

НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХОЛОДОВИХ ТРАВМ

Капелька І. Г., Штриголь С. Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармакології та фармакотерапії

kig1997@gmail.com

Вступ. Організм людини постійно піддається негативному впливу факторів довкілля. Серед таких факторів особливу небезпеку являє холод. Вплив низької температури призводить до розвитку тяжких патологій – обмороження та гіпотермії. Незважаючи на загальну обізнаність населення щодо небезпечності подібних уражень, у зимовий період в Україні щорічно реєструють понад тисячу випадків холодкових травм (ХТ). Актуальною ця проблема є й для розвинених країн світу. Зокрема, у США від переохолодження щорічно гине в середньому 1 300 осіб. Серед чинників, що підвищують ймовірність виникнення ХТ, виділяють: алкогольне та наркотичне сп'яніння, психічні захворювання, куріння, дегідратація, діабет, атеросклероз та інші порушення кровообігу. До груп ризику належать спортсмени, діти та люди похилого віку, безхатченки, військовослужбовці.

Особливо поширеними є ХТ в умовах бойових дій, що значно знижує обороноздатність країни. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, смертність від помірної та тяжкої гіпотермії сягає 40%, а відмороження кінцівок 3 та 4 ступеня ймовірніше закінчуються некрозом та ампутацією. Це свідчить про необхідність вдосконалення методів профілактики та лікування ХТ. Патогенез холодкових уражень складний та охоплює усі системи організму. Особливу роль відіграють продукти метаболізму арахідонової кислоти – простагландини та лейкотрієни. Ці сполуки обумовлюють розвиток як місцевих реакцій при відмороженнях, так і системну відповідь організму на переохолодження. Дія простагландину $F_{2\alpha}$, тромбоксану A_2 та лейкотрієну B_4 спрямована на зменшення тепловтрат шляхом звуження судин, централізації кровообігу та пригнічення газообміну в легенях. Однак надлишкова активність вказаних речовин призводить до розвитку ішемії, збільшення проникності судин та виходу плазми в оточуючі тканини, що значно погіршує стан організму в умовах холодкового ураження. У відповідь на зазначені явища збільшується утворення простагландину, функціонального антагоністу простагландину $F_{2\alpha}$ та тромбоксану A_2 , що призводить до розширення периферичних судин та збільшує тепловтрати. Враховуючи особливості патогенезу ХТ, можна припустити, що інгібітори каскаду арахідонової кислоти можуть мати позитивний вплив на їх перебіг.

Методи дослідження. На базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації було проведено низку досліджень на мишах для визначення можливості використання

інгібіторів каскаду арахідонової кислоти різного механізму дії для профілактики та лікування ХТ. Використовували лідери попереднього скринінгу [Капелька, Штриголь, 2019; Капелька зі співавт., 2020]: неселективний інгібітор ЦОГ – диклофенак натрію, високоселективний інгібітор ЦОГ – еторикоксиб, подвійний інгібітор ЦОГ-2/5-ЛОГ – дарбуфелону мезилат, а також інгібітор CysLT1-рецепторів цистениїлових лейкотрієнів – монтелукаст.

Дотримано норми та принципи, затверджені Гельсінською декларацією щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директивою Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються з науковою метою (2010 р.). Гостру ХТ моделювали шляхом гострого загального охолодження (повітряна гіпотермія при -18°C). Особливості протизапальної активності диклофенаку натрію за умов помірної повітряної гіпотермії (3-годинна експозиція при $+10^{\circ}\text{C}$) вивчали на моделі карагенінового набряку.

Результати дослідження. Інгібітори каскаду арахідонової кислоти демонструють виразні фригопротекторні властивості. Монтелукаст, еторикоксиб, диклофенак натрію та особливо дарбуфелону мезилат збільшували час життя тварин за умов гострого загального охолодження при -18°C на 29-65%. Протизапальна дія диклофенаку натрію на моделі карагенінового набряку за умов гіпотермії зникає, однак спостерігається зменшення тяжкості гіпотермії, що підтверджує наявність фригопротекторних властивостей.

Висновки. Використання нестероїдних протизапальних та антилейкотрієнових препаратів може значно зменшити частоту та тяжкість холодових травм. Виразність фригопротекторної активності подвійного інгібітору ЦОГ-2/5-ЛОГ дарбуфелону мезилату свідчить про важливу роль як простагландинової, так і лейкотрієнової ланки каскаду арахідонової кислоти в патогенезі ХТ. Водночас значне зменшення протизапальної дії диклофенаку натрію за умов гіпотермії при збереженні фригопротекторної активності вказує на певну дисоціацію фармакологічних властивостей та необхідність диференціації ролі окремих ізоформ простагландинів у компенсаторних реакціях організму на дію холоду.

Поглибленого вивчення потребують тонкі механізми патогенезу ХТ. Визначення особливостей метаболізму арахідонової кислоти, зокрема інтенсивність утворення різних ізоформ простагландинів та лейкотрієнів на різних стадіях розвитку холодового ураження, дозволить оптимізувати підходи до профілактики та лікування цієї патології.