована терапія NBC + MSC теж викликала більше зниження величини середнього відношення індивідуальних величин АсАТ-активності сироватки крові до середньої величини щурів без корекції через 14 діб після нанесення КСТ у статевозрілих щурів порівняно зі старими (на 17,6%,  $p_{2,3} < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Вплив клітинної терапії на АсАТ-активність сироватки крові через 14 діб після нанесення краніоскелетної травми в щурів різного віку

Таблиця 2

**Вплив клітинної терапії на середнє відношення індивідуальних величин АсАТ-активності сироватки крові щурів різного віку до середньої величини щурів без корекції через 14 діб після нанесення краніоскелетної травми, Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній кuartилі)**

Група тварин	NBC	NBC + MSC	p
Статевонезрілі	0,86 (0,84; 0,87)	0,80 (0,76; 0,83)	> 0,05
Статевозрілі	0,80 (0,78; 0,84)	0,70 (0,68; 0,78)	> 0,05
Старі	0,90 (0,88; 0,93)	0,85 (0,81; 0,91)	> 0,05
$P_{1,2}$	> 0,05	> 0,05	
$P_{1,3}$	< 0,05	> 0,05	
$P_{2,3}$	< 0,05	< 0,05	

**Дискусія.** Отримані результати свідчать про те, що патогенні чинники КСТ у щурів різних вікових груп через 14 діб посттравматичного періоду зумовлюють суттєве зростання в сироватці крові АЛАТ- і АсАТ-активності.

Отже, незалежно від віку, в піддослідних щурів виникає синдром цитолізу, який є прямим наслідком ураження цитоплазматичних мембран на системному рівні. За даними ряду авторів, синдром цитолізу належить до доказових маркерів розвитку травматичної хвороби [2; 10; 16]. Він зумовлений підвищенням проникності мембран завдяки вільнорадикальній деструкції молекул ліпідів і білків. Ці процеси пов’язані з порушенням мікроциркуляції та розвитком гіпоксії як у зоні безпосереднього пошкодження мозку, кісток і м’яких тканин, так і у внутрішніх органах, які віддалені від місця безпосередньої травми. Через 14 діб посттравматичного періоду виявлені порушення носять вторинний характер. Вони викликані посиленням утворенням лейкоцитами прозапальних медіаторів, активних форм кисню, що поглиблює первинні порушення завдяки ініціації вільнорадикальних процесів, розвитку оксидативного стресу, стимуляції загибелі паренхіматозних клітин шляхом некрозу або апоптозу. Важливо відмітити, що на молекулярному рівні початково пошкодження виникають в ендоплазматичних мембранах, що є пусковим чинником розвитку їх дисфункції, а в подальшому й поліорганної недостатності.

Застосування з корегувальною метою клітинної терапії у дослідних групах щурів різного віку порівняно зі щурами аналогічного віку без корекції викликає зниження активності марке-

рів цитолізу в крові. Під впливом монотерапії NBC АлАТ-активність сироватки крові статистично вірогідно знижується лише у щурів молодшої вікової групи, водночас АсАТ-активності сироватки крові суттєво знижуються у щурів усіх вікових груп. Враховуючи, що АсАТ-активність сироватки крові відображає системне ураження клітинних мембран, можна припустити, що застосована клітинна терапія здійснює системний терапевтичний вплив. У його основі, очевидно, лежать два основні механізми. Перший полягає в тому, що введеним аллогенним нейробластам властива міграція до пошкоджених областей мозку [14], де введені клітини завдяки секреції трофічних факторів, які беруть участь у нейропротекції [13], зменшують дегенерацію скомпрометованих травмою нейронів і покращують функціональні результати [15]. Завдяки цьому в уражених ділянках мозку, ймовірно, зменшується утворення ендотоксинів, вільних радикалів, медіаторів запалення, які, потрапляючи в кровотік, здатні викликати вторинне пошкодження внутрішніх органів. Оскільки в основі мембранопатії лежать процеси деградації ліпідів і білків за вільнорадикальним механізмом, другим механізмом мембранопротекторної дії стовбурових клітин є їх антиоксидантна дія, що показано в роботах окремих авторів [1; 2].

Комбіноване уведення NBC + MSC щурам усіх вікових груп супроводжувалося істотним зниженням активності в сироватці крові амінотрансфераз. Це наводить на думку про вищу терапевтичну ефективність комбінованої клітинної терапії. Проте порівняно з монотерапією NBC застосування NBC + MSC викликало статистично значуще зниження АлАТ-активності сироватки крові у статевозрілих і старих щурів, а за АсАТ-активністю сироватки крові – лише у статевозрілих щурів. Отже, ефективність клітинної терапії все ж більшу у щурів молодшої вікової групи.

З метою уточнення ефективності клітинної терапії у щурів різних вікових груп ми розраховували відносний показник, а саме середнє відношення індивідуальних величин амінотрансферазної активності сироватки крові під впливом клітинної терапії до середньої величини щурів без корекції через 14 діб після нанесення КСТ. Цей показник нівелює відмінності абсолютних величин досліджуваних показників у травмованих щурів різного віку без корекції і свідчить про ступінь їх зниження. Результати показують, що ступінь зниження і АлАТ-, і АсАТ-активності сироватки крові істотно більший у статевозрілих щурів порівняно зі щурами інших вікових груп.

Отже, в організмі статевозрілих щурів з КСТ існують кращі умови для прояву паракринної дії уведених стовбурових клітин, що сприяє вищому їх терапевтичному ефекту. Встановлена вікова ефективність клітинної терапії у зниженні системних проявів цитолітичного синдрому за умов КСТ вказує на потребу в диференційованому підході її застосування в комплексному лікуванні системних проявів травматичної хвороби.

### **Висновки**

1. Модельовання КСТ у щурів різних вікових груп через 14 діб посттравматичного періоду супроводжується розвитком цитолітичного синдрому, що виявляють зростанням у сироватці крові АлАТ- та АсАТ-активності.

2. Застосування клітинної терапії у щурів різних вікових груп з КСТ зумовлює зниження проявів цитолітичного синдрому, причому за умов комбінованого застосування NBC + MSC результат вищий порівняно з монотерапією MSC.

3. Ступінь зниження АлАТ- і АсАТ-активності сироватки крові під впливом як моно-, так і комбінованої клітинної терапії щурів різного віку з КСТ статистично вірогідно більший у статевозрілих щурів порівняно зі статевонезрілими і старими щурами.

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Борис Р. М. Морфологічні і біохімічні зміни внутрішніх органів при експериментальній краніоскелетній травмі : монографія / Р. М. Борис. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. 142 с.
2. Вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на активність процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в ранній період у щурів з різною резистентністю до гіпоксії / Д. О. Сікі-

- ринська, А. А. Гудима, І. Я. Господарський, К. А. Походун. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2021. № 2. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12238>.
3. Гайда І. М., Бадюк М. І., Сушко Ю. І. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України. *Pathologia*. 2018. Т. 15, №. 1. С. 73–76. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329>.
4. Гудима А. А. Кащак Т. В., Шепітько К. В. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокіновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті. *Світ медицини та біології*. 2019. № 1 (67). С. 42–47. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-42>.
5. 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>.
6. 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>.
7. Гур'єв С. О., Цвях А. І. Скелетна травма в структурі політравми. *Травма*. 2014. Т. 15, № 6. С. 7–10. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.15.2014.81784>.
8. 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.
9. Павлова О. О., Лук'янова Є. М. Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на динаміку експресії регулятора проліферації ендотелію у структурах головного мозку шурів з експериментальною деменцією альцгеймерівського типу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023. Т. 23, № 4. С. 224–227 DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.224>.
10. Пискливець Т. І., Шульгай А. Г. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою різного ступеня, та їх корекція. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 3. С. 51–63. DOI 10.11603/2414-4533.2023.3.14151.
11. 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>.
12. Терапия фетальными нервными клетками в остром периоде экспериментального ишемического инсульта (антиоксидантный эффект) / Д. В. Лебединец, С. Е. Овсянников, В. В. Лебединец, М. В. Останков, А. Н. Гольцев. *Проблемы криобиологии*. 2010. Т. 20, № 3. С. 338–347.
13. An in vivo characterization of trophic factor production following neural precursor cell or bone marrow stromal cell transplantation for spinal cord injury / W. Hawryluk, A. Mothe, J. Wang et al. *Fehlings. Stem Cells and Development*. 2012. Vol. 21, № 12. P. 2222–2238. DOI: <https://doi.org/10.11603/10.1089/scd.2011.0596>.
14. Bressan C., Saghatelian A. Intrinsic mechanisms regulating neuronal migration in the postnatal brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021. Vol. 14. P. 620379. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.620379>.
15. Human neuroepithelial stem cell regional specificity enables spinal cord repair through a relay circuit / M.T. Dell'Anno, X. Wang, M. Onorati et al. *Nature communications*. 2018. Vol. 9, № 1. P. 3419. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05844-8>.
16. Prokhorenko O.O. The dynamics of cytolytic syndrome parameters in the period of late manifestations of craniocskelatal 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>.

## REFERENCES

1. Borys, R.M. (2013) *Morfologichni i biokhimichni zminy vnutrishnikh orhaniv pry eksperymentalnii kranioskeletalnii travmi* [Morphological and biochemical changes of internal organs in experimental craniocskelatal trauma]. Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].

2. Sikirinskaya, D.A., Hudyma, A.A., Hospodarsky, I.Y., & Pokhodun, K.A. (2021). Vplyv kranioskeletnoi travmy, uskladnenoї krovovtratoi, na aktyvnist protsesiv tsytolizu ta endohennoi intoksykatsii v rannii period u shchuriv z riznoiu rezystentnistiu do hipoksii [Effect of cranioskeletal 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 khimiia – Medical and Clinical Chemistry*, (2), 55–62. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12238>.
3. Haida, I.M., Badiuk, M.I., & Sushko, Yu.I. (2018) Osoblyvosti struktury ta perebihu suchasnoi boiovoi travmy u viiskovosluzhbovtziv Zbroinykh Syl Ukrainy [Peculiarities of structure and current of modern combat trauma among servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. *Patorohiia – Pathologia*, (1). <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329> [in Ukrainian].
4. Hudyma, A.A. Kashchak, T.V., & Shepitko, K.V. (2019) Antyoksydantno-prooksydantnyi ta tsytokinovyi balans u piznii period kombinovanoi travmy v eksperymenti [Antioxidant-prooxidant and cytokine balance in the late period of combined trauma in the experiment]. *Svit medytsyny ta biologii – World of Medicine and Biology*, (1), 42–47. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-42> [in Ukrainian].
5. Huk, R.A., & Hudyma A.A. (2024). Statevi osoblyvosti rozvytku oksydatyvnoho stresu v pechynsi pid vplyvom kranioskeletnoi travmy ta yoho korektsiia [Sex peculiarities of oxidative stress development in the liver under the influence of cranioskeletal trauma and its correction]. *Hospital Surgery. Journal Named by L.Ya. Kovalchuk*, (2), 48–55. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.2.14846> [in Ukrainian].
6. Guriev, S., Fil, A., & Tanasienko, O. (2015). Analiz bezposerednikh prychn smerti u postrazhdalykh iz politravmoiu ta poshkodzhenniam skeleta [Analysis of Causa Proxima of Mortality among Patients with Multiple Trauma and Skeletal Deterioration]. *Travma – Trauma*, 16 (4), 7–10. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.16.2015.79881> [in Ukrainian].
7. Hur'iev, S.O., & Tsviakh, A.I. (2014) Skeletna travma v strukturi politravmy [Skeletal Trauma in the Structure of Polytrauma]. *Travma – Trauma*, 15 (6), 7–10. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.15.2014.81784> [in Ukrainian].
8. Mykhailiuk, I.A., Hudyma, A.A., & Mykhailiuk, V.M. (2015). Dynamika pokaznykiv tsytolizu v umovakh rannoho periodu travmatychnoi khvoroiby pislia skeletnoi, cherepno-mozkovoї travmy ta yikh poiednannia [Dynamics of cytolysis indicators in the conditions of the early period of traumatic disease after skeletal and craniocerebral trauma and their combination]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, (1), 120–122. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.1.4602>.
9. Pavlova, O., & Lukyanova, E. (2023). Vplyv mezenkhimalnykh stovburovykh klityn na dynamiku ekspresii rehuliatora proliferatsii endoteliiu u strukturakh holovnoho mozku shchuriv z eksperymentalnoiu dementsiieiu altsheimerivskoho typu [The influence of mesenchymal stem cells on the dynamics of regulator of endothelial proliferation expressions in the brain structures of rats with experimental alzheimer-type dementia]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii – Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 23 (4), 224–227. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.224> [in Ukrainian].
10. Pysklyvets, T.I., & Shulhai, A.H. (2023). Dynamika pokaznykiv tsytolizu ta endohennoi intoksykatsii za umov skeletnoi travmy, uskladnenoї hostroiu krovovtratoi riznoho stupenia, ta yikh korektsiia [Indicators dynamics of cytolysis and endogenous intoxication under conditions of skeletal trauma complicated by acute blood loss of various degrees and their correction]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L.Ya. Kovalchuka. Hospital Surgery. Journal Named by L.Ya. Kovalchuk*, (3), 51–63. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14151> [in Ukrainian].
11. Prokhorenko, O.O., & Tsymbaliuk, H.Y. (2022). Dynamika aktyvnosti protsesiv lipidnoi peroksydatsii v piznii period kranioskeletnoi travmy za umov khronichnoho hepatytu ta efektyvnist korektsii armadinom [Dynamics of the activity of lipid peroxidation processes in late period of cranioskeletal injury in case of chronic hepatitis and the effectiveness of correction with armadine]. *Medychna ta klinichna khimiia – Medical and Clinical Chemistry*, 23 (4), 15–21. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12728> [in Ukrainian].
12. Lebedinec, D.V., Ovsjannikov, S.E., Lebedinec, V.V., Ostankov, M.V., & Gol'cev, A.N. (2010) Terapija fetal'nymi nervnymi kletkami v ostrom periode jeksperimental'nogo ishemicheskogo insulta (antiok-



sidantnyj jeffekt) [Therapy with fetal nerve cells in the acute period of experimental ischemic stroke (anti-oxidant effect)] *Problems of Cryobiology – Problemy kriobiologii*, 20 (3), 338–347 [in Russian].

13. Hawryluk, G.W., Mothe, A., Wang, J., Wang, S., Tator, C., & Fehlings, M.G. (2012). An in vivo characterization of trophic factor production following neural precursor cell or bone marrow stromal cell transplantation for spinal cord injury. *Stem cells and development*, 21 (12), 2222–2238. <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0596>.

14. Bressan, C., & Saghatelian, A. (2021). Intrinsic Mechanisms Regulating Neuronal Migration in the Postnatal Brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 620379. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.620379>.

15. Dell'Anno, M.T., Wang, X., Onorati, M., Li, M., Talpo, F., Sekine, Y., Ma, S., Liu, F., Cafferty, W.B.J., Sestan, N., & Strittmatter, S.M. (2018). Human neuroepithelial stem cell regional specificity enables spinal cord repair through a relay circuit. *Nature communications*, 9 (1), 3419. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05844-8>.

16. Prokhorenko, O. (2021). 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*, 11 (11), 392–401. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.11.037>.

## AGE-RELATED PECULIARITIES OF CYTOLYSIS SYNDROME FORMATION IN CONDITIONS OF CRANIO-SKELETAL TRAUMA AND EFFECTIVENESS OF CELL THERAPY

Sushko Yu.I.

*Abstract.* The aim of the study is to determine the age-related peculiarities of cytolysis syndrome formation in conditions of cranio-skeletal trauma (CST) and to evaluate the effectiveness of cell therapy in the correction of the identified disorders.

*Materials and methods.* Cranio-skeletal trauma (CSI) was modelled in immature, mature and old rats under thiopental sodium anaesthesia. For the purpose of correction in groups of traumatized rats of different ages, cryopreserved neuroblast cells (NBC) from Wistar line rats were used, which were injected intravenously at a dose of 0,5 ml containing  $10^6$  cells. Additionally, in separate groups, 0,25 ml of a suspension of rat mesenchymal stem cells (MSC) at a dose  $5 \cdot 10^5$  cells per rat was injected intraperitoneally. The rats were taken out of the experiment in conditions of anaesthesia after 14 days of post-traumatic period. Alanine and aspartate aminotransferase activity (ALT and AST) were determined in the blood serum.

*Results.* It was found that under the conditions of CST, in the blood serum of rats of different age groups, ALT and AST activity significantly increased in 14 days of the post-traumatic period compared to the control. The use of cell therapy in experimental groups of rats of different sexes compared to rats without correction caused a decrease in the activity of cytolysis markers in the blood. Under the influence of NBC monotherapy, ALT-activity of blood serum was statistically significantly reduced only in rats of younger age group, while AST-activity of blood serum was significantly reduced in rats of all age groups. The combined injection of NBC+MSC in rats of all age groups was accompanied by a significant decrease of aminotransferase activity in the blood serum. Compared to NBC monotherapy, NBC+MSC treatment caused a statistically significant decrease in blood serum ALT activity in mature and old rats, and AST activity in blood serum only in mature rats. At the same time, the degree of decrease in both ALT and AST activity in the blood serum was significantly higher in mature rats compared to rats of other age groups.

*Conclusions.* It has been established that age-related efficacy of cell therapy in reducing systemic manifestations of cytolytic syndrome in the conditions of CST indicates the need for a differentiated approach to its use in the complex treatment of systemic disorders of traumatic disease.

**Key words:** traumatic brain injury, skeletal trauma, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, cell therapy, age.

Сушко Юрій Ігорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7601-7904>

Надійшла до редакції 3.12.2024