

І. В. Таран, Н. І. Волощук, М. С. Лозинська

Дослідження статевих чинників у фригопротекторній дії лікарських засобів з різних фармакологічних груп

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця

Ключові слова: статеві чинники, холодова травма, фригопротекторна дія, лікарські засоби

Багато років холодова травма залишається актуальною проблемою для пацієнтів і лікарів різних спеціальностей. Холодова травма вражає осіб різного віку, соціального положення та професій. Відомо, що це може відбуватися в побутових умовах, на виробництві, у спортсменів, але найбільшої актуальності проблема профілактики та лікування холодової травми набула з оголошенням воєнного стану в Україні. Так, військовослужбовці перебувають в умовах низьких температур і високої вологості близько 4–5 місяців у рік, а звернення серед військовослужбовців за кваліфікованою медичною допомогою в рази більше, ніж серед цивільного населення. Як серед когорти цивільних осіб, так і серед військових зустрічаються й жінки, і чоловіки. Однак ступінь як місцевих реакцій, так і загального охолодження відрізняються. Як відомо, варіабельність відповіді організму на дію екстремальних умов навколишнього середовища, зокрема змін температури, залежить від значної кількості ендогенних чинників, серед яких є стать, вік і конституція людини. Стать є одним з найголовніших факторів, який детермінує особливості поведінки людини, а також специфічні реак-

ції з боку внутрішніх органів [1, 2]. Відомо, що чоловіки більш схильні до прийняття хибних рішень в екстремальних умовах у зв'язку з переоцінюванням власних можливостей, водночас підвищення рівня чоловічих статевих гормонів (зокрема тестостерону) у крові потенціює прояви агресії, що суттєво зменшує шанси на виживання в екстремальних умовах [2]. Тому гіпотетично вважається, що чоловіча стать є фактором ризику замерзання та більш серйозних ушкоджень м'яких тканин після перенесеної холодової травми. Також у літературі зустрічаються дані щодо поганій переносимості холоду жінками залежно від рівня жіночих статевих гормонів у крові. Зазначається, що підвищений рівень естрогенів і менший рівень прогестерону викликає периферичний вазоспазм і посилює загальне охолодження організму [3].

Ще одним фактором толерантності до холоду є секс-специфічні конститутивні особливості, які також є гормон-залежними. Відомо, що чоловіки мають більшу м'язову масу, а в жінок переважає жирова. М'язова маса відповідає за продукцію тепла в той час, коли жирова забезпечує його збереження. Однак за даними літератури специфічність конституції чоловічого та жіночого організмів – не єдиний фактор, важливу роль відіграє розподілення рідини в організмі. Рідина є необхідним компонентом у функціонуванні клітин і тканин організму, а

при її недостатності або зміні агрегантного стану води клітини можуть руйнуватись, що призводить до загибелі всього організму. Відомо, що тяжкість холодової травми залежить від утворення кристалів льоду, внаслідок чого відбувається пошкодження мембран і втрата цілісності клітини [4].

Надзвичайно актуальним є питання щодо фармакологічних засобів, які здатні зменшити ураження організму в умовах холоду. Нещодавно з'явилося поняття фригопротекції, а лікарські засоби, які використовуються з метою зменшення негативного впливу холоду на організм, називають фригопротекторами. З метою фригопротекції використовують лікарські засоби з різних фармакологічних груп: нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), інгібітори лейкотрієнових рецепторів, адаптогени й актопротектори, однак дані про фригопротекторний ефект вищезгаданих лікарських засобів у різних джерелах літератури є дискусійними, а такі вагомні фактори, як стать, часто не враховують.

Мета дослідження – оцінити статеві особливості переносимості екстремально низьких температур, виживаність самців і самок мишей на тлі гострої холодової травми (ГХТ), а також визначити за цих умов здатність лікарських засобів з різним механізмом дії подовжувати життя тварин обох статей.

Матеріали та методи. Досліди проведені на 70 статевозрілих мишах обох статей масою 23–25 г, які знаходились в умовах віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова за режиму освітлення 12/24 год, температури повітря 21–23 °С на стандартизованому нутрієнтному балансі з вільним забезпеченням кип'яченою охолодженою водою в скляних поїлках та їжею

у вигляді стандартного раціону віварію.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримані вимоги нормативних документів з доклінічного вивчення потенційних лікарських засобів, біоетики відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001 р.), положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [5], Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комітет з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова підтвердив відсутність порушень біоетичних норм при проведенні експериментального дослідження (протокол від 31.01.2024 № 2).

Вибірку, рандомізацію та розподіл тварин по дослідним групам здійснювали за методом мінімізації відхилень за масою тіла натще. Кожна група тварин складалась з 5 особин кожної статі: I група – статевозрілі тварини без змін гормонального статусу (контроль), II група – кастровані тварини обох статей, III група – кастровані тварини, яким проводили замісну гормонотерапію, тваринам IV–VII груп за 30 хв перед моделюванням гострого загального охолодження (ГЗО) внутрішньошлунково (в/ш) вводили досліджувані препарати. Усі дослідження розпочинались о 10.00 ранку. Естральний цикл самок визначали за вагінальними мазками [6]. У дослід тварин брали у фазі проеструсу.

Дизайн дослідження. Модель ГЗО в мишей відтворювали шляхом розміщення тварин у пластикові бокси

розміром 10×15 см і поміщали в камеру з температурою від -18 до -19 °С [7]. Оцінювали час залякання та останнього агонального вдиху. Приріст тривалості життя оцінювали у відсотках, порівнюючи з таким показником у контрольній групі. Збільшення тривалості життя тварин в умовах екстремального холоду та застосування лікарських засобів свідчило про фригопротекторну активність.

Для оцінки впливу статевих гормонів на витривалість в умовах екстремального холоду частині тварин проводили тестектомію або оваріектомію. Оперативні втручання проводили після наркотизації розчином кетаміну з розрахунку 0,2 мл/100 г маси тварин. Після епіляції операційне поле тричі обробляли 5 % розчином йоду та 70 % етиловим спиртом за методом Гроссіха-Філончикова. Після чого проводили лапаротомію та основний оперативний прийом (видалення тестикул у самців та яєчників у самок), операційна рана пошарово ушивалась матрацним швом кетгуттом, шкіру ушивали стерильним капроном швом за Донатті. У дослід тварин брали через 21 добу після оперативного втручання, згідно з даними літератури саме через такий термін після гонадектомії в крові щурів майже не визначаються статеві гормони. Частині тварин після виконаної гонадектомії протягом 2 тижнів щоденно вводили гормональні препарати (тестостерон або естрадіол) як замісну терапію. Дози та режими введення були запозичені з літератури [6]. Як фригопротектори використано: диклофенак натрію (Диклоберл 50, Berlin-Chemie) у дозі 10 мг/кг; монтелукаст (Монтелукаст-Тева) у дозі 20 мг/кг; 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (бемітил) (Sigma Aldrich) у дозі 50 мг/кг; ліпін (Ліпін-Біолік ООО, Біолек Фарма) у дозі 8 мг/кг.

Тварини І–ІІІ груп отримували відповідні об'єми дистильованої води.

Отримані дані аналізували за допомогою програми STATISTICA 6,0 методами описової статистики з використанням критерію Мана-Уїтні та Крускала-Уоліса. Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Достовірною вважали різницю між групами у разі $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Шкідливі наслідки як загального, так і локального впливу холодового чинника на організм людини цілком логічно зумовлюють важливість своєчасної фармакокорекції. Для профілактики та лікування холодової травми за даними літератури активно використовують препарати різних груп – актопротектори, НПЗЗ, інгібітори ліпоксигенази, адаптогени, метаболічні коректори, глюкозамін та ін. [10, 11]. Ступінь їхньої фригопротекторної дії різниться залежно від механізму та точки прикладання дії. Однак у літературі відсутні дані щодо статевих відмінностей їхнього органопротекторного ефекту за умов холодової травми.

У першій частині дослідження було оцінено існування статево-специфічного характеру фригопротекторної дії деяких лікарських засобів на моделі ГЗО. Були використані препарати з різним механізмом дії – НПЗЗ (неселективний інгібітор ЦОГ-1 та ЦОГ-2 диклофенак натрію, інгібітор ліпоксигенази монтелукаст, актопротектор 2-етилтіобензімідазолу гідробромід, засіб метаболічної дії з антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями ліпін. Результати наведено в таблиці.

Встановлено, що в контрольній групі тварин існують статеві відмінності тривалості життя на тлі ГЗО. Так, у самок мишей даний показник перевищує такий у самців на 47 % ($p < 0,05$).

Тривалість життя мишей за умов моделі гострого загального охолодження та впливу потенційних фригопротекторів (n = 50)

Стать	Препарат	Доза, мг/кг	Тривалість життя, хв	Фригопротекторна активність, %
Самці	Контроль	–	47,20 ± 1,54	–
Самки			69,40 ± 1,85*	
Самці	Диклофенак натрію	10	45,70 ± 1,39	–3,2
Самки			66,50 ± 1,78*	–4,2
Самці	Монтелукаст	20	67,20 ± 1,60 [#]	+20,4
Самки			107,0 ± 2,05*, [#]	+54,3
Самці	2-Етилтіобензімідазолу гідробромід	50	53,10 ± 1,44 [#]	+12,5
Самки			64,80 ± 1,93*	–7,1
Самці	Ліпін	8	49,20 ± 1,60	+4,2
Самки			65,10 ± 1,80*	–6,2

Примітка. * $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між самцями та самками мишей у межах групи; [#] $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою тварин відповідної статі.

Досліджувані препарати відрізнялись за впливом на тривалість життя мишей за ГЗО. Виявилось, що диклофенак натрію та ліпін вірогідно не впливали на цей показник у самців і самок мишей. Водночас монтелукаст і 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (бемітил) виявляли фригопротекторну дію, ефективність якої значно відрізнялась залежно від обраного препарату в самців і самок.

Найменшу фригопротекторну активність виявляє 2-етилтіобензімідазолу гідробромід, причому лише в самців мишей. За умов уведення 2-етилтіобензімідазолу гідроброміду тривалість життя самців була більшою на 12,5 % ($p < 0,05$), а в самок – вірогідно не відрізнялась від показника контрольної групи.

Найвищу фригопротекторну дію за ГЗО зареєстровано у монтелукасту, причому в самок мишей вона була вірогідно вищою, ніж у самців. За введення монтелукасту тривалість життя самців і самок мишей перевищує відповідно на 20,4 і 54,3 % показники контрольної групи.

Відсутність захисної дії диклофенаку за ГЗО на перший погляд є

неочікуваною, оскільки за даними інших досліджень [10] цей НПЗЗ був ефективним за аналогічних умов експерименту. Однак фригопротекторна доза цього препарату була вдвічі вищою за його стандартну протизапальну дозу. У нашій роботі для скринінгу використано середні ефективні дози за основним видом активності для кожного з досліджуваних препаратів, і наступним кроком буде визначення статъ-специфічного характеру органопротекторної активності лікарських засобів з різними механізмами дії за різних дозових режимів.

У попередніх дослідженнях, які були виконані в нашій науковій лабораторії, було встановлено наявність статевих відмінностей переносимості холодової травми інтактними тваринами різної статі [11]. Отримані дані дозволили сформулювати гіпотезу про вирішальну роль статевих гормонів у реалізації специфічної переносимості ГЗО. Для подальшого розвитку та підтвердження даної гіпотези на наступному етапі роботи було проведено оцінку витривалості особин жіночої та чоловічої статі в умовах екстремально низьких температур та зміни

Тривалість життя самців і самок мишей на моделі гострого загального охолодження, хв



Рисунок. Тривалість життя самців і самок мишей на моделі гострого загального охолодження за різного вмісту статевих гормонів в організмі ($M \pm m$, $n = 10$)

Примітка. * $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між показниками самців і самок мишей у межах групи, # $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця порівняно з кастрованими тваринами відповідної статі, * $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця порівняно з тваринами контрольної групи.

її за різного вмісту статевих гормонів. Результати виживання в морозильній камері при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ показали, що самки мишей виявились більш стійкими до дії холоду, ніж самці (рисунок). Так, середній час життя за таких умов експерименту в самців становив $(45,38 \pm 1,48)$ хв, що було на 30,5 % менше порівняно з тваринами протилежної статі ($p < 0,05$).

Встановлені статеві особливості вочевидь є наслідком впливу статевих гормонів, адже тварини, яких узяли в дослід, були статевозрілими. Згодом ГЗО піддавали самців і самок мишей, які попередньо були прооперовані з метою видалення статевих залоз. Через 21 день після операції з приводу гонадектомії в тварин було відтворено ГХТ, як і в попередньому досліді. Час, який було необхідно витримати тварин після операції, був запозичений з літератури щодо експериментів з кастрованими тваринами [8, 9]. Результати цих дослідів продемонстрували, що після проведеної гонадектомії показник тривалості життя мишей змінився: кастрація самців подовжувала витривалість тварин цієї статі до умов холодової травми (показник три-

валості життя статистично вірогідно зріс на 42,1 % порівняно зі статевозрілими самцями ($p < 0,05$), тоді як у оваріектомованих самок – навпаки, зареєстровано зменшення тривалості життя на 17,9 % ($p < 0,05$), і хоча дані показники відрізнялись між тваринами різної статі, ця різниця не сягала статистично вірогідних значень. Отримані результати співставляються з даними літератури [11].

Ще однією дослідною групою тварин були кастровані самці та самки мишей, яким після гонадектомії, починаючи з 21 доби, протягом 14 днів проводили замісну гормонотерапію (ЗГТ) препаратами відповідно до статі, а після її завершення – відтворювали ГЗО. Результати, що наведені на рисунку, демонструють відновлення патерну статевих відмінностей у тварин з переважанням тривалості життя самок за умов впливу екстремального холоду. Так, середня тривалість життя самців статистично зменшилась і становила в середньому $(49,51 \pm 1,61)$ хв, це дещо більше за показник групи контролю (на 9,1 %), тоді як у самок мишей у групі ЗГТ показник виживаності за ГЗО зріс до $(60,15 \pm 2,07)$ хв,

хоча й не сягав рівня контрольних тварин. У цілому, різниця тривалості життя самок і самців становила 17,7 %, а вектор переважання був на користь тварин жіночої статі.

Отже, тип і рівень насиченості організму тварин гонадальними гормонами створюють певний метаболічний фон, на якому реалізуються статеві відмінності стійкості до впливу екстремальних температурних чинників. На нашу думку, у реалізації цих відмінностей вагома роль належить гемодинамічному компоненту [12]. Зокрема, більша стійкість особин жіночої статі до дії холоду зумовлена позитивним впливом оваріальних естрогенів на судинний тонус [13], які реалізуються, головним чином, через негеномні механізми, а саме через вплив на екзонуклеарні естрогенні рецептори й іонні канали [14]. Крім того, естрогени підвищують продукцію вазодилаторних молекул, як, наприклад, гідроген сульфід, і зменшують продукцію вазоконстрикторних дериватів циклооксигенази, а також інших потужних вазоконстрикторів, наприклад, ендотеліну-1 [15]. Статеві відмінності активності про-антиоксидантних ензимів та активності вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів також обумовлені різноспрямованим впливом статевих гормонів на вказані процеси. Зокрема, за

даними літератури, саме естрогенам притаманна антиоксидантна дія, тоді як у особин чоловічої статі інтенсивність оксидативного стресу є більшою [16, 17].

Виявлені закономірності зумовлюють доцільність подальших досліджень у цьому напрямі для вироблення нових терапевтичних стратегій захисту організму від холодової травми та покращання персоніфікації лікування.

Висновки

1. Таким чином, проведене дослідження продемонструвало наявність статевих відмінностей у чутливості організму до дії низьких температур (ГЗО) і захисного впливу лікарських засобів з фригопротекторною активністю. Самки мишей виявились більш витривалими до дії екстремально низьких температур, ніж самці. Найбільшу дію за умов ГЗО виявив монтелукаст, ефект якого в більшому ступені проявлявся в самок мишей.
2. Провідна роль в існуванні виявлених відмінностей належить статевим гормонам, оскільки кастрація самців збільшувала, а самок, навпаки, зменшувала тривалість життя за умов ГЗО. ЗГТ повертала вектор статевих відмінностей практично до рівня некастрованих тварин.

1. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. F. Mauvais-Jarvis, N. Bairey Merz, P. J. Barnes et al. *Lancet (London, England)*. 2020. V. 396 (10250). P. 565–582. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0).
2. Bajaj S., Killgore W. D. S. Sex differences in limbic network and risk-taking propensity in healthy individuals. *Journal of neuroscience research*. 2020. V. 98 (2). P. 371–383. <https://doi.org/10.1002/jnr.24504>.
3. Sex differences in the inflammatory response: pharmacological opportunities for therapeutics for coronary artery disease. A. Shabbir, K. S. Rathod, R. S. Khambata, A. Ahluwalia. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2021. V. 61. P. 333–359. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023229>.
4. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of frequently prescribed drugs: a review of the literature. A. Farkouh, T. Riedl, R. Gottardi et al. *Advances in therapy*. 2020. V. 37 (2). P. 644–655. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01201-3>.
5. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV. ВВР. 2006. № 27. ст. 230.; European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe Eur. Treaty Series. № 123. 11 с.

6. Волощук Н. І. Статеві чинники в формуванні фармакологічної активності та токсичності сучасних нестероїдних протизапальних засобів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора медичних наук: 14.03.05. Київ, 2011. 36 с.
7. Бондарев Є. В. Експериментальне обґрунтування оптимізації профілактики та лікування холодової травми засобами метаболіто-тропної та протизапальної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фармацевтичних наук: 14.03.05. Харків, 2020. 45 с.
8. Особливості поведінкових реакцій самців та самок шурів на тлі гострої холодової травми. І. В. Таран, Н. І. Волощук, М. С. Лозинська та ін. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*. 2023. Т. 15 (33), 1300–1308. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1300-1308](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1300-1308).
9. Sex- and gender-based pharmacological response to drugs. F. Mauvais-Jarvis, H. K. Berthold, I. Campesi et al. *Pharmacological Reviews*. 2021. V. 73 (2). P. 730–762.
10. Капелька І. Г., Штриголь С. Ю. Скринінгове дослідження фригопротекторних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів за гострого загального охолодження. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. V. 13 (5). P. 338–343, 248-254. <https://doi.org/10.33250.13.05.338>.
11. Волощук Н. І., Юхимчук А. В. Статеві особливості виживання тварин за гострої холодової травми та корекції глюкозаміну гідрохлоридом. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17 (4). С. 248–254. <https://doi.org/10.33250/17.04.248>.
12. Vascular mechanisms in the formation of gender differences in the protective effect of glucosamine in experimental cold injury. A. V. Yuhimchuk, N. I. Voloshchuk, S. Yu. Shtrygol' et al. *World of Medicine and Biology*. 2023. V. 4 (86). P. 243–247. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-243-247>.
13. Moreau K. L. Intersection between gonadal function and vascular aging in women. *J. Appl. Physiol.* 2018. V. 125 (6), P. 1881–1887. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00117.2018>.
14. Nongenomic modulation of the large conductance voltage- and Ca²⁺-activated K⁺ channels by estrogen: a novel regulatory mechanism in human detrusor smooth muscle. K. L. Hristov, S. P. Parajuli, A. Provence et al. *Physiol. Rep.* 2017. V. 5 (14). P. e13351. <https://doi.org/10.14814/phy2.13351>.
15. Estrogen-mediated gaseous signaling molecules in cardiovascular disease. J. P. Teoh, X. Li, T. Simoncini et al. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020. V. 31 (10). P. 773–784. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.06.001>.
16. Moreau K. L., Babcock M. C., Hildreth K. L. Sex differences in vascular aging in response to testosterone. *Biol. Sex Differ.* 2020. V. 11 (1). P. 18. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00294-8>.
17. Protective effects of estrogen on cardiovascular disease mediated by oxidative stress. D. Xiang, Y. Liu, S. Zhou et al. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021. V. 2021. P. 5523516. <https://doi.org/10.1155/2021/5523516>.

І. В. Таран, Н. І. Волощук, М. С. Лозинська

Дослідження статевих чинників у фригопротекторній дії лікарських засобів з різних фармакологічних груп

Холодова травма залишається актуальною проблемою для пацієнтів і лікарів різних спеціальностей і здатна вражати людей різного віку, соціального положення та професій. Проблема профілактики та лікування холодової травми набула неабиякої актуальності з моменту оголошення воєнного стану в Україні. Так, військовослужбовці перебувають в умовах низьких температур у високій вологості щонайменше 4–5 місяців у рік, а звернення серед військовослужбовців за кваліфікованою медичною допомогою в рази більше, ніж серед цивільного населення. Як серед когорти цивільних осіб, так і серед військових зустрічаються й жінки, й чоловіки. Однак ступінь як місцевих реакцій, так і загального охолодження буває різним. Статеві особливості є одним з найголовніших факторів, який детермінує особливості поведінки людини, а також специфічні реакції з боку внутрішніх органів. З метою профілактики пошкоджень внутрішніх органів, що можуть виникнути в ранній або пізній періоді після перенесеної холодової травми, призначають засоби з фригопротекторною дією. З метою фригопротекції використовують лікарські засоби з різних фармакологічних груп, однак дані про їхній позитивний вплив є дискусійними в різних літературних джерелах, а такий вагомий фактор як статеві особливості часто не враховують.

Мета дослідження – оцінити в експерименті статеві особливості стійкості до екстремально низьких температур, виживання самців і самок мишей за гострої холодової травми, а також визначити за цих умов здатність лікарських засобів з різними механізмами дії продовжувати тривалість життя тварин обох статей.

Встановлено, що залежно від статі самці та самки мишей по-різному здатні виживати в умовах гострого загального охолодження, статеві особливості вочевидь є наслідком впливу статевих гормонів, адже тварини, яких брали в дослід, були статевозрілими.

Результати визначення тривалості життя тварин після хірургічної кастрації показали, що вектор показника тривалості життя мишей змінився: витривалість самців в умовах холодової травми збільшувалася, тоді як тривалість життя самок, навпаки, зменшувалася.

За виразністю фригопротекторного ефекту досліджувані препарати можна розмістити наступним чином: диклофенак натрію, ліпін, бемітил, монтелукаст.

Таким чином, проведені дослідження продемонструвало наявність статевих відмінностей у чутливості організму особин різної статі до дії низьких температур. Самки мишей виявились більш витривалими за умов експерименту, ніж самці. Провідна роль виявлених особливостей належить статевим гормонам, оскільки гонадектомія збільшувала тривалість життя самців і, навпаки, зменшувала тривалість життя самок за умов гострого загального охолодження.

Ключові слова: статеві чинники, холодова травма, фригопротекторна дія, лікарські засоби

I. V. Taran, N. I. Voloshchuk, M. S. Lozynska

Research of sexual factors in the frigoprotective action of drugs from different pharmacological groups

Cold trauma remains an actual issue for patients and physicians of various specialties and can affect people of different ages, social statuses, and professions. The issue of prevention and treatment of cold trauma has gained significant importance since the declaration of martial law in Ukraine. Military personnel, in particular, are exposed to low temperatures and high humidity for at least 4–5 months a year. The number of military personnel seeking qualified medical care is several times higher than that of the civilian population. Both women and men are found among the civilians and military personnel. However, the severity of both local reactions and general cooling can vary greatly. Sex is one of the most important factors that determines human behavior, as well as specific reactions of internal organs. Agents with frigoprotective action are prescribed to prevent damage of internal organs that may occur in the early or late periods after cold trauma. Drugs from various pharmacological groups are used in order to cold trauma protection. Nevertheless, data on their positive effects in various literature sources are debatable, and such significant factor as sex is often not taken into account.

The aim of the study was to evaluate sex-dependent peculiarities in the tolerance to extremely low temperatures, the characteristics of the survival of the male and female mice against the background of acute cold trauma; to identify the frigoprotective effect of agents from different pharmacological groups.

Sex peculiarities in survival rates were observed in male and female mice during acute whole-body cooling. That is likely attributed to sex hormone influence, as the investigated animals were sexually mature. Gonadectomy induced a shift in the lifespan index vector of mice: castration of males prolonged survival under cold injury, while ovariectomized females exhibited a decrease in lifespan.

Based on the pronounced frigoprotective effect, the investigated drugs can be ranked as follows: Diclofenac sodium, Lipin, Bemetil, Montelukast.

In conclusion, this study demonstrates the existence of sex-dependent difference in the organism's sensitivity to low temperatures (whole-body cooling, WBC). Female mice exhibited greater resilience under these experimental conditions in contrast to males. Sex hormones play the leading role in the observed sex difference as gonadectomy in males increased lifespan under WBC, while in female mice decreased it.

Key words: sexual factors, cold trauma, frigoprotective action, drugs

Надійшла: 16 травня 2024 р.

Прийнята до друку: 25 червня 2024 р.

Контактна особа: Волощук Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 432 55 39 10. Електронна пошта: voloshchuknatali@gmail.com