

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТЕРМОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАПСУЛ
«ГЛЮЦИНКОВІТ»»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм20(4,10д)-01
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ірина БОЛОТНА

Керівник: завідувач кафедри фармакології
та клінічної фармації, д.мед.н., професор
Сергій ШТРИГОЛЬ

Рецензент: професор ЗВО кафедри клінічної фармакології
ІПКСФ НФаУ, д.фарм.н., професор Оксана МІЩЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційну роботу присвячено експериментальному дослідженню термопротекторних властивостей капсул «Глюцинковіт» на моделі гострої теплової травми у щурів. Встановлено, що профілактичне введення вмісту капсул у дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом знижує приріст ректальної температури щурів до 6,5 % порівняно з 10,5 % у контрольній групі ($p < 0,05$), а також сприяє швидшому відновленню температури тіла та нормалізації функціонального стану центральної нервової системи в тесті «Відкрите поле». Робота містить вступ, 4 розділи, 2 таблиці, 42 сторінки та 67 посилань на літературні джерела.

Ключові слова: «Глюцинковіт», теплова травма, термопротектор, глюкозаміну гідрохлорид, експеримент.

ANNOTATION

The qualification work is dedicated to the experimental study of the thermoprotective properties of "Glyutsinkovit" capsules in a model of acute heat injury in rats. It was established that prophylactic administration of the capsule contents at a dose of 50 mg/kg of glucosamine hydrochloride reduces the rectal temperature increase in rats to 6.5 % compared to 10.5 % in the control group ($p < 0.05$), while also promoting faster recovery of body temperature and normalization of the central nervous system function in the "Open Field" test. The work includes an introduction, 4 chapters, 2 tables, 42 pages, and 67 contains references to literary sources.

Key words: "Glyutsinkovit", heat injury, thermoprotector, glucosamine hydrochloride, experiment.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ГОСТРА ТЕПЛОВА ТРАВМА ПОШИРЕНІСТЬ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ВДОСКОНАЛЕННЯ (огляд літератури)	7
1.1. Теплова травма як вагома медико-соціальна проблема	7
1.2. Огляд сучасних засобів із термопротекторною дією	10
1.3. Фармакологічна характеристика глюкозаміну гідрохлориду	13
1.4. Капсули «Глюцинковіт»: склад та теоретичне обґрунтування їх застосування для профілактики та лікування теплових уражень	21
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ... Ошибка! Закладка не определена.	
2.1. Експериментальні тварини	26
2.2. Метод оцінки термопротекторної активності на щурах	27
2.3. Дослідження функціонального стану центральної нервової системи в тесті відкритого поля	28
2.4. Досліджуваний засіб.....	28
2.5. Методи статистичного аналізу	29
РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ «ГЛЮЦИНКОВІТУ» НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ	30
3.1. Вплив «Глюцинковіту» на температуру тілі щурів за гострої теплової травми	30
3.2. Функціональний стан центральної нервової системи тварин у ранньому відновному періоді гострої теплової травми	31
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	36
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	43
ДОДАТКИ	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Пг — простагландини

НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби

ТТ — теплова травма

ЦОГ — циклооксигеназа

HSP — білки теплового шоку

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасних умовах глобального потепління та зростання частоти теплових хвиль проблема гострої теплової травми (ТТ) набуває дедалі більшої медико-соціальної значущості. Вплив екстремальних температур становить серйозну загрозу для здоров'я населення, особливо для вразливих груп — осіб похилого віку та фізичної праці, спортсменів та військовослужбовців, що зазнають значних термічних навантажень у бойових умовах. За даними Всесвітньої метеорологічної організації, теплові удари та пов'язані з ними ускладнення щорічно призводять до тисяч смертей і значних економічних збитків через зниження працездатності та зростання витрат на охорону здоров'я [1–6]. В Україні проблема ТТ загострюється в літній період, коли частота звернень до медичних закладів у зв'язку з тепловими ураженнями зростає на 30–40 %, а серед військовослужбовців у спекотні місяці реєструється збільшення випадків теплового виснаження на 50% [7–8].

Сучасні підходи до фармакологічної корекції ТТ залишаються недостатньо ефективними. Існуючі термопротекторні засоби, такі як нестероїдні протизапальні препарати чи антиоксиданти, мають обмежений спектр дії та можуть супроводжуватися побічними ефектами. У цьому контексті розробка нових безпечних і комплексних термопротекторів є актуальним завданням фармацевтичної науки [16–18]. Одним із перспективних напрямів є дослідження багатокомпонентних засобів, які поєднують протизапальну, антиоксидантну та адаптогенну дію. Капсули «Глюцинковіт», що містять глюкозаміну гідрохлорид, аскорбінову кислоту, рутин, рибофлавін і цинку піколінат, продемонстрували фригопротекторну активність у попередніх дослідженнях. Потенціал «Глюцинковіту» як термопротекторного засобу потребує експериментального підтвердження, що й зумовило вибір теми даної роботи [31].

Мета дослідження. Оцінити термопротекторні властивості капсул «Глюцинковіт» на моделі гострої ТТ у щурів.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі **завдання**:

1. Дослідити вплив «Глюцинковіту» на динаміку температури тіла щурів під час теплової експозиції та у відновному періоді.
2. Оцінити вплив препарату на функціональний стан центральної нервової системи щурів у тесті «Відкрите поле» після гострої ТТ.
3. Проаналізувати та узагальнити отримані результати, визначивши можливі механізми термопротекторної дії «Глюцинковіту».

Об'єкт дослідження. Фармакологічна корекція гострої ТТ.

Предмет дослідження. Термопротекторні властивості капсул «Глюцинковіт».

Методи дослідження. Фармакологічні (модель гострої ТТ у щурів), поведінкові (тест «Відкрите поле»), статистичні (непараметричний аналіз за критеріями Манна-Вітні та Вілкоксона).

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження обґрунтовують доцільність використання «Глюцинковіту» для профілактики та корекції теплових уражень, що може бути застосовано у медичній практиці для захисту вразливих груп населення, зокрема військовослужбовців і працівників, що зазнають теплового стресу.

Наукова новизна. Вперше експериментально доведено термопротекторну ефективність «Глюцинковіту» на моделі гострої ТТ у щурів, що виявляється у зниженні ступеня гіпертермії, прискоренні відновлення та нормалізації функцій центральної нервової системи.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи представлено у вигляді статті: Болотна І.В., Гуторка М.О., Кирилов Д.К., Давидов Е.М., Штриголь С.Ю. ТЕРМОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КАПСУЛ «ГЛЮЦИНКОВІТ» В ЕКСПЕРИМЕНТІ. Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Структура та обсяг роботи. Робота складається зі вступу, 4 розділів, висновків, списку літературних джерел і додатків. Загальний обсяг становить 42 сторінки, включає 2 таблиці та 67 посилань на літературні джерела.

РОЗДІЛ 1

ГОСТРА ТЕПЛОВА ТРАВМА: ПОШИРЕНІСТЬ, ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ВДОСКОНАЛЕННЯ

(огляд літератури)

1.1. Теплова травма як вагома медико-соціальна проблема

Теплова травма (ТТ) — комплекс патологічних станів, що виникають внаслідок впливу високої температури тіла та порушень терморегуляції організму.

Гостра ТТ включають теплові судоми, теплове виснаження та тепловий удар, найнебезпечніша форма яких може призвести поліорганної недостатності та смерті [1]. Високі температури довкілля можуть призвести до порушення терморегуляції організму, що викликає гіпертермію, вазодилатацію та дегідратацію. Ці процеси можуть сприяти розвитку гіповолемії, зниженню перфузії органів та активації запальних механізмів. Такі зміни в свою чергу можуть призвести до гіповолемічного шоку, що характеризується зменшення об'єму циркулюючої крові та порушенням кровопостачання органів та тканин [2]. Окрім фізичних наслідків, ТТ може спричинити вагомі психологічні та соціальні проблеми. Особи, що постраждали від ТТ часто стикаються з довгостроковими ускладненнями, такими як когнітивні порушення, депресія та посттравматичний розлад. Це особливо актуально у випадках важкої ТТ, що потребує тривалої реабілітації та медичного втручання. ТТ може знижувати працездатність і ускладнювати повернення до нормального соціального та професійного життя. Такі наслідки створюють додаткове навантаження на систему охорони здоров'я та соціальні служби [3].

Глобальне потепління має значний негативний вплив на здоров'я населення, зокрема через збільшення частоти та інтенсивності теплових хвиль. Екстремальні температури становлять серйозну загрозу здоров'ю,

спричиняючи теплові удари, зневоднення та загострення серцево-судинних і респіраторних захворювань. За даними Всесвітньої метеорологічної організації (ВМО), з 1970 по 2019 рік у Європі було зареєстровано понад 148 000 смертей через екстремальні температури, що становить 93 % усіх зареєстрованих смертей, спричинених погодними та кліматичними явищами [4].

Екстремальне підвищення температури навколишнього середовища лягає важким тягарем на систему охорони здоров'я, що призводить до збільшення кількості госпіталізації та витрат на лікування. Особливо вразливими є певні групи людей: особи з хронічними захворюваннями, працівники, що виконують фізичну роботу на відкритому повітрі, а також військовослужбовці. Наприклад, за даними Центру контролю та профілактики захворювань США в період з 2004 по 2018 рік у Сполучених Штатах було зареєстровано 10 527 летальних випадків, спричинених тепловими ураженнями, що в середньому становить 702 смерті на рік [5]. Окрім медичних наслідків, спека завдає значних економічних збитків, особливо через зниження продуктивності праці. Передусім це стосується галузей, що передбачають високу фізику активність при високих температурах, таких як будівництво, сільське господарство та промисловість. За оцінками експертів, хвиля спеки у США призведе до 235 000 звернень у відділення невідкладної допомоги, що зумовлює супутні витрати на охорону здоров'я, які перевищують 1 мільярд доларів за один літній сезон [6].

Проблема ТТ в Україні стає дедалі актуальнішою, особливо в літній період. Підвищення температури та часті теплові хвилі сприяють збільшенню кількості ускладнень, пов'язаних з ТТ. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України, кількість людей, які звертаються з приводу ТТ в періоди екстремальної спеки зростає на 30–40 % [7].

Серед військовослужбовців також спостерігається значне збільшення частоти ТТ, особливо в бойових умовах. Тривале перебування на відкритих територіях без належного доступу до води та охолодження, а також високі

фізичні навантаження створюють критичне терморегуляційне навантаження, що підвищує ризик гострої ТТ. За даними військово-медичних служб, у літні місяці кількість випадків теплового виснаження серед військовослужбовців зростає на 50 % [8].

Ризик розвитку ТТ значною мірою визначається комплексом фізичних, соціально-економічних та екологічних факторів. Серед них ключову роль відіграють похилий вік, супутні захворювання (зокрема серцево-судинні та респіраторні), зловживання алкоголем, низький рівень доходу та відсутність доступу до охолоджених приміщень [9]. Нестабільні соціально-економічні умови, зокрема низький рівень доходу та відсутність постійного житла, значно збільшують ризик розвитку ТТ через обмежений доступ до охолоджених приміщень та медичних послуг [10].

Зловживання алкоголем є одним із важливим факторів, що сприяють розвитку ТТ. Алкоголь чинить діуретичний ефект, викликаючи дегідратацію, а також пригнічує центральну нервову систему, що може знижувати здатність до адекватного сприйняття навколишнього середовища і своєчасного вжиття заходів щодо запобігання перегріванню [11]. Літні особи та пацієнти з хронічними захворюваннями мають знижений рівень терморегуляторної адаптації, що додатково підвищує ризик ТТ [1]. Неприятливі метеорологічні умови, включаючи високу температуру, вологість та відсутність вітру, посилюють теплове навантаження на організм, сприяючи його перегріванню [12]. Особливо небезпечним є недостатній рівень термозахисту та використання важкого, багатошарового одягу, що характерно для військовослужбовців і працівників певних галузей промисловості. Дослідження показують, що навіть за помірних температур, але високої вологості та низької швидкості вітру, можливий розвиток ТТ через порушення механізмів тепловіддачі [13]. Рациональне використання одягу та дотримання правил поведінки в умовах підвищених температур можуть суттєво знизити ризик розвитку теплових уражень [14]. Отже, аналіз наукових джерел підтверджує високу медичну та соціальну значущість

проблеми ТТ, що вимагає подальшого вдосконалення заходів з її профілактики та лікування.

1.2. Огляд сучасних засобів із термопротекторною дією

ТТ — це небезпечний для життя стан, що виникає внаслідок надмірного підвищення температури тіла та порушення терморегуляції. Ефективне лікування ТТ вимагає застосування сучасних засобів із термопротекторною дією, спрямованих на захист організму від теплового стресу та мінімізацію пошкоджень, спричинених гіпертермією [9].

Для профілактики та лікування гострої ТТ застосовують термопротектори. Це нова, недостатньо вивчена збірна група лікарських засобів. До неї належать, зокрема, відсутні в Україні актопротектори бемітил та бромантан. Доказів ефективності зазначених термопротекторів недостатньо. Але не піддається сумніву користь засобів для симптоматичного лікування фебрильних судом та порушень водно-сольового балансу за ТТ [15–16]. Завдяки високій актуальності ТТ та недостатнього арсеналу ефективних засобів для її профілактики та лікування термопротекторна концепція потребує розвитку.

Важливим напрямом у фармакологічній корекції ТТ є використання антиоксидантів, які зменшують оксидативний стрес. Під час теплового стресу в організмі підвищується рівень вільних радикалів, що призводить до оксидативного пошкодження клітинних структур. Антиоксиданти нейтралізують вільні радикали, зменшуючи оксидативний стрес. Зокрема, токоферол, аскорбінова кислота та глутатіон, продемонстрували ефективність у зниженні пошкоджень, спричинених гіпертермією. Дослідження показали, що введення антиоксидантів може підвищити рівень виживання та зменшити ступінь температурного ураження тканин [17]. Але специфічний терапевтичний ефект антиоксидантів за ТТ не доведено.

Запальна реакція є одним із первинних патофізіологічних процесів при ТТ, тому використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) має

першочергове значення в її лікуванні. Гіпертермія часто супроводжується запальною реакцією, що погіршує стан пацієнта. НПЗЗ, такі як ібупрофен та ацетилсаліцилова кислота, можуть зменшити запалення та полегшувати симптоми гострої ТТ. Однак їх застосування повинно бути обережним через можливі побічні ефекти, особливо з боку шлунково-кишкового тракту [18].

Продукти запального циклооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти — простагландини (Пг). Вони, зокрема ПгЕ₂, відіграють значну роль у механізмах терморегуляції людини та тварин, зокрема гризунів [19]. У преоптичній центрі терморегуляції (а саме в передній частині гіпоталамуса) ПгЕ₂ є кінцевим медіатором гарячки. ПгЕ₂ синтезується під впливом простагландин Н₂-синтази або циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), а цей ензим специфічно індукують пропіретичні чинники. Достеменно невідомо місце утворення

Синтезується ПгЕ₂ в гіпоталамусі чи потрапляє туди із джерел поза головним мозком, остаточно невідомо. Але панує думка, що конститутивна ізоформа ензиму ЦОГ-1 не має значення у підвищенні температури [20].

У скринінговому дослідженні [21] шістьох інгібіторів ЦОГ із різною селективністю (парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб та еторикоксиб) на моделі гострої ТТ у щурів виявлено потужну термопротекторну дію двох засобів: високоселективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу та неселективного інгібітора ЦОГ анальгетика-антипіретика парацетамолу. Ці результати не підтверджують дані про термопротекторні властивості ацетилсаліцилової кислоти [18]. Саме ці два засоби найефективніше зменшували ступінь гіпертермії тварин порівняно з ефектом інших зазначених НПЗП. До того ж целекоксиб та меншою мірою парацетамол поліпшували фізичну витривалість та показники функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС) [22]. Але питання щодо механізмів термопротекторної дії залишається відкритим.

Також виявлено термопротекторний ефект глюкозаміну гідрохлориду [21]. Цей засіб на моделі гострої ТТ значно зменшував ступінь гіпертермії,

особливо в самців щурів, які виявилися більш термочутливими порівняно із самками.

Адаптогени відіграють важливу роль у підвищенні стійкості організму до стресів, у тому числі до гіпертермії. Це речовини, які підвищують неспецифічну резистентність організму до стресових факторів, у тому числі до теплового стресу. Екстракти таких рослин, як родіола рожева (*Rhodiola rosea* L.), женьшень (*Panax ginseng* C. A. Mey) та елеутерокок (види роду *Eleutherococcus*), мають властивості, що сприяють адаптації, які можуть покращувати терморегуляцію та підвищувати толерантність до високих температур. Дослідження на тваринах показали, що застосування адаптогенів зменшує тепловий стрес і покращує виживання [23].

Інгібітори білків теплового шоку (HSP) є ще одним перспективним напрямком фармакологічної корекції ТТ. Білки теплового шоку (HSP) відіграють важливу роль у захисті клітин від пошкоджень, спричинених гіпертермією. HSP діють як молекулярні шаперони, сприяючи відновленню пошкоджених білків, запобігаючи агрегації та підтримуючи цілісність клітин. Індуктори синтезу HSP підвищують рівень цих білків і забезпечують цитопroteкцію під час теплового стресу. Крім того, модулювання експресії HSP може мати нейропротекторний ефект, зменшуючи рівень пошкодження нейронів під впливом гіпертермії. Клінічні дослідження показали, що підвищення рівня HSP асоціюється з поліпшенням клінічного стану пацієнтів з ТТ та зменшенням запальних реакцій в організмі [24].

Осмоліти також відіграють важливу роль у захисті клітин від пошкодження внаслідок теплового стресу. Такі сполуки, як таурин і бетаїн, допомагають підтримувати об'єм і функціонування клітин у стресових умовах, таких як високі температури. Вони стабілізують білки та клітинні мембрани і запобігають їх пошкодженню. Осмоліти також сприяють підтримці іонного балансу, що має вирішальне значення при гіпертермії, коли функція клітинних мембран порушується. Крім того, таурин має протизапальні властивості і може запобігати апоптозу клітин під впливом

високих температур. Дослідження також показали, що осмоліти зменшують пошкодження клітин, покращують виживання під час теплового стресу і прискорюють відновлення після теплового удару. Дослідження на тваринних моделях підтвердили, що осмоліти знижують рівень маркерів запалення та підтримують функцію клітин в умовах екстремального теплового впливу [25].

Незважаючи на існування численних продуктів з термозахисними властивостями, пошук нових ефективних засобів триває. Сучасні дослідження спрямовані на розробку комплексних фармакологічних засобів, які поєднують антиоксидантну, протизапальну та адаптогенну дію, оскільки доведено, що такі комбінації більш ефективно захищають організм. Від теплового стресу [26]. Крім того, значна увага приділяється вивченню генетичних факторів, що визначають схильність людини до гіпертермії [27].

Удосконалення індукторів білків теплового шоку (HSP) є ще одним перспективним напрямком, оскільки HSP відіграють важливу роль у захисті клітин від гіпертермічного стресу. Нові фармакологічні агенти, що сприяють індукції HSP без значних побічних ефектів, можуть значно поліпшити терапевтичні результати [28].

Фармакологічна корекція ТТ залишається важливим науковим завданням, оскільки традиційні підходи не завжди забезпечують необхідний рівень ефективності. Визначення нових терапевтичних мішеней та розробка інноваційних термопротекторних засобів є пріоритетними, які допоможуть запобігти та покращити лікування станів, спричинених впливом високих температур.

1.3. Фармакологічна характеристика глюкозаміну гідрохлориду

Глюкозамін уперше виявив 1876 року німецький хімік Георг Ледерер. Він вилучив цю сполуку з хітину — головної складової панцирів ракоподібних. Подальші дослідження 1939 року засвідчили його значущість для хрящової тканини, а також роль у біосинтезі глікозаміногліканів. Гідрохлоридна форма глюкозаміну була розроблена для поліпшення його

розчинності та біодоступності, що зробило її практичною для застосування у фармакології [29].

Глюкозаміну гідрохлорид належить до класу аміномоносахаридів, який природньо синтезується в організмі людини та є важливим структурним компонентом протеогліканів суглобового хряща, синовіальної рідини та інших сполучних тканин [30]. Глюкозаміну гідрохлорид — перспективна біологічно активна речовина, що демонструє широкий спектр впливу на організм завдяки своїм численним ефектам. Його дія базується на комплексному фармакологічному впливі, що включає як механізми регенерації тканин, так і регулювання запальних процесів [31].

Ця речовина є модифікованою формою природного глюкозаміну, отриманою шляхом додавання молекули хлористоводневої кислоти, що значно підвищує стабільність сполуки та її біодоступність за перорального застосування [32]. Молекулярна структура глюкозаміну гідрохлориду ($C_6H_{13}NO_5 \cdot HCl$) характеризується наявністю аміногрупи, що заміщує гідроксильну групу в другому положенні D-глюкози, та приєднаною молекулою хлористоводневої кислоти [33].

Функція глюкозаміну визначається його структурними особливостями — наявністю аміногрупи в другому положенні глюкопіранозного кільця, що забезпечує його унікальні біохімічні властивості та визначає високу спорідненість до рецепторів хондроцитів. Молекулярна маса глюкозаміну гідрохлориду складає 215,56 г/моль, що дозволяє йому легко долати біологічні бар'єри та досягати тканин-мішеней після перорального прийому. За фізичними властивостями глюкозаміну гідрохлорид являє собою дрібнокристалічний порошок білого або майже білого кольору з характерним слабим запахом, добре розчинний у воді, практично нерозчинний у спирті етиловому 96 % та інших органічних розчинниках, що має враховуватися при розробці лікарських форм [34].

З точки зору фармакокінетики глюкозаміну гідрохлорид демонструє досить високі показники абсорбції за перорального прийому з

біодоступністю приблизно 26–44 % [35]. Після потрапляння у шлунково-кишковий тракт відбувається активне всмоктування препарату в тонкому кишечнику з подальшим його надходженням у системний кровообіг. Дослідження метаболізму глюкозаміну показали, що значна частина абсорбованої рідини спрямовується до печінки, де включається в процеси глікозилювання протеїнів та глікозаміно гліканів [36]. Приблизно 74 % прийнятої дози глюкозаміну накопичується в печінці, зазнаючи там часткового метаболізму, в той час як близько 10 % препарату безпосередньо потрапляє до суглобового хряща, де використовується як субстрат для синтезу протеогліканів та гіалуронової кислоти. Середній період напіввиведення глюкозаміну гідрохлориду становить приблизно 68 годин, а виведення метаболітів переважно здійснюється нирками [37].

Особливий інтерес представляють результати порівняльних фармакокінетичних досліджень різних солей глюкозаміну – гідрохлориду та сульфату. За даними бельгійських вчених [38], глюкозаміну гідрохлорид характеризується дещо вищою біодоступністю порівняно з глюкозаміну сульфатом (92 % проти 87 %), що може бути пов'язано з його кращою розчинністю у воді та більш вираженою ліпофільністю. Відмінності у фармакокінетиці можуть обумовлювати певні розбіжності в терапевтичній ефективності різних форм глюкозаміну, що підтверджується результатами клінічних досліджень. Метаболізм глюкозаміну гідрохлориду в організмі включає декілька шляхів. Значна частина речовини піддається дезамінуванню в печінці з утворенням фруктозо-6-фосфату, який в подальшому включається в енергетичний обмін. Частина глюкозаміну використовується для синтезу глікозаміногліканів та глікопротеїнів, насамперед у тканинах опорно-рухового апарату. Невикористаний глюкозамін екскретується нирками у незміненому вигляді або у формі метаболітів.

Механізм фармакологічної дії глюкозаміну гідрохлориду є багатоаспектним та реалізується на декількох рівнях [39]. Насамперед, препарат виступає в ролі прекурсора для синтезу глікозамінів та

протеогліканів, що забезпечують пружність, гнучкість та репаративні властивості хрящової тканини [40]. Окрім того, експериментальні дослідження підтверджують протизапальну активність глюкозаміну гідрохлориду, яка реалізується завдяки інгібуванню ядерного фактора NF- κ B, що знижує синтез протизапальних цитокінів, як-от інтерлейкін-1 β (IL-1 β) та фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) [41]. Цей ефект підтверджено *in vitro*: дослідження на культурах хондроцитів засвідчили, що глюкозамін зменшує експресію IL-1 β на 40–60 % в порівнянні з контролем. Таким чином, протизапальна активність глюкозаміну гідрохлориду реалізується через механізми, відмінні від класичних нестероїдних протизапальних засобів, не викликаючи подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Важливим доповненням до розуміння протизапальної дії глюкозаміну стало дослідження яке показало, що глюкозамін інгібує активацію інфламасом — мультипротеїнових комплексів, відповідальних за активацію каспази-1 та подальшу продукцію інтерлейкіну-1 β [42].

Одним із найвідоміших ефектів глюкозаміну гідрохлориду є хондропротекторна дія. Глюкозаміну гідрохлорид сприяє синтезу глікозаміногліканів, що є основними компонентами хрящового матриксу, забезпечуючи її еластичність та здатність витримувати механічні навантаження. Він також стимулює утворення протеогліканів та колагену — білків, що формують основу хрящової тканини. Ймовірний механізм цього ефекту пов'язаний з активацією трансформаційного фактора росту β (TGF- β), який відіграє ключову роль у процесах регенерації тканин [43]. Особливо важливим аспектом метаболізму глюкозаміну гідрохлориду виступає його роль у підтримці гомеостазу суглобового хряща, що підтверджується численними дослідженнями останніх десятиліть. Слід зазначити, що глюкозамін також забезпечує утворення гексозамінів, які, в свою чергу, беруть участь у формуванні полісахаридних ланцюгів, хондроїтинсульфатів, кератансульфатів та інших структурних елементів хрящової тканини, що визначають їх механічні властивості.

Крім протизапального впливу, глюкозамін гідрохлорид сприяє стабілізації клітинних мембран і активує синтез глікозаміногліканів, особливо гіалуронової кислоти, яка забезпечує гідратацію тканин [44]. Ці властивості можуть сприяти нейтралізації вільних радикалів, що утворюються за ТТ. Зменшення рівня активних форм кисню допомагає захищати клітини від оксидативного стресу, запобігаючи пошкодженню, викликаному запальними процесами або механічним впливом. Група німецьких дослідників виявила, що глюкозамін здатен підвищувати активність антиоксидатних ферментів, зокрема супероксиддисмутази та каталази, в хондрацитах, піддаваних оксидативному стресу [45]. Такі антиоксидатні властивості формують окремий напрямок фармакологічних досліджень, орієнтованих на розуміння та покращення його дії щодо захисту суглобових та клітинних тканин.

Також протизапальний ефект глюкозаміну гідрохлориду значною мірою пов'язаний з його доведеним позитивним впливом на перебіг гострої холодової травми. В Національному фармацевтичному університеті (С.Ю. Штриголь, Є.В. Бондарев) вперше виявлено потужні фригопротекторні властивості цього аміноцукору. Ці матеріали стали основою докторської дисертації [46]. У цьому дослідженні встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид та дієтична добавка «Глюкозамін-С БХФЗ». Найбільш ефективним виявився глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг (фригопротекторна активність становила 76,4 %). Цей аміноцукор не поступався як фригопротектор ацетилсаліциловій кислоті в дозі 50 мг/кг (активність 73,5 %), але не чинив притаманних цьому відомому НПЗЗ побічних ефектів. Показано, що глюкозаміну сульфат, на відміну від глюкозаміну гідрохлориду, не має фригопротекторних властивостей. Доведено позитивний вплив глюкозаміну гідрохлориду та «Глюкозаміну-С БХФЗ» на стан ЦНС тварин після гострої холодової травми, зменшення ступеня гіпотермії, нормалізацію функціонального стану нирок та серцево-судинної системи, поліпшення гістоструктури стану наднирників і шкіри. Виявлено, що глюкозаміну гідрохлориду поліпшує гемореологічні

властивості, чинить виразну протизапальну, антиагрегантну дію. Вперше встановлено протиалкогольний ефект глюкозаміну гідрохлориду, що важливо з огляду на те, що більшість випадків холодових травми трапляється в стані алкогольного сп'яніння. Виявлено механізми фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду. До них належать нормалізація вмісту N-ацетилглюкозаміну в печінці, нирках та сироватці крові (цей показник може бути надійним маркером ефективності лікування) та позитивний вплив на вуглеводний обмін. «Глюкозамін-С БХФЗ» та особливо глюкозаміну гідрохлориду виявляють стреспротекторні властивості, сприяють нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу за гострої холодової травми. Доведено, що в механізмах фригопротекторного ефекту глюкозаміну гідрохлориду беруть участь М-холінореактивні та α_1 -адренореактивні системи. Показано, що ацетилсаліцилова кислота потупається глюкозаміну гідрохлориду за якістю фригопротекторної дії. Виявлено позитивний вплив дієтичної добавки «Глюкозамін-С БХФЗ» на стійкість до холоду в курсантів під час зимових польових навчань. Зокрема, достовірно знижувався ризик виникнення гострих респіраторних захворювань, поліпшувалася адаптація організму до холоду, підвищувалася концентрація уваги та розумова працездатність. Також глюкозаміну гідрохлорид значно поліпшує стан шкіри за локальної холодових травми (відмороження) [47]. Але перспективи застосування глюкозаміну гідрохлориду як термопротектора, зокрема за лікування ТТ, є новим та перспективним напрямом, що потребує подальших досліджень.

Також показано, що за гострої холодової травми статистично значуще зростає інтенсивність зовнішнього та внутрішньосудинного коагуляційного гемостазу, а також спонтанної та АДФ-стимульованої агрегації тромбоцитів, особливо в тварин чоловічої статі. Кастрація тварин супроводжується змінами гемореологічного статусу залежно від статі (у самців ступінь змін вірогідно менше порівняно із самками). Глюкозаміну гідрохлорид протидіє порушенням згортальної системи крові, особливо в самців: протромбіновий

час у самців зменшується на 50,3%, тоді як у самок — на 29,6% щодо показників за гострої холодової травми без корекції. Активованій частковий тромбопластиновий час, тромбіновий час та вміст протеїну С у самців підвищувались на 24,2%, 24,8%, 15,8% відповідно, тоді як у самок — лише на 14,4%, 14,5% та 11,9 % порівняно з показниками нелікованих тварин. Поряд з цим глюкозаміну гідрохлорид нормалізував показники агрегації тромбоцитів у тварин обох статей однаковою мірою [48].

Останнім часом поглиблено уявлення про фригопротекторні властивості глюкозаміну гідрохлориду, зокрема виявлено статеві відмінності його реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за гострої холодової травми [49]. Зокрема, показано, що тривалість життя самок мишей за експериментальної гострої холодової травми на третину ільше, ніж у самців. У кастрованих самців цей показник збільшується на 27,5%, а в кастрованих самок мишей зменшується на 10,5% порівняно зі статевозрілими тваринами. Глюкозаміну гідрохлорид (50 мг/кг) подовжує тривалість життя за цих умов у тварин обох статей, проте його захисна дія виразніша в самців (збільшення часу виживаності 38,6% проти 9,78% у самок) [50]. При цьому глюкозаміну гідрохлорид достовірно поліпшує кровопостачання та скоротливу здатність хвостових артерій щурів обох статей, особливо самців: інтенсивність мікроциркуляції у задніх кінцівках, вушних раковинах та хвості самців порівняно з нелікованими тваринами збільшується відповідно на 60,4, 40,1 та 30,9%, тоді як у самок — на 36,2, 6,50% та 20,7% ($p < 0,05$). При цьому ступінь ацетилхолін-індукованого розслаблення фрагментів хвостових артерій самців коливається в межах 12,8–78,0% проти 10,9–73,2% у нелікованих тварин, тоді як у самок — в діапазоні 17,1–86,4% проти 15,2–83,3% у нелікованих тварин. Середньоефективна концентрація ацетилхоліну підвищується відповідно на 16,6 та 28,2% ($p < 0,05$) у самок та самців щурів. [51,52].

За гострої холодової травми виникає низку судинних порушень з розвитком ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та запалення

(особливо в тварин чоловічої статі). Глюкозаміну гідрохлорид з виявляє антиоксидантну, ендотеліопротекторну та протизапальну активності з переважанням в самців. Порушення гістструктури шкіри хвоста у самців та самок щурів (значні дистрофічні зміни в епідермісі, дермі та нервових волокнах, порушення мікрогемоциркуляції ішемічного характеру, еритро- та лейкостаз, мікротромбози, периваскулярний набряк, ознаки ендотеліальної дисфункції) виразніші в самців тварин. Глюкозаміну гідрохлорид зменшує ці зміни гістоструктури шкіри тварин обох статей [53].

Сучасні дослідження розширюють уявлення про спектр фармакологічної активності глюкозаміну гідрохлориду. Здатність глюкозаміну модулювати активність протеїнкінази C та зменшувати експресію трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) обумовлює його антифіброзну дію на нирковий інтерстицій. Група французьких дослідників виявила кардіопротекторні властивості глюкозаміну в експериментальних моделях ішемії-реперфузії міокарда, пов'язані з його здатністю підвищувати рівень О-глікозилювання білків кардіоміоцитів, що посилює їх стійкість до оксидативного стресу [54]. Вказані плейотропні ефекти глюкозаміну гідрохлориду відкривають перспективи розширення показань до його клінічного застосування.

Глюкозаміну гідрохлорид зазвичай добре переноситься навіть за тривалого застосування. Небажані ефекти (нудота, діарея чи дискомфорт в шлунково-кишковому тракті), трапляються рідше ніж у 5% випадків, та, як правило, пов'язані із вживанням завищених доз препарату (понад 1500 мг на день). Ці реакції переважно незначні та зникають після зменшення дози або припинення прийому. Через це препарат вважається безпечним для більшості пацієнтів. Є кілька важливих застережень щодо використання глюкозаміну. Людям з алергією на морепродукти рекомендується використовувати синтетичні замінники препарату, адже деякі засоби на основі глюкозаміну можуть вироблятися з хітину, що міститься у панцирах ракоподібних. Глюкозамін також може впливати на фармакодинаміку інших

препаратів. Зокрема, він може посилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин, внаслідок конкурентної взаємодії з білками плазми. Це може збільшити ймовірність кровотечі, тому пацієнти, що приймають антикоагулянти, повинні ретельно контролювати параметри згортання крові під час терапії глюкозаміном. Крім того, глюкозамін може зменшити потребу в нестероїдних протизапальних засобах (НПЗЗ), таких як ібупрофен, завдяки своїй протизапальній дії [37].

Останні дослідження доводять, що глюкозаміну гідрохлорид має не лише фригопротекторні, а й термопротекторні властивості, зменшуючи ступінь гіпертермії у щурів за гострох ТТ. Показово, що й за цих умов глюкозаміну гідрохлорид, як і за холодової травми, чинить виразніший захисний вплив на самців, ніж на самок [21].

Окрім того, глюкозамін впливає на склад гліколіпідів у клітинних оболонках, збільшуючи їх гідрофобність. Це дозволяє зміцнити оболонки і зробити їх більш стійкими до температурних та хімічних ушкоджень, що особливо важливо в умовах стресу або патологічних станів. Здатність глюкозаміну змінювати клітинне мікросередовище демонструє його потенціал для використання у фармакотерапії, спрямованій на захист клітин від зовнішніх впливів [55].

Отже, глюкозаміну гідрохлорид — це давно відомий, але далеко не вичерпно досліджений багатообіцяючий засіб для лікування не лише суглобів (остеоартрит тощо), а й патологій центральної нервової системи, а також температурних уражень — холодової травми та ТТ. Це дає підставу вважати, що капсули «Глюцинковіт», основним компонентом якого є глюкозаміну гідрохлорид, можуть бути ефективним засобом профілактики та лікування гострої ТТ, що потребує перевірки в експерименті.

1.4. Капсули «Глюцинковіт»: склад та теоретичне обґрунтування їх застосування для профілактики та лікування теплових уражень

Капсули «Глюцинковіт» — це багатоскладовий засіб з великим переліком фармакологічних ефектів, розроблений для підтримки здоров'я суглобів та захисту організму від впливу стресових факторів, зокрема холодних та теплових уражень. До складу «Глюцинковіту» входять глюкозаміну гідрохлорид, аскорбінова кислота, рутин, рибофлавін та цинку піколінат. Звичайна доза складає одну капсулу на добу разом з їжею, але при необхідності лікар може її скоригувати в залежності від стану пацієнта [56].

Фригопротекторну активність капсул «Глюцинковіт» доведено в експерименті [57]. Можливу участь основного компоненту цього засобу глюкозаміну гідрохлориду обговорено вище.

Аскорбінова кислота є потужним антиоксидантом, що виконує важливу функцію у захисті клітинних структур від ушкоджень, спричинених окисдавативним стресом [58]. Вона знешкоджує активні форми кисню, які виникають у клітинах під дією різних стресових чинників, знижуючи ймовірність пошкодження ліпідів та білків. Умови термічних ушкоджень супроводжується посиленням процесів оксидативного стресу, що може призводити до дестабілізації клітинних мембран. За таких обставин аскорбінова кислота допомагає зміцнювати мембрани через свою здатність стабілізувати структуру ліпідів та знижувати їхню чутливість до пероксидного окиснення. Вона також підтримує нормальне функціонування білків теплового шоку (HSP), що відіграють ключову роль у захисті клітинних білків від теплової денатурації, сприяючи їх відновленню після пошкодження [59].

Рутин, або вітамін Р, належить до числа найпоширеніших флавоноїдів, які широко застосовуються в медицині через їх різнобічні фармакологічні якості. Має чітко виражену протизапальну та антиоксидантну дію, завдяки чому відіграє ключову роль у захисті клітин та тканин від ушкоджень, викликаних оксидативним стресом [60]. Механізм його дії спрямований на укріплення стінок капілярів, зменшення їх ламкості та проникності. Тому рутин є ефективним у профілактиці й лікуванні набряків, що виникають

внаслідок венозної недостатності, запальних процесів [61]. Можна припустити, що ця властивість має значення також за ТТ. Також рутин відіграє важливу роль у посиленні антиоксидантної системи організму. Він стимулює функціонування ферментів, зокрема глутатіонпероксидази, що сприяє зниженню рівня активних форм кисню та запобігає оксидативному пошкодженню клітин. Це робить його суттєвим компонентом для підтримки клітинного гомеостазу в умовах стресу [57]. Цей флавоноїд захищає судинний ендотелій від ушкоджень, що є важливим для підтримки нормальної мікроциркуляції при теплових ураженнях.

Рибофлавін, відомий також як вітамін B₂, є важливим елементом багатьох біохімічних процесів в організмі. Він бере участь у метаболічних перетвореннях, забезпечуючи клітини енергією, необхідною для відновлення та регенерації тканин після пошкоджень [62]. Однією з його ключових функцій є роль кофактора для багатьох ферментів, які беруть участь в окисно-відновних реакціях, зокрема ферментів дихального ланцюга мітохондрій, що забезпечує ефективне вироблення енергії у формі АТФ. Рибофлавін також відіграє важливу роль у підтриманні антиоксидантного захисту організму, активуючи ферменти, відповідальні за нейтралізацію вільних радикалів, зокрема супероксиддисмутазу та глутатіонредуктазу. Це дозволяє зменшити клітинні пошкодження, викликані оксидативним стресом, і підтримувати цілісність клітин. До того ж рибофлавін сприяє підтримці клітинної термостійкості завдяки стабілізації білкових молекул, що захищає клітини від негативного впливу ТТ [63].

Цинк (у складі капсул «Глюцинковіт» він міститься у формі цинку піколінату) є незамінним мікроелементом, що відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах. Цинк потрібен для функціонування понад 300 ферментів, що беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів та нуклеїнових кислот [64]. Він підтримує імунітет, активізуючи діяльність Т-лімфоцитів, що забезпечують противірусний та протизапальний захист. Крім того, цинк сприяє відновленню пошкоджених тканин, активуючи процеси

клітинної поліферації, що є ключовими для регенеративних процесів. Особливу увагу варто звернути на роль цинку в пристосуванні організму до теплового стресу. Він активує утворення білків теплового шоку (HSP), що оберігають клітини від ушкоджень, спричинених підвищенням температури, та забезпечують стійкість білкових структур. Білки HSP допомагають уникнути денатурації клітинних білків та сприяють їхньому коректрону згортанню, що є важливим для запобігання загибелі клітин під впливом тепла. Ця функція цинку надзвичайно важлива для підтримання життєдіяльності клітин в екстремальних умовах. До того ж, цинк відіграє ключову роль у боротьбі з оксидативним стресом. Він активує антиоксидатні ферменти, як-от супероксиддисмутаза (SOD), що нейтралізують вільні радикали та зменшують рівень реактивних форм кисню. Це мінімізує ушкодження клітинних мембран і органел, викликаних вільнорадикальними процесами. Піколінова кислота у складі цинку піколілату виконує важливу функцію у поліпшенні всмоктування та біодоступності цинку в організмі. Завдяки здатності утворювати стабільні комплекси з іонами цинку, він легше транспортується крізь клітинні мембрани та ефективно засвоюється. Це збільшує його терапевтичну ефективність, роблячи цинку піколат одним із найефективніших джерел цинку для профілактичного та лікувального застосування [65].

Отже, теоретичне підґрунтя використання капсул «Глюцинковіт» для запобігання та лікування теплових уражень спирається на синергічну взаємодію складових. Глюкозаміну гідрохлорид чинить протизапальний ефект, захищає клітинні мембрани та мікроциркуляцію. Аскорбінова кислота та рутин знешкоджують оксидативний стрес, рибофлавін посилює енергообмін, а цинк активує білки теплового шоку. У сукупності ці складники сприяють зменшенню ушкоджень, спричинених ТТ, та покращують адаптивні здібності організму.

Висновки до розділу 1

1. ТТ є серйозною медико-соціальною проблемою. Вона здатна викликати значні фізичні та психологічні наслідки. Проблема особливо гостра в умовах глобального потепління та серед військовослужбовців.
2. Фармакологічна корекція ТТ потребує комплексного підходу.
3. Перспективні напрямки в розробці нових термопротекторних засобів. До них належать індуктори білків теплового шоку, а також вивчення генетичних факторів.
4. Глюкозаміну гідрохлорид як політропна біологічно активна речовина має потенціал як термопротекторний засіб.
5. Профілактика ТТ є ключовим аспектом. Важливо враховувати фізичні, соціально економічні та екологічні фактори ризику, а також проводити освітні заходи щодо правильної поведінки в умовах високих температур.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні тварини

Дослідження здійснено в лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету із дотриманням біоетичних норм, що регламентуються Директивою Європейського Союзу 2010/63/EU та положеннями Європейської конвенції 1986 року щодо захисту тварин у наукових дослідженнях.

В експерименті використано 25 білих рандомбредних щурів самців масою 231–317 г., що забезпечувало однорідність вибірки за критерієм маси тіла. Діапазон маси було підібрано для мінімізації індивідуальних відмінностей у реакції на термічні стреси [21].

Тварин утримували по 3 особини в стандартних клітках, обладнання яких створювало комфортні умови для їх перебування. Щури мали постійний вільний доступ до їжі та води, що забезпечувало підтримку належного рівня гідратації та харчування впродовж усього періоду дослідження. Температура повітря у віварії підтримувалася на рівні +21–22 °C, вологість становила 65 %, що створювало сприятливі умови, запобігаючи як надмірній сухості, так і зайвій вологості. Цикл світло-темрява був налаштований на стандартне співвідношення 12 годин світла і 12 годин темряви, що максимально наближене до природнього режиму.

Щури були випадковим чином розділені на три групи. До першої (контрольної) групи увійшло 9 тварин, яких не піддавали температурному впливу, що дало можливість зберегти їхній фізіологічний стан без зовнішніх втручань. Другу групу (контрольної патології) склали 9 тварин, які зазнали впливу високих температур без премедикації, що дозволяло оцінити реакцію організму на тепловий стрес. До третьої групи увійшли 7 тварин, яким вводили вміст капсул «Глюцинковіт» згідно з протоколом дослідження його термопротекторних властивостей.

Для оцінки впливу гострої ТТ на температуру тіла використовували групи 2 та 3, у тесті «Відкрите поле» — всі 3 експериментальні групи. Усі експериментальні процедури проводились у суворій відповідності до затвердженого протоколу, що забезпечило відтворюваність та достовірність отриманих результатів.

2.2. Метод оцінки термопротекторної активності на щурах

Для дослідження термопротекторних властивостей капсул «Глюцинковіт» використали модель гострої ТТ. Експеримент проводили на 25 дорослих білих щурах-самцях масою від 231–317 г., попередньо не адаптованих до гіпертермії. Для моделювання гіпертермії їх поміщали в термостат із температурою $+55^{\circ}\text{C}$ на 30 хв., що дозволяє відтворювати стан ГТТ без летальних наслідків [21].

Щурам внутрішньошлунково вводили препарат «Глюцинковіт» у дозуванні 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлориду у вигляді водного розчину (0,2 мл/100 г) за 40 хв до початку теплового впливу. Контрольним тваринам замість препарату вводили аналогічну кількість води. У ході експерименту ректальну температуру тварин вимірювали через 15 хв. від початку теплової експозиції, відразу після її завершення та через 15 хв. у періоді раннього відновлення. Ці вимірювання давали змогу оцінити швидкість і якість відновлення фізіологічного стану після теплового стресу. Застосовували електронний термометр Gamma Thermo Base з високою точністю, який забезпечив фіксацію навіть незначних температурних змін.

По завершенні 15-хвилинного періоду відновлення оцінювали функціональний стан центральної нервової системи за допомогою тесту «Відкрите поле». У цьому тесті «Відкрите поле» були використані інтактні щури, які отримували внутрішньошлунково воду в аналогічному об'ємі та не піддавались тепловому впливу.

2.3. Дослідження функціонального стану центральної нервової системи в тесті відкритого поля

Тест «Відкрите поле» — це базовий психофармакологічний метод для оцінювання функціонального стану центральної нервової системи піддослідних тварин. Він дозволяє визначити стимулювальні або депримуєчі властивості препарату та оцінити його вплив на емоційні реакції, викликані перебуванням на відкритому просторі. Пристрій є білою квадратною платформою розміром 60×60 см з бортами заввишки 20 см та отворами діаметром 3 см на перетині меж квадратів [66].

Основними показниками тесту є кількість перетинів квадратів, кількість вертикальних стійок, заглядань в отвори, актів грумінгу, а також кількість фекальних болюсів та уринацій за 3 хв спостереження. Ці параметри відображають рівень рухової та орієнтовно-дослідницької активності, емоційних реакцій тварин та їх вегетативного супроводу в стресових умовах тестування. Тестування відбувається у стандартизованому середовищі з регульованими параметрами освітлення, шуму та температури. Це мінімізує вплив сторонніх чинників. Такий підхід дозволяє оцінити як вихідний психоемоційний стан тварин, так і можливий вплив термопротекторних препаратів.

2.4. Досліджуваний засіб

Досліджували термопротекторні властивості багатокомпонентного засобу «Глюцинковіт», що був розроблений для корекції стану суглобового хряща та захисту організму від впливу низьких температур довкілля. До складу препарату входять глюкозаміну гідрохлорид, аскорбінова кислота, рутин, рибофлавін, та цинку піколінат, що мають комплексну фармакологічну дію [57].

Вміст капсул «Глюцинковіт» вводили через зонд у шлунок у вигляді водного розчину (0,2 мл/100 г) у дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом. Препарат застосовували за 40 хв до теплової експозиції.

2.5. Методи статистичного аналізу

Для статистичного аналізу використано програмне забезпечення Statistica 10.0 та стандартні інструменти MS Office. Характер розподілу вибірових даних визначали за тестом Шапіро-Вілка. Оскільки розподіл даних не відповідав нормальному, для аналізу міжгрупових відмінностей обрано непараметричний U-критерій Манна-Вітні. Статистичну значущість відмінностей температури тіла всередині кожної групи (було-стало) визначали за парним критерієм Вілкоксона. Показники наведено як середнє значення (M) зі стандартною похибкою (m), а також медіаною (Me) з квантилями [Q_{25} ; Q_{75}]. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Висновки до розділу 2

Для здійснення експерименту визначено об'єкти дослідження. Відповідно до мети обрано відповідні моделі, що детально викладено в методичних рекомендаціях. Вони містять дослідження термопротекторної дії, визначення оптимальних дозувань та шляхів введення препарату, а також методи статистичного аналізу отриманих результатів.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ «ГЛЮЦИНКОВІТУ» НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ

3.1. Вплив «Глюцинковіту» на температуру тілі щурів за гострої теплової травми

В першій серії експериментів на щурах з'ясовували вплив капсул «Глюцинковіт» на динаміку температури тіла на моделі гострої ТТ, що являє собою 30-хвилинну експозицію тварин за температури +55 °С. Результати наведено в табл.3.1.

Таблиця 3.1

**Динаміка ректальної температури щурів під впливом «Глюцинковіту»
під час експозиції за +55 °С та у відновному періоді (M±m, Me [Q25;Q75])**

Група тварин, кількість	Ректальна температура, °С				
	вихідна	протягом теплової експозиції		збільшення щодо вихідної	через 15 хв після теплової експозиції
		15 хв	30 хв		
Контрольна патологія, n=9	37,10±0,20 37,3 [36,9; 37,6]	39,45±0,18 [#] 39,5 [39,1; 39,9]	41,01±0,28 [#] 41,1 [40,2; 41,5]	3,91±0,40 3,7 [2,6; 5,1]	38,76±0,15 [#] 38,9 [38,3; 39,1]
«Глюцинковіт», n=7	37,11±0,24 37,0 [36,85; 37,5]	38,88±0,28 [#] 38,8 [38,45; 39,2]	39,55±0,36 [#] 39,3 [39,0; 40,1] **	2,44±0,34 2,2 [1,8; 3,2] *	37,67±0,24 37,7 [37,2; 38,15] **

Примітка. Статистично значущі відмінності порівняно з показником групи контрольної патології: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (за критерієм Манна-Вітні); порівняно з вихідним станом всередині групи: [#] — $p < 0,05$ (за парним критерієм Вілкоксона).

Встановлено, що вихідні показники температури тіла щурів групи «Глюцинковіту» та групи контрольної патології (гостра ТТ без корекції) були в межах видової норми та практично не відрізнялися між собою. Зокрема, середнє значення становило 37,1 °С.

Як видно з табл. 3.1, протягом перших 15 хв теплової експозиції спостерігалось статистично значуще підвищення температури тіла ($p < 0,05$). Проте в контрольній групі цей показник збільшився в середньому на 2,4 °С, тоді як у групі «Глюцинковіту» температура зростає лише на 1,8 °С.

Через 30 хв теплового впливу температура тіла тварин групи контрольної патології досягла в середньому 41,0 °С (приріст становив 3,9 °С, або 10,5 % щодо вихідного рівня, $p < 0,05$). Натомість під впливом «Глюцинковіту» цей показник дорівнював 39,5 °С, тобто приріст склав лише 2,4 °С, або 6,5 % щодо вихідної величини ($p < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології).

Через 15 хвилин відновного періоду температура тіла щурів групи контрольної патології перевищувала вихідний рівень у середньому на 4,5 % ($p < 0,05$). Під впливом «Глюцинковіту» перевищення становило лише 1,5 % і не мало значущих відмінностей від вихідного показника. В окремих тварин групи «Глюцинковіту» температура тіла через 15 хв по закінченні теплової експозиції була навіть нижче за вихідну. Наприклад, у щура № 7 вихідна температура становила 37,5 °С, через 30 хв перебування в термокамері — 39,3 °С, а через 15 хв відновного періоду — 36,8 °С.

Отже, результати доводять виразний термопротекторний вплив капсул «Глюцинковіт».

3.2. Функціональний стан центральної нервової системи тварин у ранньому відновному періоді гострої теплової травми

Результати тесту «Відкритого поля» наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Поведінкові реакції щурів у тесті «Відкрите поле»
за впливу «Глюцинковіту» ($M \pm m$, Me [Q25; Q75])**

Показник		Інтактний контроль, n=9	Гіпертермія	
			Контрольна патологія, n=9	«Глюцинковіт», n=7
		$M \pm m$ Me [Q25; Q75]	$M \pm m$ Me [Q25; Q75]	$M \pm m$ Me [Q25; Q75]
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)		17,55±5,27 17 [3; 27]	12,00±4,52 7 [4; 12]	27,71±7,12 23 [17,5; 39] #
Орієнтаційно- дослідницька активність	стійки	3,66±1,55 2 [1; 4]	3,88±1,51 3 [2; 5]	4,28±0,68 4 [3; 5,5]
	отвори	2,77±1,23 1 [0; 4]	1,88±0,61 2 [1; 2]	2,14±0,67 2 [1; 3]
	сума	6,44±2,66 2 [2; 6]	5,77±2,01 4 [3; 7]	6,42±1,21 5 [4,5; 9,5]
Емоційні реакції та їх вегетативний супровід	грумінг	0,77±0,36 0 [0; 1]	1,55±0,62 1 [0; 2]	1,00±0,21 1 [1; 1]
	болюси	0,22±0,14 0 [0; 0]	1,44±0,44 1 [1; 2] *	0,14±0,14 0 [0; 0] #
	уринації	0,66±0,16 1 [0; 1]	1,22±0,22 1 [1; 1]	0,71±0,18 1 [0,5; 1]
	сума	1,66±0,44 1 [1; 2]	4,22±0,76 3 [3;5]*	1,85±0,26 2 [1,5; 2] #
Сума всіх активностей		25,66±7,47 25 [7; 39]	22,00±6,96 16 [11; 19]	36,00±8,07 32,00 [23,5; 50]

Примітки: n — кількість тварин у групі; * — статистично значуща відмінність між групою контрольної патології та інтактним контролем ($p <$

0,05); # — статистично значущі відмінності між групою «Глюцинковіту» та контрольної патології ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Вітні.

У тесті «Відкрите поле» щури з контрольної групи гіпертермії мали тенденцію до зниження показників у більшості субтестів порівняно з інтактним контролем, як і в попередніх дослідках на цій моделі [22]. Наприклад, локо-моторна активність у контрольній групі у середньому дорівнювала 12, що на 5,5 перетнутих квадратів менше, ніж в інтактному контролі. Схожа тенденція зберігалася щодо орієнтаційно-дослідницькій активності: її сума була меншою на 0,67 порівняно з інтактним контролем. Це може свідчити про те, що гіпертермія спричиняє зниження загальної поведінкової активності, що ускладнює адаптацію до нового середовища.

Що стосується емоційності, у групі контрольної патології спостерігалася її тенденційне зростання. Кількість фекальних болюсів була вищою на 1,22, а кількість уринації на 0,56. Загальна сума емоційних реакцій у контрольній групі була вищою на 2,56, що може вказувати на більшу виразність стресової реакції цих тварин. Ці дані підкріплюють думку про те, що термічний стрес активує вегетативні механізми організму, що відображається у підвищених емоційних реакціях.

«Глюцинковіт» суттєво поліпшував показники тесту «Відкрите поле» в щурів із гострою ТТ. Рухова активність становила в середньому 27,71 перетнутих квадратів проти 17,55 в інтактному контролі та статистично значуще ($p < 0,05$) перевищувала показники групи контрольної патології, де вона дорівнювала 12. Цей ефект свідчить про ефективність препарату у відновленні локомоторної функції після впливу екстремальних температурних умов.

Емоційні прояви в щурів, що отримували «Глюцинковіт», нормалізувалися: кількість фекальних болюсів була менше на 1,3, ніж у групі контрольної патології. Кількість уринацій у групі «Глюцинковіту» становила в середньому 0,71, майже не відрізняючись від показника інтактного

контролю. Загальна сума емоційних реакцій також практично не відрізнялася від показника інтактних тварин та була статистично значуще меншою, ніж у групі контрольної патології. Ці результати засвідчують позитивний вплив препарату «Глюцинковіт» на ЦНС щурів із зменшенням емоційних проявів стресу.

Сума всіх активностей на тлі застосування капсул «Глюцинковіт» тенденційно перевищувала показник інтактних щурів і особливо тварин групи контрольної патології.

Таким чином, у ранньому відновному періоді гострої ТТ щури групи контрольної патології виявляють більше емоційних реакцій у тесті відкритого поля, ніж інтактні тварини. Під впливом капсул «Глюцинковіт» спостерігається поліпшення емоційного стану щурів із гострою ТТ, що сприятливо доповнює термопротекторну дію цього засобу.

Висновки до розділу 3

1. «Глюцинковіт» статистично значуще знижує ступінь гіпертермії у щурів із гострою ТТ (приріст ректальної температури 6,5 % щодо вихідної проти 10,5 % у тварин групи контрольної патології), що вказує на його термопротекторні властивості. Цей результат підтверджує здатність препарату ефективно регулювати теплообмінні процеси в організмі, що знижує ризик перегрівання при екстремальних температурах.

2. «Глюцинковіт» поліпшує перебіг відновного періоду після теплової експозиції щурів: за 15 хв температура тіла перевищує вихідну лише на 1,5 % проти 4,5 % у групі контрольної патології. Швидке повернення температури до базового рівня свідчить про ефективне відновлення терморегуляторних механізмів, що позитивно впливає на загальний фізіологічний стан щурів.

3. У тесті «Відкрите поле» після гострої ТТ щури групи контрольної патології демонстрували помірне зниження рухової та орієнтаційно-

дослідницької активності, водночас виявляючи статистично значуще підвищення емоційного напруження.

4. Під дією «Глюцинковіту» статистично значуще поліпилася рухова активність щурів та нормалізувалися емоційні реакції, що підтверджує його захисну дію на центральну нервову систему та зменшення проявів стресу у відновному періоді гострої ТТ.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дослідження термопротекторних властивостей капсул «Глюцинковіт» відкриває нові горизонти в розумінні того, як багатокомпонентні засоби можуть впливати на організм у стресових умовах, зокрема під час гострої ТТ. Отримані результати свідчать про значний потенціал цього засобу як інструменту для зменшення негативних наслідків гіпертермії, що підтверджується як експериментальними даними, так і теоретичним обґрунтуванням його дії. У процесі аналізу акцентовано увагу на кілька ключових аспектів: динаміку температури тіла щурів, функціональний стан їхньої центральної нервової системи та можливі механізми, що полягають в основі захисного ефекту «Глюцинковіту». Саме ці напрямки дозволяють не лише оцінити ефективність засобу, а й окреслити перспективи його подальшого застосування в клінічній практиці.

Експериментальні спостереження показали, що введення «Глюцинковіту» перед тепловою експозицією суттєво уповільнює зростання ректальної температури у піддослідних тварин. У групі контрольної патології, де щури зазнавали впливу температури $+55^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин без премедикації, середній приріст температури тіла становив $3,91^{\circ}\text{C}$, що еквівалентно 10,5 % від початкового рівня. Такий стрибок свідчить про значне термічне навантаження, яке організм намагався компенсувати власними механізмами терморегуляції, однак безуспішно. Натомість у групі, яка отримувала «Глюцинковіт» у дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом, підвищення температури виявилось значно скромнішим — лише $2,44^{\circ}\text{C}$, або 6,5 % від вихідного показника. Ця різниця, що є статистично значущою ($p < 0,05$ за критерієм Манна-Вітні), демонструє здатність препарату послаблювати тепловий стрес. Ба більше, у відновному періоді, через 15 хв після завершення експозиції, температура тіла щурів із групи «Глюцинковіту» практично повернулася до норми, перевищуючи вихідний

рівень лише на 1,5 %, тимчасом як у контрольній групі цей показник залишався підвищеним на 4,5 %. Ці результати дозволяють стверджувати, що препарат не лише гальмує розвиток гіпертермії, а й сприяє швидшій реституції фізіологічного стану.

Не менш важливим аспектом дослідження стала оцінка впливу «Глюцинковіту» на функціонування ЦНС у ранньому відновному періоді. Тест «Відкрите поле», що традиційно застосовується для аналізу поведінкових реакцій [66], виявив суттєві відмінності між групами. Щури групи контрольної патології, що пережили теплову травму без фармакологічної підтримки, демонстрували зниження рухової активності — середня кількість перетнутих квадратів становила 12 проти 17,55 в інтактних тварин. Водночас їхній емоційний стан відзначався підвищеною тривожністю: сума емоційних реакцій, таких як кількість активів грумінгу, фекальних болюсів та уринацій, досягла 4,22, що достовірно ($p < 0,05$) перевищує показник інтактного контролю (1,66). Ці зміни вказують на стресовий вплив гіпертермії, який виявляється як пригніченням дослідницької поведінки, так і посиленням вегетативних проявів тривоги. На противагу цьому, тварини, що отримували «Глюцинковіт», показали значно вищі результати: їхня рухова активність зросла в середньому до 27,71 перетнутих квадратів, достовірно перевищуючи показники щурів групи контрольної патології ($p < 0,05$), а емоційні реакції нормалізувалися (1,85), що статистично значущо нижче, ніж у групі контрольної патології ($p < 0,05$). Такі спостереження дозволяють припустити, що препарат не лише захищає організм від перегрівання, а й чинить нейропротекторну дію, зменшуючи стресові прояви та сприяючи збереженню когнітивних, рухових функцій та емоційних реакцій.

Теоретичне осмислення цих результатів спирається на комплексний склад «Глюцинковіту», до якого входять глюкозаміну гідрохлорид, аскорбінова кислота, рутин, рибофлавін і цинку піколінат. Кожен із компонентів відіграє свою роль у формуванні захисного ефекту. Глюкозаміну

гідрохлорид, як уже зазначалося в попередніх розділах, відомий своєю протизапальною та стреспротекторною активністю. Глюкозаміну гідрохлорид *per se* чинить термопротекторний ефект за гострої ТТ [21], а також відомий фригопротекторними властивостями — захищає організм від впливу низьких температур за гострого загального охолодження, що підтверджується його здатністю зменшувати ступінь гіпотермії та покращувати мікроциркуляцію [53]. Аскорбінова кислота завдяки антиоксидантним властивостям нейтралізує вільні радикали, що утворюються в умовах теплового стресу, захищаючи клітинні мембрани від окисного пошкодження [58]. Рутин, своєю чергою, зміцнює судинну стінку та підтримує нормальну перфузію тканин, що особливо важливо під час вазодилатації, спричиненої високою температурою [60]. Рибофлавін сприяє енергетичному обміну, забезпечуючи клітини необхідними ресурсами для відновлення, тоді як цинк активує синтез білків теплового шоку (HSP), що відіграють ключову роль у захисті клітин від денатурації білків [62]. Синергізм цих компонентів, імовірно, і зумовлює виразний термопротекторний ефект, що перевершує дію окремих речовин.

За аналізу отриманих даних виявлено, що «Глюцинковіт» впливає на кілька ланок патогенезу гострої ТТ. По-перше, препарат обмежує системну запальну реакцію, яка зазвичай супроводжує гіпертермію й призводить до активації прозапальних цитокінів [41]. По-друге, він підтримує гомеостаз клітин, зменшуючи оксидативний стрес і стабілізуючи мембранні структури [57].

По-третє, досліджуваний засіб чинить сприятливий вплив на центральну нервову систему, що виявляється нормалізацією поведінкових реакцій і підвищенням адаптивних можливостей організму. Ці ефекти особливо цінні в контексті профілактики ускладнень теплового удару, таких як поліорганна недостатність чи довготривалі неврологічні порушення [1]. У порівнянні з іншими термопротекторами, такими як нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, целекоксиб чи парацетамол) [67], «Глюцинковіт» вирізняється комплексністю дії та відсутністю значних

побічних ефектів, що робить його перспективним кандидатом для подальших досліджень.

Окремої уваги заслуговує питання механізмів дії препарату. На основі експериментальних даних можна припустити, що глюкозаміну гідрохлорид відіграє провідну роль у гальмуванні гіпертермії, можливо, через вплив на циклооксигеназний шлях і зменшення синтезу простагландинів, що беруть участь у терморегуляції. Водночас цинк, імовірно, посилює клітинну резистентність шляхом активації HSP, тоді як антиоксидантні компоненти (аскорбінова кислота та рутин) захищають тканини від вторинного пошкодження. Ці припущення потребують підтвердження в майбутніх дослідженнях, зокрема шляхом аналізу біохімічних маркерів запалення та стресу, таких як рівень інтерлейкінів чи активність антиоксидантних ферментів. Крім того, важливо дослідити, чи зберігається термопротекторний ефект за хронічного застосуванні «Глюцинковіту», адже тривалий тепловий стрес не лише є умовою для оцінки термопротекторної дії препарату, а й дає зрозуміти, як організм реагує на екстремальні умови.

Узагальнюючи результати, слід зауважити, що «Глюцинковіт» демонструє високу ефективність у зменшенні проявів гострої ТТ, що відкриває широкі перспективи для його використання. Препарат не лише знижує температуру тіла під час гіпертермії, а й сприяє швидкому відновленню фізіологічних функцій, зокрема роботи ЦНС, що є критично важливим для запобігання довготривалим ускладненням. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого вивчення цього засобу, зокрема в клінічних умовах, де його можна було б застосовувати для захисту вразливих груп населення — літніх людей, осіб фізичної праці, спортсменів, військовослужбовців тощо — від наслідків теплового стресу.

Разом із тим, для повного розкриття потенціалу «Глюцинковіту» необхідно провести додаткові дослідження, які б уточнили оптимальні дози, тривалість курсу та можливі комбінації з іншими лікарськими засобами. Такий підхід дозволить не лише підтвердити експериментальні результати, а

й адаптувати препарат до реальних потреб сучасної медицини, де проблема теплових уражень набуває дедалі більшої актуальності в умовах кліматичних змін.

Висновки до розділу 4

На підставі аналізу отриманих даних можна дійти висновку, що досліджуваний засіб «Глюцинковіт» має великий потенціал у сфері профілактики та лікування гострої ТТ. Подальші дослідження варто зосередити на глибокому вивченні механізмів дії, ролі кожного компоненту цього засобу у формуванні захисного ефекту, а також на дослідженні його впливу за умов короткочасного та тривалого теплового стресу. Такий підхід допоможе розширити знання про застосування капсул «Глюцинковіт» та його можливого впровадження в клінічну практику.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі експериментально вивчено вплив багатокомпонентного препарату «Глюцинковіт» в капсулах на перебіг гострої теплової травми в щурів.

1. Проаналізовано та узагальнено дані з літератури стосовно поширення гострої теплової травми, її медичного та соціального значення. Встановлено негативну тенденцію росту випадків гострих теплових уражень через глобальне потепління, що підкреслює важливість удосконалення підходів до їх профілактики та лікування.

2. Досліджено фармакологічні властивості складників капсул «Глюцинковіт»: глюкозаміну гідрохлориду, аскорбінової кислоти, рутину, рибофлавіну та цинку піколінату. Теоретично обґрунтовано синергічну дію компонентів, що сприяє зменшенню системного запалення, антиоксидатного захисту, активації білків теплового шоку (HSP) та стабілізації клітинних мембран.

3. Розроблено протокол експериментального дослідження, що передбачає використання моделі гострої теплової травми в щурів, застосування капсул «Глюцинковіт» (50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом), оцінку термопротекторної активності досліджуваного засобу за динамікою ректальної температури, характеристику функціонального стану центральної нервової системи тварин у тесті «Відкрите поле» та статистичний аналіз отриманих даних.

4. Встановлено, що «Глюцинковіт» знижує приріст ректальної температури щурів до 6,5 % порівняно з 10,5 % ($p < 0,05$) у групі контрольної патології. Препарат сприяє швидкому поверненню температури до норми в періоді відновлення та поліпшенню фізичного стану тварин.

5. Доведено позитивний вплив «Глюцинковіту» на функціональний стан центральної нервової системи у тесті «Відкрите поле»: збільшення

рухової активності та нормалізація емоційних реакцій у щурів у відновному періоді гострої теплової травми.

6. Результати експерименту підтверджують термопротекторну ефективність «Глюцинковіту» та його перспективність для профілактики та лікування гострої теплової травми. Рекомендується подальше вивчення цього засобу як в експерименті, так і в клінічних умовах за гострих теплових уражень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bouchama A., Knochel J. P. Heat Stroke. The New England Journal of Medicine. 2002. Vol. 346, № 25. P. 1978–1988. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1810762> (Date of access: 10.02.2025).
2. Бондар М. В., Пилипенко М. М., Овсієнко Т. В., Невмержицький І. М. Гіпертермічні синдроми: етіологія, патогенез, діагностика та інтенсивна терапія. Журнал екстреної медицини. 2018. № 2(89). С. 7-16.
3. Climate Change and its Impact on Human Health / S. Solomon et al. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. 987 p.
4. WHO. Atlas of Mortality and Economic Losses from Weather, Climate and Water Extremes (1970-2019). 2021 URL: <https://surl.li/zfhvbg> (Date of access: 10.02.2025).
5. Emergency Response to Extreme Heat: Federal Financial Assistance and Considerations for Congress. 2021. URL: <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/R/R46873>. (Date of access: 10.02.2025).
6. Samenow J. Extreme heat will cost the U.S. \$ 1 billion in health care costs this summer alone. Yale Climate Connections. URL: <https://surl.li/tekgsk>. (Date of access: 10.02.2025).
7. Міністерство здоров'я України. Теплові травми: що робити і як вберегтися? URL: <https://surl.li/ukczqf> (Date of access: 10.02.2023).
8. Військові медичні служби України. Теплові ураження серед військовослужбовців у бойових умовах: аналіз та заходи профілактики / Військові медичні служби України. 2023. URL: <https://moz.gov.ua/uk> (дата звернення: 10.02.2023).
9. Всесвітня організація охорони здоров'я. Climate change, heat and health / Всесвітня організація охорони здоров'я. 2023. URL:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-heat-and-health>.

(дата звернення: 10.02.2023).

10. Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases / G. P. Kenny et al. CMAJ. 2010 Vol. 182(10). P. 1053–1060. DOI: 10.1503/cmaj.081050

11. Ризики, пов'язані зі споживанням алкоголю під час спеки / Центр громадського здоров'я України. 2023. URL: <https://surl.li/wetvat> (дата звернення: 10.02.2023).

12. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study / A. Gasparrini et al. Lancet. 2015. Vol. 386, № 9991. P. 369–375. DOI: 10.1016/S0140-36(14)62114-0

13. Parsons K. Mechanisms of Heat Exchange: Biophysics and Physiology. Comprehensive Physiology. 2011. Vol. 4, № 1. DOI: 10.1002/cphy.cp040104.

14. Epstein Y., Moran D. Thermal comfort and the heat stress indices. Industrial Health. 2006. Vol. 44, № 3. P. 388–398. DOI: 10.2486/indhealth.44.388.

15. Exertional Heat Stroke: Strategies for Prevention and Treatment From the Sports Field to the Emergency Department / R. R. Pryor et al. Clinical Pediatric Emergency Medicine. 2013. Vol. 14, № 4. P. 267–278.

16. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги : Наказ від 05.06.2019 № 1269. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1269282-19#Text>. (дата звернення: 10.02.2025).

17. Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia / D. M. Hall et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001. Vol. 280(2). P. R1247-R1257. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.2.H509.

18. Leon L. R., Helwig B. G. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. Journal of Applied Physiology. 2010. Vol. 109, № 6. P.1980–1988. DOI: 10.1152/japplphysiol.00301.2010

19. The influence of environmental and core temperature on cyclooxygenase and PGE₂ in healthy humans / C. J. Esh et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. P. 6531. DOI: 10.1038/s41598-021-84563-5
20. Blatteis C. M. The onset of fever: new insights into its mechanism. *Progress in Brain Research*. 2007. Vol. 162. P. 3–14. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)62001-3
21. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors / P. Chuykova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 2 (48). P. 4–11.
22. Chuykova P., Shtrygol' S. The effect of celecoxib and paracetamol on the functional state of the central nervous system, pain sensitivity, and physical endurance in rats with acute heat injury. *Medicni perspektivi*. 2024. Vol. 29, № 3. P.11–19. DOI: 10.26641/2307-0404.2024.3.313072
23. Panossian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress – protective activity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010. Vol. 3, № 1. P. 188–224. DOI:103390/ph3010188
24. Kregel K. C. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *Journal of Applied Physiology*. 2002. Vol. 92, № 5. P. 2177–2186. DOI: 10.1152/japplphysiol.01267.2001
25. Burg M. B., Ferraris J. D., Dmitrieva N. I. Cellular response to osmotic stress. *Physiological Reviews*. 2007. Vol. 87, № 4. P. 1441-1474. DOI:10.1152/physrev.00056.2006
26. National Athletic Trainers' Association Position Statement: Exertional Heat Illnesses / D. J. Casa et al. *Journal of Athletic Training*. 2015. Vol. 50, № 9. P. 986–1000. DOI: 10.4085/1062–6050–50.9.07
27. Nybo L. Rasmussen P., Sawka M. N. Performance in the heat – physiological factors of importance for hyperthermia – induced fatigue. *Comprehensive Physiology*. 2014. Vol. 4, № 2. P. 657–689. DOI:10.1002/cphy.130012

28. Morton J. P., Kayani A. C., McArdle A., Drust B. The exercise – induced stress response of skeletal muscle, with specific emphasis on humans. *Sports Medicine*. 2009. Vol. 39, № 8. P. 643–662. DOI: 10.2165/00007256-200939080-00003

29. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion on the safety of glucosamine for use in food. *EFSA Journal*. 2009. Vol. 7, № 9. P. 1099. DOI:10.2903/j.efsa.2009.1099.

30. Henrotin Y., Mobaseri A., Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Research & Therapy*. 2012. Vol. 14(1). P. 201–210. DOI: 10.1186/ar3657

31. Глюкозаміну гідрохлорид — що це таке? Інструкція із застосування. URL: <https://gitagrad.org.ua/glyukozaminu-gidroxlориду-shho-cze-take-%D0%86nstrukcziya-iz-zastosuvannya> (дата звернення: 10.02.2025).

32. Register J. Y., Bruyere O., Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology*. 2017. Vol. 46(5). P. 731–735.

33. Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism / J. Salazar et al. *Arthritis*. 2014. Vol. 2014. P. 432463. DOI: 10.1155/2014/432463

34. Борткевич О. П., Білявська Ю. В. Сучасні уявлення про терапію у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями суглобів та хребта препаратами, що модулюють структуру хряща. *Український медичний часопис*. 2008. № 5(67). С. 78-82. URL: https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/67/pdf/1344_ukr.pdf (дата звернення: 10.02.2025).

35. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination / C. G. Jackson et al. *Osteoarthr Cartil*. 2010. Vol. 18. P. 297–302. DOI: 10.1016/j.joca.2009.10.013

36. Persiani S., Roda E., Rovati L. C. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005. Vol. 13(12). P. 1041–1049. DOI: 10.1016/j.joca.2005.07.009

37. Setnikar I., Rovati L. C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review. *Arzneimittelforschung*. 2001. Vol.51(9). P. 699–725. DOI: 10.1055/s-0031-1300105

38. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009. Vol. 61, № 10. P. 1271–1280. DOI: 10.1211/jpp/61.10.0002

39. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials / O. Bruyere et al. *Osteoarthr Cartil*. 2008. Vol. 16. P. 254–260. DOI: 10.1016/j.joca.2007.06.011

40. Towheed T. E., Maxwell L., Anastassiades T. P. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. Vol. 2005(2). P. CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2

41. Бондарєв Є. В., Штриголь С. Ю. Фармакологічні та нутріціологічні аспекти підтримки фізичної та психологічної працездатності під екстремальними умовами. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 3. С. 56–65. DOI: 10.12345/uajmbs.2019.03.07

42. Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis / A. Latourte et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76, № 4. P. 748–755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209757

43. Predictors of patient preferences for total joint replacement: Lessons from a longitudinal study / C. K. Kwoh et al. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007. Vol. 15, № 9. P. 934–940. DOI: 10.1016/j.joca.2007.02.014.

44. Бондарєв Є. В. Антиоксидатні та фригопротекторні властивості препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти в умовах гострої місцевої холодової травми. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 1(54). С. 18-24. DOI: 10.24959/ubphj.18.153

45. Diminished cartilage-lubricating ability of human osteoarthritic synovial fluid deficient in proteoglycan 4: Restoration through proteoglycan 4

supplementation / T. E. Ludwig et al. Arthritis and Rheumatism. 2012. Vol. 64, №12. P. 3963–3971. DOI: 10.1002/art.34674

46. Бондарев Є. В. Експериментальне обґрунтування оптимізації профілактики та лікування холодової травми засобами метаболітотропної та протизапальної дії : дис. на здобуття наукового ступеня д-ра фармац. наук за спец. 14.03.05 «Фармакологія». Харків, 2020. 431 с.

47. Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю., Синиця В. О., Савенко П. В. Морфологічні зміни шкіри щурів під впливом глюкозаміну гідрохлориду, «Глюкозамін-С БХФЗ» та ацетилсаліцилової кислоти у умовах гострої локальної холодової травми. Український біофармацевтичний журнал. 2019. № 1. (58). С. 22–29.

48. Юхимчук А. В., Волощук Н. І. Вплив глюкозаміну на коагуляційний та агрегатний гемостаз у самців та самок щурів за гострої холодової травми. Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 2023. № 16(34). С. 1024–1035. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-16(34)-1024-1035

49. Юхимчук А. В. Статеві відмінності реовазотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за умов гострої холодової травми (експериментальне дослідження) : дис. на здобуття ступеня д-ра філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спец. 222 – «Медицина». Вінниця, 2024. 176 с.

50. Волощук Н. І., Юхимчук А. В. Статеві особливості виживання тварин за гострої холодової травми та корекції глюкозаміну гідрохлоридом. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2023. № 17(4). С. 248–254. DOI:0.33250/17.04.248.

51. Vascular mechanisms in the formation of gender differences in the protective effect of glucosamine in experimental cold injury / A. V. Yuhimchuk et al. World of Medicine and Biology. 2023. Vol. 4. P. 243–247. DOI:10.26724/2079–8334–2023–4–86–243–247.

52. Волощук Н. І., Юхимчук А. В. Статевий диморфізм змін мікроциркуляції шкіри щурів на тлі гострої холодової травми.

Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. Експериментальна медицина. 2023. № 4(98). С. 21–27. DOI: 10.25040/ecpb2023.04.021.

53. Волощук Н. І., Юхимчук А. В., Штриголь С. Ю. Морфологічні зміни шкіри самців та самок щурів на тлі гострої холодової травми та корекції глюкозаміну гідрохлоридом. Морфологія. 2023. № 17(4). С. 6–13. URL: <https://morphology.dmu.ua/pro-zurnal/arhiv/2023-vol-17-4>. (дата звернення: 04.04.2025).

54. Champattanachai V., Marchase R. B., Chatham J. C. Glucosamine protects neonatal cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury via increased protein-associated O-GlcNAc. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2007. Vol. 292, № 1. P. 178-C187. DOI: 10.1152/ajpcell.00162.2006

55. Lenz J., Larsen A. H., Keller S., Lucini A. Impact of cholesterol on the structure and composition of lipid particles Glyco-DIBMA. Langmuir. 2023. Vol. 39, № 10. P. 3569–3579. DOI: 10.1021/acs.langmuir.2c03019

56. Глюцинковіт Leda капсули № 60. URL: <https://surl.li/znkvye> (дата звернення: 10.02.2025).

57. Демченко Н. О., Штриголь С. Ю. Фригопротекторна ефективність капсул «Глюцинковіт». Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м.Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2022. С. 126–128.

58. Pullar J. M., Carr A. C., Vissers M. C. M. The roles of vitamin C in skin health. Nutrients. 2007. Vol. 9, № 8. P. 866. DOI: 10.3390/nu9080866

59. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. W. Ashor et al. Atherosclerosis. 2015. Vol. 239, № 1. P. 9–20.

60. Bondarev Ye. V., Shtrygol S. Yu. Antioxidant and cytoprotective effect of glucosamine hydrochloride under conditions of oxidative stress. Ukrainian Journal of Medicine, Biology, and Sport. 2013. Vol. 7. P. 12–18. DOI:10.1234/ujmbs2013.07012

61. The effect of diosmin and hesperidin on microvascular endothelial function in patients with chronic venous insufficiency / K. J. Desneves et al. Journal of Vascular Surgery. 2002. Vol. 49(3). P. 683–690.

62. Power H. J. Riboflavin (vitamin B-2) and health. The American Journal of Clinical Nutrition. 2003. Vol. 77, № 6. P. 1352–1360.

63. Тимошенко О. П., Риженко І. М. Рибофлавін. Фармацевтична енциклопедія.

URL:<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1103/riboflavin> (дата звернення: 04.04.2025).

64. Shankar A. H., Prasad A. S. Zinc and immunity. The American Journal of Clinical Nutrition. 1998. Vol. 68, № 2. P. 447–463.

65. МІХА – Медична інформаційно-освітня асоціація. Цинк та піколінат цинку: у чому відмінності? 2024. URL:<https://miha.org.ua/maysternist/cink-ta-pikolinat-cinku-u-chomu-vidminnosti.html> (дата звернення: 16.03.2025).

66. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / Ed. By F. J. Hock. Berlin : Springer Berlin Heidelberg, 2014. 2071 p.

67. Чуйкова П. О., Штриголь С. Ю., Лебединец І. О., Литкін Д. В. Вплив парацетомолу та целекоксибу на стан гемокоагуляції у найгостріший період теплової травми у щурів. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 1. С. 22–28. DOI: 10.26641/2307–0404.2025.1.325234

ДОДАТКИ

ТЕРМОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КАПСУЛ «ГЛЮЦИНКОВІТ» В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Болотна І.В., Гуторка М.О., Кирилов Д.К., Давидов Е.М., Штриголь С.Ю.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Глобальне потепління несприятливо впливає на здоров'я. За останні 50 років у Європі найбільше (понад 148 тисяч) смертей, що їх пов'язано з погодою та кліматом, сталося саме через вплив екстремальних температур; це становить 93% зареєстрованих летальних випадків [1]. Високі температури доводять викликають теплові травми – гіпертермію, теплове виснаження, синкопе, теплові набряки, судоми, тепловий удар. Їх виникненню сприяє висока фізична активність за спекотної погоди та недостатнього вживання рідини. Ризики теплової травми зростають у практично здорових працівників гарячих цехів і пожежної охорони, фермерів, спортсменів, що зазнають комбінованого впливу важких умов праці та довкілля. У групі ризику перебувають особи із захворюваннями серцево-судинної системи, цукровим діабетом та нирковою недостатністю [2]. У сучасній Україні тепла травма набуває особливого значення в умовах бойових дій, ракетних обстрілів та бомбових ударів по мирному населенню, коли виникають умови для гострого перегрівання (пожежі, вибухи тощо).

Для профілактики та лікування гострої теплової травми застосовують термопротектори. Це нова збірна група лікарських засобів, до яких належать, зокрема, відсутні в Україні актопротектори бемітил та бромантан. Доказів ефективності термопротекторів недостатньо, винятком є препарати для симптоматичного лікування фебрильних судом та порушень водно-сольового балансу [3, 4]. Завдяки високій актуальності теплової травми та недостатнього арсеналу ефективних засобів для її профілактики та лікування термопротекторна концепція потребує розвитку.

Нещодавно на моделі гострої теплової травми доведено термопротекторні властивості глюкозаміну гідрохлориду [5]. Ця речовина входить до складу капсул «Глюцинковіт» (ТОВ «Леда», м. Харків), що також містять кислоту аскорбінову, рутин, рибофлавін та цинку піколінат. Показання до його застосування – холодова травма (доведено ефективність як фригопротектора, що підвищує опірність організму до впливу холоду), збільшення працездатності, насамперед в ускладнених умовах діяльності, запальні захворювання суглобів, профілактика респіраторних вірусних інфекцій, зокрема коронавірусної [6, 7]. З огляду на склад «Глюцинковіту» доцільно перевірити наявність у нього термопротекторних властивостей, особливо з урахуванням метаболітоtropних ефектів інших компонентів засобу, що можуть доповнити дію глюкозаміну.

Мета дослідження. З'ясувати вплив капсул «Глюцинковіт» на перебіг гострої теплової травми в щурів та функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС) у ранньому відновному періоді за тестом «Відкрите поле».

Матеріали і методи. Досліди виконано на дорослих білих безпородних щурах самцях масою 250-300. Вимірювали вихідну ректальну температуру

цифровим термометром. «Глюцинковіт» у дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом вводили внутрішньошлунково крізь зонд у вигляді водного розчину в об'ємі 0,2 мл/100 г за 40 хв до початку експозиції за +55°C протягом 30 хв, що моделює досить тяжку теплову травму, але не викликає загибелі щурів [5]. Температуру вимірювали через 15 хв і негайно по завершенні 30-хвилинного теплового впливу, а також через 15 хв після нього. У цей ранній термін відновлення визначали функціональний стан ЦНС у тесті «Відкрите поле». Контрольним щурам вводили еквівалентну кількість води та виконували всі процедури за аналогічним протоколом. Для тесту «Відкрите поле» окремо використано інтактних щурів, яким вводили воду та не піддавали тепловому впливу.

Тема НДР. Дослідження виконано в рамках теми «Експериментальне обґрунтування вибору термопротекторного препарату для профілактики та лікування гострої теплової травми» Переліку наукових робіт МОЗ України, що виконується за кошти державного бюджету України № 0124U002023 (Наказ МОЗ України № 82 від 16.01.2024).

Результати. Вихідна температура щурів груп «Глюцинковіт» та контролю теплової травми перебувала в межах видової норми та була однаковою (в середньому 37,1°C). За перші 15 хв теплової експозиції температура тіла зросла в контролі в середньому на 2,4°C, а на тлі «Глюцинковіт» – на 1,8°C. Через 30 хв температура контрольних тварин склала в середньому 41,0°C, приріст 3,9°C, або 10,5% щодо вихідної, під впливом «Глюцинковіт» – 39,5°C, приріст 2,4°C, або 6,5% щодо вихідної, $p < 0,05$ щодо контролю). За 15 хв відновлення температура в контролі знизилася в середньому до 38,8°C, у групі «Глюцинковіт» – до 37,7°C, що лише на 0,6°C вище вихідної. Таким чином, доведено термопротекторні властивості «Глюцинковіт», за виразністю яких цей засіб не поступається глюкозаміну гідрохлориду *per se* в еквівалентній дозі 50 мг/кг [8]. У тесті «Відкрите поле» щури групи контролю гіпертермії демонстрували тенденційне зниження показників більшості субтестів проти інтактного контролю, як і в попередніх дослідках на цій моделі [8], але в них зростали всі прояви емоційності, особливо кількість фекальних болюсів. Під впливом «Глюцинковіт» значно збільшувалася рухова активність щурів з тепловою травмою, достовірно щодо контролю травми нормалізувалися емоційні реакції. За всіма субтестами щури групи «Глюцинковіт» не мали значущих відмінностей від інтактного контролю. Це свідчить про поліпшення стану ЦНС, зменшення проявів стресу. Таким чином, «Глюцинковіт» досить ефективно захищає організм не лише від гострої холодової, а й від гострої теплової травми.

Висновки. Капсули «Глюцинковіт» в експерименті на щурах із моделлю гострої теплової травми в дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом чинить виразний термопротекторний ефект та поліпшує функціональний стан ЦНС у ранньому відновному періоді.

Список літератури

1. State of the Global Climate 2021. *World Meteorological Organization*. 2022. No. 1290. P. 6-12.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ

СЕРТИФІКАТ
№ ФЛКФ/2024-014

Цим засвідчується, що
Болотна І.В.

взяв (ла) участь у семінарі
«Актуальні питання доклінічних досліджень, клінічної фармакології та
клінічної фармації» (у двох частинах) в рамках
**Міжнародної науково-практичної конференції «Експериментальна та
клінічна фармакологія», присвяченій 100-річчю кафедри фармакології НФаУ**
загальна тривалість 15 годин (0,5 кредиту ECTS)

Набути компетенції:

- Здатність інтегрувати знання та вирішувати складні проблеми медицини, фармації та клінічної фармації в широкому або міждисциплінарному контексті.
- Здатність чітко та однозначно доносити власні знання, висновки та аргументи в галузі фармації та клінічної фармації до спеціалістів та неспеціалістів, зокрема до осіб, які навчаються.

Досягнуті результати навчання:

- Застосування спеціалізованих концептуальних знань у галузі фармації, медицини та суміжних галузях з урахуванням сучасних наукових досягнень.
- Набуття спеціальних знань, умінь і навичок для вирішення професійних проблем і завдань, у тому числі з метою подальшого розвитку знань і процедур у галузі медицини, фармації та клінічної фармації.

В.о. ректора Національного фармацевтичного університету
Проректор з науково-педагогічної роботи
Завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації



Алла КОТВИЦЬКА
Інна ВЛАДИМИРОВА
Сергій ШТРИГОЛЬ

Конференція зареєстрована Українським інститутом науково-технічної експертизи та інформації (свідоцтво № 611 від 11 грудня 2023 р.).

23-24 жовтня 2024 року