



«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»  
«EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY»  
*Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal*

Експериментальна медицина / Experimental medicine  
ЕСРВ 2023, 4(98):21–27.

УДК: 616-001.18:612.135:159.923:599.323.4

## Статевий диморфізм змін мікроциркуляції шкіри шурів на тлі гострої холодової травми

*Н. І. ВОЛОЩУК, А. В. ЮХИМЧУК*

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

*E-mail: voloshchuknatali@gmail.com*

**Резюме.** Статеві чинники відіграють важливу роль у профілактиці, розповсюдженні та особливостях перебігу різних патологічних станів, серед яких важливе місце займає холодова травма. Роль статі в патогенезі її залишається маловивченою.

**Мета:** оцінити стать-специфічні зміни мікроциркуляції органів-мішеней на тлі екстремально низьких температур за експериментальної гострої холодової травми у шурів.

**Матеріали та методи.** Досліди виконані на самцях і самках статевозрілих та кастрованих шурів лінії Вістар. Гостру холодову травму (ГХТ) моделювали 2-годинним перебуванням тварин при  $-18^{\circ}\text{C}$ . Визначали коефіцієнти мікроциркуляції (у. о.) шкіри задніх кінцівок, вушних раковин і хвоста тварин за допомогою електрофізіологічного обладнання Віорас (США) неінвазивним шляхом з використанням поверхневого датчика. Порівнювали зміни показників до та через 30 хвилин після дії холодового чинника. Статистичну обробку результатів проводили стандартними дескрипційними методами.

**Результати.** 2-годинне перебування тварин під впливом екстремально низьких температур викликає значне падіння кровопостачання у шурів обох статей. Ступінь змін має чіткий статевий диморфізм з переважанням патологічних процесів у тварин чоловічої статі. У самців коефіцієнти мікроциркуляції кінцівок і вушних раковин зменшилися на 72,2, та 55,3 %, а хвоста – на 35,1 %, порівняно з таким показником до дії холодового чинника ( $p < 0,05$ ), натомість у самок шурів зміни аналогічних показників становили 66,5 та 44,3 % (кінцівки та вушні раковини), а перфузія хвоста – на 18,6 % ( $p < 0,05$ ). ГХТ у кастрованих самок шурів викликала більш масштабні порушення гемоперфузії порівняно з особинами чоловічої статі: показник мікроциркуляції хвоста, задніх кінцівок і вушної раковини у самців шурів на тлі ГХТ знижувався на 25,4, 66,4 та 40,7 %, відповідно ( $p < 0,05$ ), натомість у тварин протилежної статі – на 32,5, 78,8 та 47,4 %, відповідно ( $p < 0,05$ ).

**Висновок.** У статевозрілих самок шурів без змін гормонального статусу виявлено більшу стійкість до порушень мікроциркуляції за експериментальної гострої холодової травми. Причиною цих відмінностей є вплив статевих гормонів, оскільки кастрація самців підвищує стійкість судинної системи тварин до дії холодового чинника, тоді як оварієктомія самок, навпаки, посилює ступінь мікроциркуляторних уражень найбільш вразливих органів до дії екстремально низьких температур.

**Ключові слова:** гостра холодова травма, статеві чинники, шурі, судини, шкіра, мікроциркуляція, статеві гормони, естрадіол, тестостерон.

## GENDER DIMORPHISM OF CHANGES IN THE SKIN MICROCIRCULATION OF RATS ON THE BACKGROUND OF ACUTE COLD TRAUMA

N. I. VOLOSHCHUK, A. V. YUHIMCHUK

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine*

*E-mail: voloshchuknatali@gmail.com*

**Abstract.** Gender factors play an important role in the prevention, prevalence and specifics of the course of various pathological conditions, among which cold injury occupies an important place. The role of gender in its pathogenesis remains poorly understood.

**The aim.** To assess sex-specific changes in the microcirculation of target organs exposed to extremely low temperatures during experimental acute cold trauma (ACT) in rats.

**Materials and methods.** Experiments were performed on male and female sexually mature and castrated Wistar rats. Acute cold trauma (ACT) was modeled by keeping the animals at  $-180^{\circ}\text{C}$  for 2 hours. The microcirculation coefficients of the skin of the hind limbs, auricles, and tail of animals were determined using Biopas electrophysiological equipment (USA) non-invasively using a surface sensor. We compared the changes before and 30 minutes after the action of the cold factor. Statistical processing of the results was carried out using standard descriptive methods.

**The results.** A 2-hour stay of animals under the influence of extremely low temperatures causes a significant drop in blood supply in animals of both sexes. The degree of changes has a clear sexual dimorphism with a predominance of pathological processes in male animals. In males, the coefficient of microcirculation of the lower limbs and auricles decreased by 72.2 and 55.3 %, and in the tail by 35.1 %, compared to this indicator before the effect of the cold factor ( $p < 0.05$ ), on the other hand, in female rats changes in similar indicators were 66.5 and 44.3 % (lower limbs and auricles), and tail perfusion by 18.6 % ( $p < 0.05$ ). ACT in castrated female rats caused more extensive hemoperfusion disorders compared to males: the microcirculation index of the tail, hind limbs, and auricle in male rats on the background of ACT decreased by 25.4, 66.4, and 40.7 %, respectively ( $p < 0.05$ ), whereas in animals of the opposite sex – by 32.5, 78.8 and 47.4 %, respectively.

**Conclusion** In sexually mature female rats without changes in hormonal status, a greater resistance to microcirculation disorders during experimental acute cold injury was found. The reason for these differences is the effect of sex hormones, since castration of males increases the resistance of the vascular system of animals to the action of a cold factor, while ovariectomy of females – on the contrary, increases the degree of microcirculatory lesions of the most vulnerable organs to the action of extremely low temperatures.

**Key words:** acute cold injury, gender factors, rats, blood vessels, skin, microcirculation, sex hormones, estradiol, testosterone.

Статеві чинники відіграють важливу роль у профілактиці, розповсюдженні та особливостях перебігу різних патологічних станів. Існує «негласний» розподіл деяких захворювань на більш жіночі чи чоловічі. Наприклад, більшою мірою «жіночими» вважаються захворювання щитовидної залози, холецистит, жовчнокам'яна хвороба, схильність до закрепів, гіпертонія, інсуліти, депресії, цистит, остеохондроз, остеопороз тощо [1]. Переважно «чоловічими» вважають виразкову хворобу шлунка, гепатит, панкреатит, подагру, інфаркт міокарда. Усі ці захворювання зустрічаються у пацієнтів обох статей, але відсоток захворюваності все-таки буде мати гендерну тенденцію [1].

Холодова травма є однією з серйозних проблем хірургії та травматології [2]. Ураження низькими температурами можливе в будь-яких кліматичних зонах і в мирний час становить близько 10 % від загальної кількості хірургічних випадків, а під час військових конфліктів частота холодкових травм збільшується до 25 % [3, 4]. Природа холодової травми поліетіологічна, що ускладнює надання повноцінної лікарської допомоги [2, 5]. Температурні параметри зовнішнього середовища, що здатні викликати обмороження, достатньо широкі і залежать від багатьох факторів, які часто діють одночасно і посилюють охолодження тканин [4]. Це підвищена вологість повітря, сильний вітер, незручне тісне взуття, одяга, яка не відповідає температурним вимогам. До факторів, які впливають на інтенсивність та прогноз холодової травми, можна також віднести вік, стать, загальний стан організму, супутню патологію постраждалого тощо [3, 6].

Однак варто зазначити, що питання статевго чинника у розвитку холодової травми наразі залишається маловивченим. Існуючі поодинокі дані часто носять контраверсійний характер, що значною мірою ускладнює підходи до адекватної профілактики та лікування гострої холодової травми (ГХТ) [7, 8].

**Мета роботи:** оцінити стать-специфічні зміни мікроциркуляції органів-мішеней, які потерпають від впливу екстремально низьких температур (вушна раковина, кінцівки та хвіст) за експериментальної ГХТ у щурів.

**Матеріали та методи.** В експерименті використано 104 білих статевозрілих (3 місяці) щурів лінії Вістар обох статей середньою масою тіла не менше 160 г. Робота виконана в рамках планової НДР Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова: «Пошук та вивчення біологічно активних речовин серед природних сполук та продуктів хімічного синтезу» (номер держреєстрації – № 0118U001903 (2018–2022)).

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримані методичні рекомендації «Державного фармакологічного центру МОЗ України» та ін. чинні нормативні документи з доклінічного вивчення потенційних лікарських засобів. Дотримання етичних норм засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова (протокол № 10 від 02.12.2022).

Лабораторних тварин утримували у віварії ВНМУ ім. М. І. Пирогова на стандартизованому нутритивному балансі з доволним забезпеченням кип'яченою охолодженою водою за температури навколишнього середовища 21–25°C, відносній вологості повітря 54–59 % та циклічній зміні штучного освітлення кожні пів доби. Вибірка та рандомізація і розподіл щурів у дослідні групи здійснювались за методом мінімізації відхилень за масою тіла натще. У дослідження самок щурів брали в фазі проеструсу, яку визначали за допомогою вагінальних мазків. Відповідно до мети, експериментальні тварини були поділені таким чином: 1 група – самці та самки щурів без змін гормонального статусу, яким було відтворено ГХТ (контроль); 2 група – самці та самки щурів, яким ГХТ відтворювали після експериментального моделювання зміни рівня статевих гормонів, яке виконували за допомогою оваріектомії / тастектомії тварин під кетаміновим наркозом (10 мг/кг) хірургічним методом згідно з загальноприйнятими методиками. Дослідження проводили через 21 день після операції. Вміст естрадіолу та тестостерону в гепариновій плазмі крові тварин визначали імуноферментним методом стандартними наборами DRG Estradiol ELISA фірми DRG (USA) та DSLACTIVE Testosterone фірми DSL (USA) згідно з інструкціями фірм-виробників.

Моделювання ГХТ проводили відповідно до методичних рекомендацій [9]. Самців та самок щурів розміщували в пластикових прозорих боксах розміром 10x15x20 см, які не обмежують доступ до повітря, рухливість тварин, і витримували в морозильній камері при -18°C протягом 2 годин.

Функціональні гемодинамічні показники (коефіцієнт мікроциркуляції, у. о.) вимірювали за допомогою електрофізіологічного обладнання Віорас (США) з використанням додаткового модуля для вимірювання швидкості кровотоку LDF-100С неінвазивним шляхом за допомогою поверхневого датчика. Визначали вихідні значення показника мікроциркуляції вушних раковин, тильної поверхні задніх кінцівок та проксимальної третини хвоста тварин, а також зміни показників через 30 хвилин після відтворення ГХТ.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили стандартними методами із застосуванням програми «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний номер – № 305147890). Отримані результати представляли у вигляді  $M \pm m$ . Для перевірки нормальності розподілу користувались критерієм Шапіро-Уїлка. Оцінку достовірності різниці середніх показників проводили з використанням t-критерію Стюдента (за нормального розподілу) та U-критерію Манна-Уїтні (якщо розподіл відхиляється від нормального). Статистично вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** Отримані результати показали існування відмінностей показників перфузії тканин досліджуваних органів у контрольних статевозрілих тварин. Найменшу різницю досліджуваного показника зареєстровано щодо хвоста, де мікроциркуляція у самок незначно відрізнялась від самців (на 7,73 %,  $p > 0,05$ ). Водночас кровопостачання задніх кінцівок і вушної раковини у самок статистично перевершувало рівні самців (на 15,0 та 69,8 %, відповідно,  $p < 0,05$ ) (табл. 1–3).

Таблиця 1

**Зміни мікроциркуляції хвоста (у. о.) у самців та самок щурів після гострої холодової травми ( $M \pm m$ ,  $n = 7$ )**

Групи тварин	До холодової травми	Після холодової травми
Статевозрілі (контроль)		
Самці	338,6 ± 6,48	219,8 ± 4,21& -35,1 %
Самки	312,4 ± 3,69	254,3 ± 7,87*
Кастровані тварини (оваріектомія, орхідектомія)		
Самці	353,9 ± 5,67	264,1 ± 7,31 <sup>#</sup> &
Самки	309,2 ± 4,32*	208,7 ± 3,39 <sup>#</sup> &

**Примітки:** 1) \* – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) між самцями та самками; 2) <sup>#</sup> – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) стосовно статевозрілих тварин відповідної статі; 3) & – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) стосовно тварин відповідної статі до гострої холодової травми.

Таблиця 2

**Зміни мікроциркуляції задніх кінцівок (у. о.) у самців та самок щурів після гострої холодової травми ( $M \pm m$ ,  $n = 7$ )**

Групи тварин	До холодової травми	Після холодової травми
Статевозрілі (контроль)		
Самці	579,9 ± 13,1	126,36 ± 7,31&
Самки	667,1 ± 7,19*	223,4 ± 6,46* <sup>#</sup> &
Кастровані тварини (оваріектомія, орхідектомія)		
Самці	621,2 ± 6,68 <sup>#</sup>	208,9 ± 3,80 <sup>#</sup> &
Самки	621,7 ± 2,85 <sup>#</sup>	131,8 ± 3,55* <sup>#</sup> &

**Примітки:** 1) \* – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) між самцями та самками; 2) <sup>#</sup> – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) стосовно статевозрілих тварин відповідної статі; 3) & – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) стосовно тварин відповідної статі до гострої холодової травми.

Таблиця 3

**Зміни мікроциркуляції вушної раковини (у. о.) у самців та самок щурів після гострої холодової травми (M±m, n = 7)**

Групи тварин	До холодової травми	Після холодової травми
Статевозрілі (контроль)		
Самці	378,7 ± 14,3	169,3 ± 2,80
Самки	643,2 ± 18,4*	358,1 ± 26,7
Кастровані тварини (оваріектомія, орхідектомія)		
Самці	358,7 ± 7,40	212,8 ± 4,69 <sup>#</sup> &
Самки	577,7 ± 26,8 <sup>#</sup>	303,7 ± 9,16 <sup>#</sup> &

**Примітки:** 1) \* – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) між самцями та самками); 2) <sup>#</sup> – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) стосовно статевозрілих тварин відповідної статі; 3) & – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) стосовно тварин відповідної статі до гострої холодової травми.

2-годинне перебування тварин під впливом екстремально низьких температур викликає значне падіння кровопостачання органів, що досліджували, у тварин обох статей, очевидно, за рахунок судинних змін, які викликає холододовий чинник. Виразність змін носить чіткий статевий диморфізм з переважанням патологічних процесів у тварин чоловічої статі. Найбільше постраждали кінцівки тварин, дещо менше – вушні раковини та хвіст. Так, у самців коефіцієнти мікроциркуляції кінцівок і вушних раковин зменшились в 72,2, та 55,3 %, а хвоста – на 35,1 %, порівняно з таким показником до дії холодового чинника ( $p < 0,05$ ), натомість у самок щурів зміни аналогічних показників становили 66,5 та 44,3 % (кінцівки та вушні раковини), а перфузії хвоста змінилась найменше – лише на 18,6 % ( $p < 0,05$ ).

Зменшення перфузії крові в частинах тіла, що виступають, є результатом нормальної фізіологічної реакції теплокровних організмів у відповідь на дію холодового чинника: для підтримки температури ядра в екстремально низьких умовах організму потрібно зменшити периферичну перфузію та «пожертвувати» периферією, щоб забезпечити виживання організму [10]. Більш значне потерпання кінцівок, на нашу думку, може бути зумовлено безпосереднім контактом з холодною поверхнею пластикового боксу, тоді як вуха тварини не торкались поверхні. Щодо хвоста, то ми вважаємо, що його кровопостачання забезпечується кровоносними судинами дещо більшого калібру, ніж вуха та навіть кінцівки, а особливості його анатомо-гістологічної будови зумовлюють менший ступінь виразності судинних реакцій у ранньому періоді холодової травми, однак надалі, як свідчать наші спостереження та дані інших дослідників, саме хвіст потерпає найбільше у відновному періоді цієї патології [11].

Отримані нами дані показали, що у виступаючих частинах тіла самок щурів патологічні ураження мікроциркуляторного русла були значно меншими, ніж у самців. Ці результати цілком співставні з іншими дослідженнями, які стосуються статевих відмінностей виживаності тварин та біохімічних змін в організмі тварин різної статі за ГХТ [12, 13].

Виникає цілком логічне запитання щодо причини виявлених статевих відмінностей у відповіді організму на гостре загальне охолодження. На наше переконання, предикторами виявленого диморфізму є різновекторний вплив гонадальних гормонів. Для підтвердження цієї гіпотези наступну серію дослідів ми провели на тваринах після хірургічної кастрації (оваріектомії та орхідектомії) у самок і самців, відповідно. Оцінка вмісту статевих гормонів у цих тварин засвідчила, що через 21 добу після операції рівень естрогену в самок знижувався в 9,25 раза ( $0,435 \pm 0,032$  нмоль/л до  $0,047 \pm 0,004$  нмоль/л), тоді як у самців вміст тестостерону в периферичній крові – у 18,5 раза ( $48,8 \pm 0,65$  нмоль/л до  $2,64 \pm 0,10$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Ці зміни асоціювались зі зміною патерну мікроциркуляторних порушень за ГХТ. Більш «вразливою» статтю стали самки тварин, тоді як у самців



виразність цих змін суттєво зменшилась (див. табл. 1–3). Насамперед, можна зазначити, що, порівняно з тваринами без змін гормонального статусу, вихідні показники перфузії крові хвоста, кінцівок і вушних раковин у самок щурів виявили тенденцію до зниження, тоді як у самців – навпаки, незначно покращились, хоча ці зміни і не сягали статистично вірогідних значень.

Моделювання ГХТ у кастрованих самок щурів викликало більш масштабні порушення гемоперфузії порівняно з особинами чоловічої статі. Так, показники мікроциркуляції хвоста, задніх кінцівок і вушної раковини у самців щурів на тлі ГХТ знижувалися на 25,4, 66,4 та 40,7 %, відповідно ( $p < 0,05$ ), натомість у тварин протилежної статі – на 32,5, 78,8 та 47,4 %, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Тобто, наші результати підтвердили, що генетично детермінований рівень статевих гормонів формує відповідне «тло», на якому організм самок виявляється більш стійким щодо впливу різних екстремальних чинників, зокрема і температурних. Саме естрогенам та прогестерону притаманна позитивна вазотропна дія [14, 15]. Рецептори естрогену, прогестерону були ідентифіковані в кровоносних судинах людини та інших ссавців і локалізовані в плазмалемі, цитозолі та ядерних компартментах різних судинних клітин, включаючи ендотелій і клітини гладкої мускулатури. Взаємодія статевих гормонів з цитозольними / ядерними рецепторами викликає довгострокові геномні ефекти, які можуть стимулювати ріст ендотеліальних клітин, пригнічуючи проліферацію гладкої мускулатури. Активація рецепторів статевих гормонів плазмалеми може викликати гострі негеномні відповіді, які можуть стимулювати ендотелій-залежні механізми релаксації судин, пов'язані з нітроген монооксид-цГМФ, простагліцин-цАМФ та гіперполяризацією міоцитів. Додаткові ендотелій-незалежні ефекти статевих гормонів можуть включати інгібування сигнальних механізмів скорочення гладкої мускулатури судин, таких як внутрішньоклітинна концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  і протеїнкінази С. Індукована статевими гормонами стимуляція ендотелій-залежних механізмів судинної релаксації та інгібування механізмів скорочення гладкої мускулатури судин може сприяти статевим відмінностям у судинному тонусі та може представляти потенційні позитивні судинні ефекти замісної гормональної терапії під час природного та хірургічно спричиненого дефіциту гонадальних гормонів [16].

При обмороженні вплив холоду може призвести до неадекватного кровопостачання через реактивні судинні зміни, внаслідок чого рефлекторно виникають артеріальні та венозні звуження. Ба більше, обмороження може призвести до пошкодження ендотелію, тромбоемболії та гіперпродукції прозапальних молекул і медіаторів – простагландинів та вільних радикалів, внаслідок чого відбувається суттєве зниження кровопостачання. На цих патобіохімічних змінах в організмі за ГХТ досить чітко спостерігаються ефекти естрогенів – протизапальний, антиоксидантний, антиапоптогенний тощо. Натомість андрогенам притаманна дуальна роль щодо тонусу судин, з превалюванням ендотеліального синтезу вазоконстрикторних молекул та вільних радикалів кисню [17].

**Висновок.** У статевозрілих самок щурів без змін гормонального статусу виявлено більшу стійкість до порушень мікроциркуляції за експериментальної гострої холодової травми. Причиною цих відмінностей є вплив статевих гормонів, оскільки кастрація самців підвищує стійкість судинної системи тварин до дії холодового чинника, тоді як оваріектомія самок, навпаки, посилює ступінь мікроциркуляторних уражень найбільш вразливих органів до дії екстремально низьких температур.

#### ПОСИЛАННЯ

1. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, ... Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020; 396(10250):565-582. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0.

2. Kuht JA, Woods D, Hollis S. Case series of non-freezing cold injury: epidemiology and risk factors. *J R Army Med Corps*. 2019;165(6):400-404.
3. Rasmussen JM, Cogbill TH, Borgert AJ, Frankki SM, Kallies KJ, Roberts JC, ... Waller CJ. Epidemiology, Management, and Outcomes of Accidental Hypothermia: A Multicenter Study of Regional Care. *Am Surg*. 2020; Dec 29. 3134820984869.
4. Tipton M, Eglin C. Non-freezing cold injury: A little-known big problem. *Exp physiol* 2023 Mar;108(3):329-330. doi.org/10.1113/EP091139.
5. Bennett BL, Holcomb JB. Battlefield Trauma-Induced Hypothermia: Transitioning the Preferred Method of Casualty Rewarming. *Wilderness Environ Med*. 2017 Jun;28(2S):S82-S89.
6. Paal P, Pasquier M, Darocha T, Lechner R, Kosinski S, Wallner B, ... Brugger H. Accidental Hypothermia: 2021 Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(1).
7. Endorf FW, Nygaard RM. High Cost and Resource Utilization of Frostbite Readmissions in the United States. *J Burn Care Res*. 2021;42(5):857-864. doi.org/10.1093/jbcr/irab076.
8. Nygaard RM, Endorf FW. Frostbite vs Burns: Increased Cost of Care and Use of Hospital Resources *J Burn Care Res*. 2018;39(5):676-679.
9. Bondariev YeV, Shtryhol SIu, Drohovor SM, Shchokina KH. Kholodova travma: doklinichne vyvchennia likarskykh preparativ z fryhoprotektoornymy vlastyvostiamy. *Metodychni rekomendatsii MOZ Ukrainy, m. Kharkiv. Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet*. 2018; 35 s. [in Ukrainian].
10. Bender D, Tweer S, Werdin F, Rothenberger J, Daigeler A, Held M. The acute impact of local cooling versus local heating on human skin microcirculation using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *Burns*. 2020; Bd. 46, H. 1, S. 104-109. doi.org/10.1016/j.burns.2019.03.009.
11. Bondariev YV, Shtryhol SY, Drohovor SM, Larianovska YB. Effect of glucosamine and acetylsalicylic acid preparations on the skin histostructure after acute cold trauma. *Zaporozhye medical journal [Internet]*. 2018Jul.13 [cited 2024Jan.8];(4). doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135381 Available from: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/135381>.
12. Волощук HI, Юхимчук АВ. Статеві особливості виживання тварин за гострої холодової травми та корекції глюкозаміну гідрохлоридом. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 2023. Т.17. № 4. С. 248–254.
13. Yuhimchuk AV, Voloshchuk NI, Shtrygol' SYu, Nefodov OO, Piliponova VV, Oliinyk YuM, Tepla AM, Nefodova OO. Vascular mechanisms in the formation of gender differences in the protective effect of glucosamine in experimental cold injury. *World of Medicine and Biology*. 2023; 4(86), 243-247. doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-243-247.
14. Hristov KL, Parajuli SP, Provence A, Rovner ES, Petkov GV. Nongenomic modulation of the large conductance voltage- and Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels by estrogen: A novel regulatory mechanism in human detrusor smooth muscle. *Physiol Rep*. 2017;5(14):e13351. doi.org/10.14814/phys2.13351.
15. Moreau KL. Intersection between gonadal function and vascular aging in women. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Dec 1;125(6):1881-1887. doi.org/10.1152/japplphysiol.00117.2018.
16. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Gender-related differences in migraine. *Neurol Sci*. 2020;41(Suppl 2):429-436. doi.org/10.1007/s10072-020-04643-8.
17. Lucas-Herald AK, Touyz RM. Androgens and Androgen Receptors as Determinants of Vascular Sex Differences Across the Lifespan. *Can J Cardiol*. 2022;38(12):1854-1864. doi.org/10.1016/j.cjca.2022.09.018.