

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Чуйкова Поліна Олександрівна**

УДК 615.276:616-001.17:599.323.4:616-085:616.36

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Експериментальне обґрунтування вибору лікарських препаратів  
системної термопротекторної дії для корекції теплової травми**

226 — Фармація, промислова фармація

22 — Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

П. О. Чуйкова

Науковий керівник: Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук,  
професор

Харків — 2026

## АНОТАЦІЯ

*Чуйкова П. О.* Експериментальне обґрунтування вибору лікарських препаратів системної термопротекторної дії для корекції теплової травми. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії 226 «Фармація, промислова фармація». — Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2026.

Дослідження присвячено експериментальному обґрунтуванню доцільності застосування інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) з різною селективністю як засобів фармакологічної корекції гострої теплової травми (ГТТ), абсолютним лідером з-поміж яких за сукупністю властивостей виявився целекоксиб.

На сьогодні тепла травма є однією з найбільш актуальних проблем екстремальної та клінічної медицини у зв'язку зі зростанням частоти впливу високих температур довкілля, що супроводжується розвитком системної запальної відповіді, порушенням гемостазу, активацією оксидативного стресу та формуванням поліорганної дисфункції. Незважаючи на значну поширеність теплових уражень, питання патогенетично обґрунтованої фармакологічної профілактики та терапії ГТТ залишаються недостатньо розробленими.

У *першому розділі* дисертаційної роботи висвітлено сучасні уявлення про етіологію та патогенез ГТТ, роль простагландинзалежних механізмів у формуванні гіпертермічної реакції, значення цитокінового дисбалансу, коагуляційної активації, порушень мікроциркуляції та прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в розвитку системних ускладнень. На підставі аналізу літературних джерел обґрунтовано доцільність дослідження інгібіторів ЦОГ як потенційних засобів багатовекторної патогенетичної дії за ГТТ.

У *другому розділі* обґрунтовано мету, завдання, об'єкти, напрями та методи дослідження. Оцінку термопротекторної активності здійснювали за показниками динаміки температури тіла, функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС), гемостазу, серця, нирок та водно-сольового обміну, печінки, низки біохімічних маркерів запалення, стрес-реакції та оксидативного стресу, а також із застосуванням фармакологічного аналізу рецепторних механізмів.

У *третьому розділі* запропоновано добре відтворювану експериментальну модель ГТТ у статевозрілих щурів шляхом експозиції при температурі  $+55\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв, що забезпечувало розвиток стабільної гіпертермії (у середньому  $4,24 \pm 0,12\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) без летальних наслідків. На цій моделі проведено скринінг семи лікарських препаратів. Встановлено наявність статевих відмінностей термочутливості: у самців гіпертермічна реакція була виразнішою порівняно із самками (збільшення температури на  $5,03 \pm 0,39\text{ }^{\circ}\text{C}$  та  $3,72 \pm 0,22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,01$ ), термопротекторний ефект глюкозаміну гідрохлориду (50 мг/кг, внутрішньошлунково) був виразнішим у самців: приріст температури в них на 32,8 % менше, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ), проти 17,7 % у самок ( $p < 0,05$ ). Серед досліджених препаратів найбільш значущий термопротекторний ефект продемонстрували високоселективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб (8,4 мг/кг, внутрішньошлунково) та неселективний інгібітор ЦОГ-3 парацетамол (125 мг/кг, внутрішньошлунково). Інші інгібітори ЦОГ (еторикоксиб, німесулід, диклофенак натрію та ацетилсаліцилова кислота) не забезпечували достовірного зменшення ступеня гіпертермії, а німесулід та ацетилсаліцилова кислота додатково сповільнювали відновлення температурного гомеостазу. Отримані результати свідчать, що виразність термопротекторного ефекту не визначається селективністю інгібування ізоформ ЦОГ.

*Четвертий розділ* присвячено дослідженню впливу препаратів-лідерів на функціональний стан ЦНС після ГТТ. Встановлено, що теплова травма спричиняє зниження орієнтовно-дослідницької активності, пригнічення

емоційних реакцій та достовірне зменшення фізичної витривалості, тоді як порушень координації рухів і м'язового тону не виявлено. Целекоксиб запобігав розвитку поведінкових порушень та відновлював фізичну витривалість до рівня інтактних тварин. Парацетамол не чинив помітного впливу на поведінкові реакції, але запобігав зниженню фізичної витривалості. В альгометричному тесті “гаряча пластина” парацетамол та целекоксиб зберігали знеболювальний ефект. За позитивним впливом на функціональний стан ЦНС та фізичну витривалість за ГТТ целекоксиб виявляє виразнішу захисну дію, ніж парацетамол.

У п'ятому розділі наведено результати дослідження стану системи гемостазу. У найгострішому періоді ГТТ виявлено активацію процесів тромбоутворення, що проявлялася значним (понад 2 рази) підвищенням рівня D-димеру ( $14,24 \pm 1,65$ ;  $p < 0,001$ ) без суттєвих змін показників коагулограми. Целекоксиб повністю нормалізував зазначений показник ( $6,15 \pm 0,90$ ;  $p < 0,001$ ), тоді як парацетамол сприяв його достовірному зниженню ( $7,36 \pm 0,79$ ;  $p < 0,01$ ).

Шостий розділ містить результати оцінки функціонального стану серця, нирок та печінки. ГТТ супроводжувалася електрокардіографічними ознаками порушення внутрішньошлуночкової провідності та реполяризації міокарда, зокрема подовженням інтервалу QT і збільшенням систолічного показника, що є маркером погіршення скоротливої функції серця. Виникали олігурія, зниження швидкості клубочкової фільтрації, електролітні порушення (гіпонатріємія, гіперкаліємія), значно підвищувався гематокрит. Мали місце гіперпротеїнемія (ймовірно, зумовлена гемоконцентрацією), зниження активності гамма-глутамілтрансферази. Целекоксиб сприяв поліпшенню скоротливої функції міокарда, але не усував подовження інтервалу QT; відновлював електролітний баланс крові, не виявляючи нефротоксичних властивостей, зменшував гематокрит, нормалізував протеїнемію та активність гамма-глутамілтрансферази. Парацетамол сприяв нормалізації провідності та скоротливої функції серця, оскільки усував

подовження інтервалу QT та знижував систолічний показник. Водночас парацетамол у частини тварин посилював азотемію та олігурію, що свідчить про його потенційну нефротоксичність, не усував гіпонатріємію та гіперкаліємію, лише частково коригував порушення білкового обміну.

У цьому розділі встановлено низку молекулярних механізмів термопротекторної дії целекоксибу та парацетамолу. ГТТ у групі нелікованих тварин супроводжувалася розвитком стрес-реакції з ознаками тріади Сельє, особливістю якої було не збільшення, а тенденційне зменшення маси наднирників, що відрізняє досліджувану патологію від інших видів стрес-реакції та може пояснюватися швидко прогресуючим характером стресу з виснаженням наднирників. Виразки та ерозії у шлунку спостерігалися не у всіх щурів. На тлі парацетамолу нормалізувалася маса тимуса та наднирників, але достовірно збільшувалася кількість тварин із гіперемією слизової оболонки шлунка. На тлі целекоксибу показники тріади Сельє відповідали інтактному контролю. У нелікованих щурів з ГТТ восьмикратно підвищувався рівень HSP70 у крові та печінці, зростала концентрація як прозапального інтерлейкіну-1 $\beta$ , так і протизапального інтерлейкіну-4, збільшувався рівень ЦОГ-2, посилювалися процеси ліпопероксидації, зменшувався вміст аденозинтрифосфату (АТФ) у печінці. Целекоксиб достовірно зменшував рівень ЦОГ-2, більш повно нормалізував цитокіновий профіль, ефективніше обмежував оксидативний стрес та сприяв підвищенню вмісту АТФ, тоді як парацетамол поглиблював оксидативний стрес та не впливав на рівень АТФ. Фармакологічний аналіз із застосуванням блокаторів адренергічних, холінергічних, гістамінових, серотонінових та опіюїдних рецепторів показав, що термопротекторна дія целекоксибу реалізується переважно через простагландинзалежні механізми, тоді як ефект парацетамолу має багатокомпонентний характер із залученням  $\beta$ -адренергічних, серотонінергічних та опіюїдних шляхів. За критерієм зменшення ступеня гіпертермії на моделі ГТТ виявлено виразні термопротекторні властивості у  $\beta_{1,2}$ -адреноблокатора пропранололу та  $\alpha_1$ -

адреноблокатора доксазозину, дещо слабші — в антагоніста опіїдних рецепторів налоксону, антагоніста  $H_1$ -гістамінових рецепторів біластину та антагоніста серотонінових  $5-HT_2$ -рецепторів ципрогептадину.

На підставі комплексу отриманих результатів вперше доведено, що целекоксиб демонструє виразніший, ніж парацетамол, системний термопротекторний ефект, забезпечуючи ефективнішу корекцію гіпертермії, запальної відповіді та стрес-реакції, коагуляційної активації, оксидативного стресу та поліорганної дисфункції. Обґрунтовано перспективність застосування насамперед целекоксибу для патогенетично спрямованої фармакологічної корекції ГТТ. Менш виразні термопротекторні властивості парацетамолу можуть зумовлювати його застосування при ГТТ за наявності протипоказань до застосування целекоксибу.

Результати експериментальних досліджень за темою дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес профільних кафедр закладів вищої медичної та фармацевтичної освіти: кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (протокол № 6 від 17 січня 2025 р.), кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету (протокол № 17 від 24 квітня 2025 р.), кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації медичного факультету Дніпровського державного медичного університету (протокол №14 від 25 квітня 2025 р.), кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету (протокол № 7 від 25 грудня 2025 р.), кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (протокол № 11 від 23 січня 2026 р.).

*Ключові слова:* гостра теплова травма, щури, термопротектори, системна запальна відповідь, протизапальний ефект, циклооксигеназа, центральна нервова система, стресовий розлад, знеболювальна дія, ЕКГ, функція нирок, печінка, антиоксидантна дія, білок теплового шоку, рецепторні механізми.

*Список публікацій здобувача:*

1. Chuykova P., Shtrygol' S., Taran A., Yudkevych T., Lebedinets I., Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 2, No. 48. P. 4–11. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.301620 (Особистий внесок — аналіз літературних джерел за темою дослідження, виконання більшої частини експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, узагальнення результатів, написання тексту та підготовка рукопису статті до друку).
2. Chuykova P., Shtrygol' S. 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. V. 29, No. 3. P. 11–19. DOI: 10.26641/2307-0404.2024.3.313072 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).
3. Chuikova P.O., Shtrygol' S.Yu., Lebedinets I.O., Lytkin D.V. Effect of paracetamol and celecoxib on the state of hemocoagulation in the most acute period of heat injury in rats. *Medicni perspektivi*. 2025. V. 30, No. 1. P. 22–28. DOI: 10.26641/2307-0404.2025.1.325234 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).
4. Штриголь С.Ю., Чуйкова П.О., Горбач Т.В., Лебединець І.О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан нирок, обмін натрію та калію та об'єм позаклітинної рідини в щурів за гострої теплової травми. *Одеський медичний журнал*. 2025. №3. С. 98–104. DOI: 10.32782/2226-2008-2025-3-16 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).

5. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів та циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т.19, № 1. С. 68–81. DOI: 10.33250/19.01.068 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку; Штриголь С. Ю. — концептуалізація, організація та методичне забезпечення експериментів, наукове редагування статті).
6. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Електрокардіографічна оцінка впливу парацетамолу та целекоксибу на стан серця за гострої теплової травми в щурів. *Вісник фармації*. 2025. Т. 110, №2. С. 47–54. DOI: 10.24959/nphj.25.181 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку; Штриголь С. Ю. — концептуалізація, організація та методичне забезпечення експериментів, наукове редагування статті).
7. Чуйкова П. О., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В., Лебединець І. О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан печінки та прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів за гострої теплової травми. *Фармацевтичний часопис*. 2025. №2. С. 105–113. DOI: 10.11603/2312-0967.2025.2.15393 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку; Штриголь С. Ю. — концептуалізація, організація та методичне забезпечення експериментів, наукове редагування статті; Горбач Т. В. — участь у виконанні експериментальних досліджень та узагальнення даних; Лебединець І. О. — участь у виконанні експериментальних досліджень).
8. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю., Горбач Т.В. Вплив целекоксибу та парацетамолу на маркери перебігу стрес-реакції за гострої теплової травми в щурів: тріада Сельє, білок теплового шоку, інтерлейкіни.

- Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т.19, № 4. С. 362–376.  
DOI: 10.33250/19.04.362 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку; Штриголь С. Ю. — концептуалізація, організація та методичне забезпечення експериментів, наукове редагування статті; Горбач Т. В. — участь у виконанні експериментальних досліджень та узагальнення даних).
9. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Характеристика моделі гострої теплової травми в щурів. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали V науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю*, м. Харків, 18 травня 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 319.
  10. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Експериментальне обґрунтування застосування інгібіторів каскаду арахідонової кислоти як термопротекторних засобів. *Клінічна фармакологія сьогодні: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності: матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*, 9–10 листопада 2023 року. В.: ВНМУ, 2023. С. 156.
  11. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Парацетамол та целекоксиб — перспективні термопротектори. *Експериментальна та клінічна фармакологія: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету*, 23–24 жовтня 2024 року. м. Харків, 23–24 жовтня 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 103.
  12. Chuukova P.O., Shtrygol S.Yu. Comparative efficacy of celecoxib and paracetamol as thermoprotective agents in an acute heat injury model. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025: abstracts of the international scientific-practical conference*, April 10, 2025. — Kaunas, Lithuania. — Kaunas, 2025. — P. 83.

13. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Пошук та експериментальне вивчення системних термопротекторів при гострій тепловій травмі. *Медицина сьогодні і майбутнього: тенденції, виклики та перспективи розвитку системи охорони здоров'я: міжнародний науково-практичний форум, 05 грудня 2025 року, м. Одеса. Львів — Торунь: Liha-Press, 2025.* С. 207.

## ANNOTATION

*Chuykova P. O.* Experimental substantiation of the choice of medicinal products with systemic thermoprotective action for the correction of heat injury. — Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree by specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy». — National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The study is devoted to the experimental substantiation of the feasibility of using cyclooxygenase (COX) inhibitors with different selectivity as agents for the pharmacological correction of acute heat injury (AHI), the absolute leader among which in terms of the totality of properties proved to be celecoxib.

Currently, heat injury is one of the most urgent problems of extreme and clinical medicine due to the increasing frequency of exposure to high environmental temperatures, which is accompanied by the development of a systemic inflammatory response, disturbances of hemostasis, activation of oxidative stress, and the formation of multiple organ dysfunction. Despite the significant prevalence of heat-related injuries, issues of pathogenetically substantiated pharmacological prevention and therapy of AHI remain insufficiently developed.

*The first chapter* of the dissertation presents modern views on the etiology and pathogenesis of AHI, the role of prostaglandin-dependent mechanisms in the formation of the hyperthermic reaction, the significance of cytokine imbalance, coagulation activation, disturbances of microcirculation, and pro-oxidant–antioxidant balance in the development of systemic complications. Based on the analysis of literature sources, the feasibility of studying COX inhibitors as potential agents of multivector pathogenetic action in AHI is substantiated.

*The second chapter* substantiates the aim, objectives, objects, directions, and research methods. The thermoprotective activity was evaluated according to indicators of body temperature dynamics, the functional state of the central nervous system (CNS), hemostasis, heart, kidneys and water–salt metabolism, liver, a number of biochemical markers of inflammation, stress reaction and oxidative stress, as well as by applying pharmacological analysis of receptor mechanisms.

*The third chapter* proposes a well-reproducible experimental model of AHI in sexually mature rats by exposure at a temperature of +55 °C for 30 minutes, which ensured the development of stable hyperthermia (on average  $4.24 \pm 0.12$  °C) without lethal consequences. In this model, seven medicinal products were screened. The presence of sex differences in thermosensitivity was established: in males the hyperthermic reaction was more pronounced compared with females (temperature increase by  $5.03 \pm 0.39$  °C and  $3.72 \pm 0.22$  °C, respectively,  $p < 0.01$ ). The thermoprotective effect of glucosamine hydrochloride (50 mg/kg, intragastrically) was more pronounced in males: the temperature increase in them was 32.8 % lower than in the control ( $p < 0.01$ ) versus 17.7 % in females ( $p < 0.05$ ). Among the studied drugs, the most significant thermoprotective effect was demonstrated by the highly selective COX-2 inhibitor celecoxib (8.4 mg/kg, intragastrically) and the non-selective COX-3 inhibitor paracetamol (125 mg/kg, intragastrically). Other COX inhibitors (etoricoxib, nimesulide, diclofenac sodium, and acetylsalicylic acid) did not provide a significant reduction in the degree of hyperthermia, and nimesulide and acetylsalicylic acid additionally slowed the restoration of temperature homeostasis. The obtained results indicate that the severity of the thermoprotective effect is not determined by the selectivity of inhibition of COX isoforms.

*The fourth chapter* is devoted to the study of the effect of the leading drugs on the functional state of the CNS after AHI. It was established that heat injury causes a decrease in exploratory activity, suppression of emotional reactions, and a significant reduction in physical endurance, whereas disturbances of motor

coordination and muscle tone were not detected. Celecoxib prevented the development of behavioral disorders and restored physical endurance to the level of intact animals. Paracetamol did not exert a noticeable effect on behavioral reactions but prevented the decrease in physical endurance. In the algometric “hot plate” test, paracetamol and celecoxib retained an analgesic effect. In terms of the positive influence on the functional state of the CNS and physical endurance in AHI, celecoxib exhibits a more pronounced protective effect than paracetamol.

*The fifth chapter* presents the results of the study of the state of the hemostasis system. In the most acute period of AHI, activation of thrombus formation processes was detected, manifested by a significant (more than twofold) increase in the level of D-dimer ( $14.24 \pm 1.65$ ;  $p < 0.001$ ) without substantial changes in coagulation parameters. Celecoxib completely normalized this indicator ( $6.15 \pm 0.90$ ;  $p < 0.001$ ), whereas paracetamol contributed to its significant decrease ( $7.36 \pm 0.79$ ;  $p < 0.01$ ).

*The sixth chapter* contains the results of evaluating the functional state of the heart, kidneys, and liver. AHI was accompanied by electrocardiographic signs of disturbances in intraventricular conduction and myocardial repolarization, in particular prolongation of the QT interval and an increase in the systolic index, which is a marker of deterioration of cardiac contractile function. Oliguria occurred, the glomerular filtration rate decreased, electrolyte disturbances developed (hyponatremia, hyperkalemia), and hematocrit increased significantly. Hyperproteinemia (probably caused by hemoconcentration) and a decrease in gamma-glutamyltransferase activity were observed. Celecoxib contributed to the improvement of myocardial contractile function but did not eliminate QT interval prolongation; it restored the electrolyte balance of the blood without demonstrating nephrotoxic properties, reduced hematocrit, normalized proteinemia, and gamma-glutamyltransferase activity. Paracetamol contributed to normalization of cardiac conduction and contractile function, as it eliminated QT interval prolongation and reduced the systolic index. At the same time, in some animals paracetamol increased azotemia and oliguria, which indicates its potential nephrotoxicity; it did

not eliminate hyponatremia and hyperkalemia and only partially corrected disturbances of protein metabolism.

*The seventh chapter* identified a number of molecular mechanisms of the thermoprotective action of celecoxib and paracetamol. AHI in untreated animals was accompanied by the development of a stress reaction with signs of Selye's triad, the peculiarity of which was not an increase but a tendency toward a decrease in adrenal mass, which distinguishes the studied pathology from other types of stress reactions and may be explained by the rapidly progressing nature of stress with adrenal exhaustion. Ulcers and erosions in the stomach were observed not in all rats. Against the background of paracetamol administration, the mass of the thymus and adrenal glands normalized, but the number of animals with hyperemia of the gastric mucosa increased significantly. Against the background of celecoxib administration, the indicators of Selye's triad corresponded to those of the intact control. In untreated rats with AHI, the level of HSP70 in the blood and liver increased eightfold; the concentration of both the pro-inflammatory interleukin-1 $\beta$  and the anti-inflammatory interleukin-4 increased; the level of COX-2 increased; lipid peroxidation processes intensified; and the content of adenosine triphosphate (ATP) in the liver decreased. Celecoxib significantly reduced the level of COX-2, more completely normalized the cytokine profile, more effectively limited oxidative stress, and contributed to an increase in ATP content, whereas paracetamol deepened oxidative stress and did not affect ATP levels. Pharmacological analysis using blockers of adrenergic, cholinergic, histamine, serotonin, and opioid receptors showed that the thermoprotective action of celecoxib is mainly realized through prostaglandin-dependent mechanisms, whereas the effect of paracetamol has a multicomponent character involving  $\beta$ -adrenergic, serotonergic, and opioid pathways. According to the criterion of reducing the degree of hyperthermia in the AHI model, pronounced thermoprotective properties were revealed in the  $\beta_{1,2}$ -adrenoblocker propranolol and the  $\alpha_1$ -adrenoblocker doxazosin; somewhat weaker ones were found in the

opioid receptor antagonist naloxone, the H<sub>1</sub>-histamine receptor antagonist bilastine, and the serotonin 5-HT<sub>2</sub>-receptor antagonist cyproheptadine.

Based on the complex of obtained results, it was demonstrated for the first time that celecoxib exhibits a more pronounced systemic thermoprotective effect than paracetamol, providing more effective correction of hyperthermia, inflammatory response and stress reaction, coagulation activation, oxidative stress, and multiple organ dysfunction. The prospects of using primarily celecoxib for pathogenetically oriented pharmacological correction of AHI are substantiated. The less pronounced thermoprotective properties of paracetamol may justify its use in AHI in the presence of contraindications to the use of celecoxib.

The results of the experimental research conducted within the framework of the dissertation were implemented in the scientific and pedagogical process of specialized departments of higher medical and pharmaceutical education institutions of Ukraine, including V. N. Karazin Kharkiv National University, Poltava State Medical University, Dnipro State Medical University, Odesa National Medical University, and Bukovinian State Medical University. Based on the dissertation materials, 13 scientific works have been published, including 8 articles in professional scientific journals and 5 abstracts in the proceedings of national and international scientific conferences.

*Keywords:* acute heat injury, rats, thermoprotectors, systemic inflammatory response, anti-inflammatory effect, cyclooxygenase, central nervous system, stress disorder, analgesic effect, ECG, kidney function, liver, antioxidant action, heat shock protein, receptor mechanisms.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
<b>РОЗДІЛ 1. ТЕПЛОВА ТРАВМА ТА ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ</b>	
<b>ЕФЕКТИВНОСТІ ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ .....</b>	<b>33</b>
(огляд літератури) .....	33
1.1 Етіологія, патогенез та клінічні прояви теплової травми.....	33
1.2 Класифікація та ступені тяжкості теплових уражень .....	39
1.3 Сучасні підходи до профілактики та лікування гострої теплової травми.....	41
1.4 Експериментальні дослідження та потенційні фармакологічні підходи до термопротекції за гострої теплової травми .....	45
1.5 Фармакологічна модуляція циклооксигеназного та запального каскадів як напрям термопротекції при гострій тепловій травмі .....	51
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	
<b>2.1 Експериментальні тварини, дотримання норм біоетики.....</b>	
<b>2.2 Дизайн дослідження.....</b>	
<b>2.3 Скринінг потенційних термопротекторів з-поміж інгібіторів циклооксигенази різної селективності .....</b>	
<b>2.4 Дослідження впливу лідерів скринінгу на функціональний стан центральної нервової системи та фізичну витривалість .....</b>	
<b>2.5 Дослідження впливу лідерів скринінгу на систему гемостазу .....</b>	
<b>2.6 Дослідження впливу лідерів скринінгу на функціональний стан серця, нирок та водно-сольового обміну, печінки .....</b>	
<b>2.7 Дослідження впливу лідерів скринінгу на перебіг теплової стрес-реакції.....</b>	
<b>2.8 Дослідження впливу лідерів скринінгу на маркери запалення за гострої теплової травми .....</b>	
<b>2.9 Фармакологічний аналіз участі рецепторних механізмів термопротекторної дії лідерів скринінгу .....</b>	

2.10 Дослідження впливу лідерів скринінгу на прооксидантно-антиоксидантний баланс та вміст аденозинтрифосфату за гострої теплової травми.....	67
2.11 Статистичний та кореляційний аналіз.....	69
<b>РОЗДІЛ 3. МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ ТА СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ТЕРМОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ .....</b>	
3.1 Розроблення моделі нелетальної гострої теплової травми в білих щурів.....	70
3.2 Залежність чутливості щурів до гострої теплової травми від статі .....	72
3.3 Дослідження термопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду в щурів різної статі на моделі гострої теплової травми .....	73
3.4 Скринінгові дослідження інгібіторів циклооксигенази як потенційних термопротекторів на моделі гострої теплової травми .....	75
Висновки до розділу 3 .....	81
<b>РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ЛІДЕРІВ ЗА ТЕРМОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ НА СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ .....</b>	
4.1 Вплив целекоксибу та парацетамолу на поведінкові реакції щурів у тесті відкритого поля у відновному періоді гострої теплової травми.....	83
4.2 Вплив целекоксибу та парацетамолу на м'язовий тонус і координацію рухів щурів у відновному періоді гострої теплової травми .....	86
4.3 Вплив целекоксибу та парацетамолу на больову чутливість щурів у відновному періоді гострої теплової травми .....	87
4.4 Вплив целекоксибу та парацетамолу на фізичну витривалість щурів у відновному періоді гострої теплової травми .....	88
Висновки до розділу 4 .....	91

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ЛІДЕРІВ ЗА ТЕРМОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ НА СТАН ГЕМОСТАЗУ ЩУРІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ.....	93
5.1 Вплив целекоксибу та парацетамолу на гемокоагуляцію та фібриноліз у щурів після гострої теплової травми.....	93
Висновки до розділу 5 .....	95
РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ЛІДЕРІВ ЗА ТЕРМОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ НА СТАН ВІСЦЕРАЛЬНИХ СИСТЕМ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ.....	96
6.1 Електрокардіографічний аналіз впливу целекоксибу та парацетамолу на стан серця щурів у відновному періоді гострої теплової травми.....	96
6.2 Вплив целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан нирок та обмін натрію та калію щурів у відновному періоді гострої теплової травми.....	10
0	
6.3 Вплив целекоксибу та парацетамолу на об'єм позаклітинної рідини та гематокрит у щурів із гострою тепловою травмою.....	105
6.4 Вплив целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан печінки щурів у відновному періоді гострої теплової травми.....	107
Висновки до розділу 6 .....	110
РОЗДІЛ 7. ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ТЕРМОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ.....	113
7.1 Вплив целекоксибу та парацетамолу на перебіг стрес-реакції за критеріями тріади Сельє .....	114
7.2 Вплив целекоксибу та парацетамолу на білок теплового шоку в крові та печінці щурів із гострою тепловою травмою .....	116
7.3 Вплив целекоксибу та парацетамолу на вміст циклооксигенази-2 .....	118
у крові щурів із гострою тепловою травмою .....	118

7.4 Вплив целекоксибу та парацетамолу на вміст інтерлейкінів у крові та печінці щурів із гострою тепловою травмою .....	119
7.5 Участь низки рецепторних механізмів у термопротекторній дії целекоксибу та парацетамолу за гострої теплової травми в щурів .....	121
7.6 Вплив целекоксибу та парацетамолу на прооксидантно-антиоксидантний баланс та вміст аденозинтрифосфату у печінці щурів із гострою тепловою травмою .....	126
Висновки до розділу 7 .....	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	132
ВИСНОВКИ .....	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	168
ДОДАТКИ.....	192

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- АлАТ — аланінамінотрансфераза  
АОС — антиоксиданта система  
АсАТ — аспартатамінотрансфераза  
АСК — ацетилсаліцилова кислота  
АТФ — аденозинтрифосфат  
АЧТЧ — активований частковий тромбопластиновий час  
в/в — внутрішньовенно  
в/о — внутрішньоочеревинно  
в/ш — внутрішньошлунково  
ВП — відкрите поле  
Г г/х — глюкозаміну гідрохлорид  
ГГНС — гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система  
ГГТ — гамма-глутамілтрансфераза  
ГТТ — гостра теплова травма  
ДВЗ — дисеміноване внутрішньосудинне згортання  
ДК — дієнові кон'югати  
ЕКГ — електрокардіограма  
ІК — інтактний контроль  
КП — контрольна патологія  
ЛЗ — лікарський засіб  
НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби  
ОЦК — об'єм циркулюючої крові  
ПОЛ — пероксидне окиснення ліпідів  
ПЧ — протромбіновий час  
СОД — супероксиддисмутаза  
СП — систолічний показник  
ТЧ — тромбіновий час  
ЦНС — центральна нервова система

ЦОГ — циклооксигеназа

ЧСС — частота серцевих скорочень

ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

HSP — білок теплового шоку

IL-1 $\beta$  — інтерлейкін-1 $\beta$

IL-4 — інтерлейкін-4

NAC — N-ацетилцистеїн

NO — оксид азоту

PGE<sub>2</sub> — простагландин E<sub>2</sub>

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Одним із пріоритетних завдань сучасної медицини та фармації є збереження та поліпшення здоров'я населення, що має не лише медичне, але й вагоме соціально-економічне та державне значення.

В умовах глобальних кліматичних змін, урбанізації, зростання техногенного навантаження та підвищення частоти екстремальних температурних впливів проблема ушкодження організму високими температурами докільля набуває особливої актуальності [204]. Дослідження [91] демонструє зростання смертності, спричиненої підвищенням глобальних температур, з 0,83 % у 2000–2003 роках до 1,04 % у 2016–2019 роках. У світовому масштабі це відповідає приблизно 500 000 додаткових смертей щороку через захворювання, пов'язані зі спекою. Актуальність цієї проблеми підтверджується й новітніми даними [211], згідно з якими середня кількість смертей, асоційованих із впливом екстремальної спеки, у світі становить близько 546 000 випадків на рік, а рівень смертності зріс більш ніж на 20 % порівняно з 1990-ми роками, що відображає системний вплив кліматичних змін на стан здоров'я населення.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, за останні 50 років найбільша кількість летальних наслідків у Європі (148 109 зареєстрованих випадків), що пов'язані з погодними умовами, пов'язана з екстремальними температурами [236]. Частота теплових уражень у світі щороку зростає, що пов'язано не тільки зі змінами кліматичних умов. Зміни способу життя та підвищення фізичної активності населення також сприяють почастішанню гострих теплових травм (ГТТ). Зростання популярності активного відпочинку та спорту не завжди супроводжується дотриманням заходів безпеки під час тренувань на відкритому повітрі в спеку, що призводить до зростання частоти теплових ударів серед спортсменів і прихильників активного відпочинку [162]. Мають значення соціально-економічні умови. У зоні підвищеного

ризик перебувають люди, що працюють на відкритому повітрі або в приміщеннях без кондиціонування, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. До цієї категорії належать сільськогосподарські працівники, будівельники, працівники транспорту тощо [183, 214]. Нарешті, демографічні зміни, зокрема старіння населення, також сприяють зростанню випадків ГТТ, оскільки літні люди більш вразливі до високих температур через фізіологічні зміни та наявність хронічних захворювань [19].

ГТТ є одним із найбільш небезпечних екстремальних впливів фізичних чинників на організм людини [79]. Вона виникає внаслідок порушення балансу між теплопродукцією та тепловіддачею, що призводить до розвитку системної гіпертермії, дезорганізації механізмів терморегуляції та прогресуючого ураження життєво важливих органів і систем [155]. На відміну від фізіологічної адаптивної гіпертермії, ГТТ супроводжується зривом компенсаторних реакцій, що зумовлює високу летальність і значний ризик розвитку тяжких ускладнень.

Теплові ураження є актуальними для більшості регіонів світу. Вони трапляються як у країнах із жарким кліматом, так і в помірних широтах у періоди аномальної спеки [85, 159]. В Україні проблема ГТТ набула особливої гостроти в останні роки у зв'язку зі зростанням кількості аномально спекотних літніх періодів, погіршенням екологічної ситуації та триваючими бойовими діями [235]. Військовослужбовці, рятувальники, працівники промислових підприємств, сільського господарства та транспорту піддаються тривалому впливу високих температур у поєднанні з фізичним навантаженням, дегідратацією та психоемоційним стресом, що суттєво підвищує ризик розвитку ГТТ [208].

Патогенез ГТТ має багатоконпонентний характер і включає порушення центральної та периферичної терморегуляції, дисфункцію центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинні розлади, дегідратацію та електролітний дисбаланс, активацію запальної відповіді та оксидативного стресу [76, 136]. Надмірне підвищення температури тіла призводить до

ушкодження клітинних мембран, денатурації білків, мітохондріальної дисфункції та активації апоптотичних і некротичних процесів [28]. Особливу роль у формуванні теплового ушкодження відіграє надмірна продукція прозапальних цитокінів, активація каскаду арахідонової кислоти та порушення системи гемостазу з посиленням тромбоутворенням, що сприяє розвитку поліорганної недостатності [135].

Незважаючи на значну медико-соціальну значущість ГТТ, сучасні підходи до її профілактики та лікування залишаються недостатньо ефективними [201]. Наявні терапевтичні заходи переважно мають симптоматичний характер і скеровані на зниження температури тіла та корекцію водно-електролітних порушень, тоді як фармакологічні засоби із системною термопротекторною дією практично відсутні [7, 89]. Арсенал лікарських засобів (ЛЗ), здатних впливати на ключові ланки патогенезу ГТТ, є обмеженим, а їхня ефективність і безпека потребують подальшого експериментального обґрунтування.

У зв'язку з цим перспективним напрямом сучасної фармакології є пошук і дослідження потенційних термопротекторів — ЛЗ, здатних підвищувати резистентність організму до дії високих температур, обмежувати розвиток системної гіпертермії, зменшувати виразність запальної реакції, оксидативного стресу та поліорганних порушень. Особливий інтерес становлять препарати з багатокомпонентним механізмом дії, що поєднують протизапальні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні та стрес-лімітуючі властивості. З огляду на роль запального каскаду у патогенезі ГТТ увагу привертають інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) різної селективності, а також протизапальні засоби з іншими механізмами дії, як-от глюкозаміну гідрохлорид (Г г/х), термопротекторні властивості якого виявлено у скринінговому дослідженні [4]. Важливо також верифікувати можливі статеві відмінності чутливості до ГТТ та термопротекторного ефекту на тваринній моделі, позаяк в експерименті на мишах показано, що самки виявляють більшу резистентність до теплового ураження [192]; це, зокрема, важливо не

лише у фундаментальному аспекті, а й для вибору тварин певної статі для фармакологічних досліджень.

Отже, доклінічні дослідження, присвячені пошуку перспективних антигіпертермічних ЛЗ, зокрема інгібіторів ЦОГ, для комплексної корекції ГТТ є актуальними, науково обґрунтованими та мають важливе теоретичне й практичне значення для сучасної медицини та фармації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана у межах запланованої науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), а також фундаментального наукового дослідження Міністерства охорони здоров'я України № 0124U002023 «Експериментальне обґрунтування вибору термопротекторного препарату для профілактики та лікування гострої теплової травми», що виконується за рахунок коштів Державного бюджету України (Наказ МОЗ України № 82 від 16.01.2024), період виконання: 2024 р.

**Мета і завдання дослідження.** Мета дисертаційної роботи — цілеспрямований пошук перспективних антигіпертермічних лікарських препаратів для профілактики та лікування ГТТ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Запропонувати модель ГТТ на щурах, що не викликає загибелі тварин.

2. Виявити можливі статеві відмінності термочутливості щурів на обраній моделі ГТТ. Провести скринінг на термопротекторну активність низки засобів, від яких за сукупністю фармакологічних властивостей можливо очікувати захисну дію за теплового ураження: субстанції Г г/х та ЛЗ, що інгібують ЦОГ із різною селективністю.

3. Визначити на тваринах більш чутливої до теплового ураження статі вплив препаратів-лідерів скринінгу на функціональний стан ЦНС після ГТТ

за показниками поведінкових реакцій, м'язового тону та координації рухів, больової чутливості та фізичної витривалості щурів.

4. Дослідити вплив препаратів-лідерів скринінгу на зміни системи гемостазу у відновному періоді після ГТТ.

5. Оцінити вплив препаратів-лідерів скринінгу на функціональний стан низки вісцеральних органів та систем (серця, нирок та водно-сольового обміну, печінки) за ГТТ.

6. Встановити можливі механізми термопротекторної дії препаратів-лідерів за їхнім впливом на перебіг стрес-реакції за тріадою Сельє, рівень білка теплового шоку HSP70, ЦОГ-2, прозапальних і протизапальних інтерлейкінів, а також на прооксидантно-антиоксидантний баланс.

7. З'ясувати методом фармакологічного аналізу можливу участь низки рецепторних механізмів (зокрема опіоїдних, М-холіно-,  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецепторів,  $H_1$ -гістамінових, 5-HT<sub>2</sub>-серотонінових рецепторів) у термопротекторному ефекті препаратів-лідерів, а також власний вплив ЛЗ-аналізаторів (антагоністів зазначених рецепторів) на термочутливість тварин.

*Об'єкт дослідження* — фармакокорекція ГТТ.

*Предмет дослідження* — термопротекторний ефект лікарських препаратів та його механізми.

**Методи дослідження.** Для виконання завдань, що поставлені у роботі, використано такі методи досліджень: загальнонаукові (аналіз, узагальнення), патофізіологічні (моделювання ГТТ), фармакологічні (скринінг потенційних термопротекторних засобів, дослідження їхнього впливу на перебіг ГТТ, функціональний стан ЦНС, вісцеральні органи, систему гемостазу та стрес-реалізуючі механізми), фізіологічні (реєстрація ректальної температури тіла, електрокардіографічні дослідження), біохімічні (визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), вмісту загального білка, креатиніну, сечовини, глюкози, показників прооксидантно-антиоксидантного стану, зокрема дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-реактантів, активності супероксиддисмутази

(СОД) та каталази), гематологічні (визначення гематокриту, протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), імунохімічні (визначення вмісту D-димеру, прозапальних та протизапальних інтерлейкінів, HSP70, ЦОГ-2), статистичні (обробка результатів із використанням ліцензійних програм Statistica 10.0 та Microsoft Excel із застосуванням критеріїв Шапіро-Вілка, Краскела-Волліса, Манна-Вітні, парного критерію Вілкоксона, кутового перетворення Фішера ( $\phi$ ), кореляційного аналізу).

**Наукова новизна отриманих результатів.** У порівняльному експериментальному дослідженні вперше проведено системну оцінку термопротекторної активності низки фармакологічних засобів різних груп на моделі ГТТ, що дозволило встановити сполуки-лідери за ефективністю термопротекторної дії. Показано, що з-поміж досліджених препаратів целекоксиб і парацетамол виявляють найвиразніші термопротекторні властивості, статистично значуще зменшуючи тяжкість системних порушень, індукованих ГТТ. Встановлено, що потужний термопротекторний ефект не є загальною рисою високоселективних інгібіторів ЦОГ-2, позаяк він не притаманний еторикоксибу.

Підтверджено в досліджах на щурах, що самці чутливіші, ніж самки, до ГТТ, і вперше встановлено, що Г г/х чинить виразніший термопротекторний ефект у самців, тобто більш термочутливої статі.

Доведено, що профілактичне застосування целекоксибу та парацетамолу найбільш ефективно запобігає гіпертермії за ГТТ, сприяє скороченню тривалості відновного періоду. При цьому целекоксиб виявляє виразніший нормалізувальний вплив на температурний гомеостаз, що свідчить про його патогенетично обґрунтовану термопротекторну дію.

Вперше показано, що за умов ГТТ целекоксиб і парацетамол позитивно впливають на функціональний стан ЦНС, зменшуючи прояви теплоіндукованої нейротоксичності, нормалізуючи поведінкові реакції, м'язовий тонус, координацію рухів і фізичну витривалість тварин. При цьому

целекоксиб демонструє виразніший нейропротекторний ефект, що може бути пов'язано з його потужним протизапальним та антиоксидантним впливом.

Вперше доведено, що за ГТТ целекоксиб і парацетамол модулюють стан системи гемостазу, запобігаючи тромбоутворенню.

Вперше встановлено, що целекоксиб і парацетамол за ГТТ неоднаково впливають на ушкодження внутрішніх органів та зсуви обміну речовин. Обидва засоби усувають порушення скоротливості міокарда, проте парацетамол нормалізує збільшений інтервал QT, а целекоксиб не має такого впливу. Целекоксиб, на відміну від парацетамолу, сприятливо впливає на функціональний стан нирок і водно-сольового обміну, нормалізує порушення електролітного складу крові, та краще впливає на функціональний стан печінки.

Показано, що перебіг стрес-реакції за ГТТ відрізняється тенденційним зниженням маси надниркових залоз (що відрізняє тепловий стрес від інших видів стресу). Парацетамол та целекоксиб, що майже однаковою мірою значно зменшують ступінь гіпертермії, виявляють стреспротекторний ефект: зберігають коефіцієнти маси наднирників та тимуса в межах норми, запобігають утворенню виразок. Проте парацетамол викликає, а целекоксиб усуває гіперемію слизової оболонки шлунка. Вперше виявлено, що целекоксиб значно ефективніше за парацетамол зменшує підвищений рівень HSP70 у сироватці крові та печінці, що вказує на більшу стрес-протекторну активність.

Вперше показано, що за ГТТ парацетамол не впливає на підвищений рівень ЦОГ-2, а целекоксиб достовірно зменшує його, що може брати участь у механізмі не лише протизапальної, а й термопротекторної активності високоселективного інгібітора ЦОГ-2. Доведено, що в механізмі термопротекторного ефекту целекоксибу, на відміну від парацетамолу, бере участь нормалізувальний вплив на вміст про- та протизапальних цитокінів, що вказує на ефективніше пригнічення запальної відповіді.

Вперше виявлено на підставі значного послаблення термопротекторних властивостей парацетамолу пропранололом, ципрогептадином і налоксоном, що в його антигіпертермічному ефекті беруть участь  $\beta_{1,2}$ -адренорецептори, 5-HT<sub>2</sub>-серотонінові та опіюїдні рецептори, а до аналогічного ефекту целекоксибу вони не залучені. Вперше за критерієм зменшення ступеня гіпертермії на моделі ГТТ виявлено виразні термопротекторні властивості у  $\beta_{1,2}$ -адреноблокатора пропранололу та  $\alpha_1$ -адреноблокатора доксазозину, дещо слабші – в антагоніста опіюїдних рецепторів налоксону, антагоніста H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів біластину та антагоніста серотонінових 5-HT<sub>2</sub>-рецепторів ципрогептадину.

Вперше показано, що за ГТТ парацетамол лише частково коригує оксидативний стрес і здатен посилювати оксидативне ушкодження, тоді як целекоксиб забезпечує значне зниження ліпопероксидації, підвищення антиоксидантної активності та часткове відновлення вмісту аденозинтрифосфату (АТФ), демонструючи ефективніший антиоксидантний та енергозберігаючий ефект у печінці.

**Практичне значення отриманих результатів.** Комплекс отриманих результатів експериментально обґрунтовує доцільність цілеспрямованого пошуку та фармакологічного дослідження нових термопротекторних засобів серед природних і синтетичних сполук, а також перспективність застосування парацетамолу та, особливо, целекоксибу за ГТТ як потенційних термопротекторних засобів з політропним механізмом дії, що відкриває нові можливості для оптимізації фармакотерапії гострих теплових уражень. Обґрунтовано здатність парацетамолу та, особливо, целекоксибу зменшувати виразність порушень терморегуляції, функціонального стану ЦНС та вісцеральних органів, системи гемостазу, прооксидантно-антиоксидантного балансу та імунозапальної відповіді, що розвиваються за умов ГТТ. Це дозволяє розглядати целекоксиб та парацетамол як ЛЗ з потенційною термопротекторною активністю, що реалізується через вплив на ключові патогенетичні ланки теплового ушкодження організму.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес профільних кафедр закладів вищої медичної та фармацевтичної освіти: кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (протокол № 6 від 17 січня 2025 р.), кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету (протокол № 17 від 24 квітня 2025 р.), кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації медичного факультету Дніпровського державного медичного університету (протокол №14 від 25 квітня 2025 р.), кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету (протокол № 7 від 25 грудня 2025 р.), кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (протокол № 11 від 23 січня 2026 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Авторка безпосередньо здійснила патентно-інформаційний пошук та аналіз вітчизняних і зарубіжних літературних джерел з проблеми ГТТ та фармакологічної корекції порушень, що виникають за умов впливу високих температур; виконала експериментальні дослідження зокрема моделювання ГТТ, скринінгові дослідження потенційних термопротекторів, дослідження функціонального стану ЦНС, серцево-судинної системи, вісцеральних органів, системи гемостазу, прооксидантно-антиоксидантного балансу, імунозапальної відповіді та експресії HSP70; статистичну обробку кількісних даних результатів експериментів, їх аналіз, інтерпретацію та узагальнення; систематизувала результати та оформила дисертаційну роботу; підготувала наукові публікації за матеріалами дисертації до друку.

Визначення мети, завдань дослідження, формування концепції роботи, опанування методів дослідження, обговорення та узагальнення результатів здійснювалися за участі наукового керівника. Співавторами наукових праць є науковий керівник С. Ю. Штриголь, а також науковці, спільно з якими проведено дослідження: Т. В. Горбач, І. О. Лебединець, Т. К. Юдкевич, Д. В. Литкін, А. В. Таран, Д. В. Оклеї. У наукових працях, опублікованих у

співавторстві, дисертантці належить фактичний матеріал та основний творчий внесок. Частина біохімічних досліджень виконано на кафедрі біологічної хімії Харківського Національного медичного університету за консультативної допомоги доцента Т. В. Горбач.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня, зокрема на: Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 18 травня 2023 р.), де наведено характеристику експериментальної моделі ГТТ в щурів; XII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія сьогодні: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності» (Вінниця, 9–10 листопада 2023 р.), на якій викладено експериментальне обґрунтування застосування інгібіторів каскаду арахідонової кислоти як термопротекторних засобів; Міжнародній науково-практичній конференції «Експериментальна та клінічна фармакологія», присвяченій 100-річчю кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (Харків, 23–24 жовтня 2024 р.), де доповідалися результати порівняльного дослідження термопротекторних властивостей парацетамолу та целекоксибу; Міжнародній науково-практичній конференції «Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025» (Kaunas, Lithuania, April 10, 2025), на якій представлено результати порівняльної оцінки ефективності целекоксибу та парацетамолу як термопротекторних засобів в експериментальній моделі ГТТ; Міжнародному науково-практичному форумі «Медицина сьогодні і майбутнього: тенденції, виклики та перспективи розвитку системи охорони здоров'я» (Одеса, 05 грудня 2025 р.), де висвітлено результати пошуку та експериментального вивчення системних термопротекторів при ГТТ.

**Структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 206 сторінках комп'ютерного друку і складається з анотації, вступу, огляду

літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів експериментальних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню одержаних даних, висновків, переліку використаних джерел, що містить 240 найменувань (9 — кирилицею, 231 — латиницею), а також 3 додатків. Основний текст дисертації становить 151 сторінку друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 24 таблицями та 6 рисунками.

**РОЗДІЛ 1**  
**ТЕПЛОВА ТРАВМА ТА ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ**  
**ЕФЕКТИВНОСТІ ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**  
**(огляд літератури)**

1.1 Етіологія, патогенез та клінічні прояви теплової травми

Основною причиною розвитку ГТТ є дія високої температури довкілля, що перевищує компенсаторні можливості системи терморегуляції організму, у поєднанні з підвищеною теплопродукцією або порушенням механізмів тепловіддачі [108]. За таких умов фізіологічні адаптаційні реакції, спрямовані на підтримання температурного гомеостазу, стають неефективними, що призводить до прогресуючого підвищення температури тіла, розвитку системної гіпертермії та багатокompонентного ураження органів і систем [86].

Залежно від умов виникнення та домінуючих етіологічних факторів теплові ураження можуть розвиватися внаслідок тривалої дії високої температури навколишнього середовища за низької або помірної вологості повітря, що характерно для класичного теплового удару [49, 136].

Окреме місце серед етіологічних форм займає екзерційний тепловий удар, що виникає внаслідок інтенсивного фізичного навантаження в умовах високої температури навколишнього середовища та характеризується різким зростанням ендогенної теплопродукції, що перевищує можливості терморегуляції навіть у фізично тренуваних осіб [49, 162]. Цей тип теплової травми є характерним для спортсменів, військовослужбовців, рятувальників та осіб, що виконують тяжку фізичну роботу в умовах спеки, і нерідко супроводжується швидким розвитком тяжких системних порушень.

За певних умов ГТТ може виникати навіть при температурі навколишнього середовища нижче +30 °С, якщо сумарне теплове навантаження на організм перевищує функціональні можливості системи

терморегуляції. У таких випадках вирішальну роль відіграє поєднання помірної гіпертермії з низкою несприятливих екзогенних та ендогенних чинників, що знижують ефективність тепловіддачі або підвищують теплопродукцію в організмі [76].

Важливим етіологічним чинником розвитку ГТТ є перебування у замкнених або погано вентильованих просторах із підвищеною температурою повітря, де відсутність адекватного теплообміну з довкіллям сприяє накопиченню тепла в організмі навіть за відсутності значного фізичного навантаження [201]. Подібні умови мають особливе значення у міських агломераціях, на промислових об'єктах, у транспорті та тимчасових укриттях.

Одним із ключових факторів, що суттєво підвищує ризик розвитку теплової травми навіть за відносно помірних температур, є підвищена вологість повітря у поєднанні з відсутністю його руху. За таких умов різко знижується ефективність випаровування поту — основного механізму тепловіддачі в людини, що призводить до накопичення тепла в організмі та прогресуючого підвищення температури тіла [154].

Важливим чинником розвитку теплової травми є дегідратація та порушення водно-електролітного балансу. Втрата рідини та електролітів унаслідок інтенсивного потовиділення призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), порушення мікроциркуляції, зниження потовиділення та погіршення тепловіддачі, що створює замкнене коло прогресування гіпертермії [152, 188]. Дегідратація також сприяє розвитку артеріальної гіпотензії, порушень серцевого ритму та гострого ураження нирок, що є характерними ускладненнями теплової травми [134].

Інтенсивне фізичне навантаження є одним з провідних факторів ризику розвитку екзерційної теплової травми, оскільки супроводжується різким зростанням ендогенної теплопродукції, що може перевищувати базальний рівень у 10–15 разів. Навіть за відносно помірних температур довкілля поєднання фізичного навантаження з обмеженою тепловіддачею призводить

до стрімкого підвищення температури тіла та розвитку системної гіпертермії [131, 162].

Суттєвий вплив на розвиток теплової травми має характер одягу. Тісний, багатошаровий або синтетичний одяг обмежує випаровування поту, порушує тепловіддачу, що призводить до накопичення тепла в організмі навіть за помірних температур довкілля [101]. Цей фактор має особливе значення у військових, рятувальників та осіб, що використовують захисне спорядження [189].

Ожиріння також є фактором ризику розвитку теплової травми. Надлишкова маса тіла зумовлює підвищену теплопродукцію, зменшення співвідношення площі поверхні тіла до маси, що обмежує тепловіддачу, а також супроводжується порушенням серцево-судинної адаптації та зниженням ефективності потовиділення [202].

Вживання алкоголю істотно підвищує ризик розвитку ГТТ, позаяк алкоголь порушує центральні механізми терморегуляції, сприяє дегідратації, змінює судинні реакції та знижує здатність до адекватної поведінкової адаптації в умовах теплового стресу [150]. Алкоголь також потенціює розвиток серцево-судинних та неврологічних ускладнень при гіпертермії.

Окрему групу факторів ризику становить прийом ЛЗ, що впливають на терморегуляцію. До них належать антихолінергічні препарати, які пригнічують потовиділення; діуретики, що сприяють дегідратації та електролітним порушенням; психотропні засоби, зокрема нейролептики та антидепресанти, які впливають на центральні терморегуляторні механізми; а також  $\beta$ -адреноблокатори, що обмежують серцево-судинну адаптацію до теплового навантаження [145, 171].

Наявність супутніх серцево-судинних, ендокринних та неврологічних захворювань істотно підвищує вразливість організму до теплового стресу. Серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, тиреотоксикоз, порушення функції ЦНС обмежують адаптаційні можливості організму та сприяють швидшому розвитку системних ускладнень ГТТ [103].

Особливу групу ризику становлять діти та особи похилого віку. У дітей система терморегуляції є функціонально незрілою, тоді як у літніх людей спостерігається зниження чутливості терморецепторів, порушення потовиділення, зменшення серцевого резерву та часта наявність супутньої патології, що значно підвищує ризик розвитку ГТТ та її ускладнень [115, 130].

Таким чином, незалежно від конкретного механізму виникнення всі етіологічні варіанти ГТТ об'єднує ключова ланка — перевищення здатності організму відводити надлишкове тепло, що запускає каскад патологічних реакцій і формує основу для розвитку системного теплового ушкодження.

Патогенез теплової травми є складним багаторівневим процесом, що включає порушення механізмів терморегуляції, системну гіпертермію, метаболічні розлади, активацію системної запальної відповіді, ендотеліальну дисфункцію та розвиток поліорганної недостатності [118]. Під впливом гіпертермії аферентна імпульсація від периферичних і центральних терморецепторів надходить до центрів терморегуляції гіпоталамуса, активуючи нейрогуморальні механізми, спрямовані на посилення тепловіддачі та підтримання температурного гомеостазу [105].

Первинною адаптивною реакцією, спрямованою на компенсацію перегрівання, є генералізована дилатація периферичних судин та інтенсифікація потовиділення, що супроводжується значними втратами рідини та електролітів. Це призводить до зменшення ефективного ОЦК та перерозподілу кровоплину з централізацією кровообігу, зниженням перфузії внутрішніх органів, насамперед нирок, печінки та кишечника, що створює умови для розвитку ішемії, тканинної гіпоксії та метаболічних розладів. Порушення мікроциркуляції поглиблюється внаслідок зростання в'язкості крові, активації ендотелію та зміни реологічних властивостей формених елементів крові [38].

У міру прогресування гіпертермії формується стресова реакція, що активує симпато-адреналову та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову системи

(ГГНС), що призводить до викиду катехоламінів і кортикостероїдів у кров [115]. Це призводить до тахікардії, вазомоторних порушень, подальшої дегідратації, гіпоксії та зсувів електролітного балансу. За тривалої дії теплового чинника компенсаторні механізми виснажуються, порушуються центральні і локальні терморегуляторні механізми, що призводить до неконтрольованого підвищення температури тіла та розвитку системної гіпертермії.

На клітинному рівні в умовах гіпертермії відбувається денатурація структурних і ферментних білків, порушення функції мітохондрій, зниження окисного фосфорилування та синтезу АТФ [82]. Активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) супроводжується накопиченням вільних радикалів, ушкодженням клітинних мембран, підвищенням їхньої проникності для іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Na}^+$ , що запускає каскад кальцій-залежного ушкодження та некроз клітин [177].

Водночас активується системна запальна відповідь, що супроводжується масивним вивільненням прозапальних цитокінів —  $\text{TNF-}\alpha$ , інтерлейкіну- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (IL-6), які є сигнальними молекулами імунної системи та стимулюють запалення, гарячку, активацію судинного ендотелію та розвиток набряку тканин [230]. Цей процес контролюється транскрипційним фактором NF- $\kappa\text{B}$ , що регулює синтез цих цитокінів та інших запальних молекул. Надмірна активація NF- $\kappa\text{B}$  і прозапальних цитокінів підтримує системну запальну реакцію і сприяє розвитку поліорганної дисфункції [138].

Клінічні прояви ГТТ віддзеркалюють багаторівневу природу патологічного процесу та є наслідком поєданого ураження нервової, серцево-судинної, видільної та інших систем організму.

З боку ЦНС відзначаються порушення свідомості різного ступеня — від сплутаності та дезорієнтації до судом і коми. Нейротоксичний ефект гіпертермії обумовлений прямим ушкодженням нейронів, підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єра, розвитком цитокін-

опосередкованого запалення та набряку головного мозку, що корелює з тяжкістю гіпертермії та тривалістю теплового впливу [107].

Суттєві зміни відбуваються і в системі гемостазу, що характеризується ендотеліальною дисфункцією, активацією тромбоцитів, підвищенням коагуляційного потенціалу крові та формуванням мікротромбозів у мікроциркуляторному руслі. У тяжких випадках можливий розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові, що поглиблює ішемічні та некротичні процеси в органах-мішенях [62].

Серцево-судинні порушення за ГТТ виявляються тахікардією, артеріальною гіпотензією, зниженням системного судинного опору та порушеннями серцевого ритму. На тлі гіповолемії, електролітних зрушень і дії прозапальних медіаторів виникає депресія скоротливої функції міокарда, що у тяжких випадках призводить до розвитку гострої серцево-судинної недостатності [60].

За ГТТ значно страждають нирки. Знижується їх перфузія та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), що зумовлює ризик гострої ниркової недостатності, проявами якої є олігурія, азотемія та електролітні порушення [239]. Внаслідок дегідратації і втрати електролітів порушуються функції ниркових каналців, що може спричинити тубулоінтерстиціальне ураження, особливо за гіпоксії тканин [160].

Печінка є одним з основних органів-мішеней за ГТТ, що зумовлено її ключовою роллю в енергетичному метаболізмі, детоксикації, збереженні резерву глікогену, синтезі білків, утворенні жовчі. Гостре ураження печінки за ГТТ виникає внаслідок прямої теплової деструкції гепатоцитів, активації апоптозу, піроптозу, порушення мікроциркуляції, посилення оксидативного стресу, надмірної продукції прозапальних цитокінів та ендотоксинемії [217]. Крім того, порушення бар'єрної функції кишечника сприяє транслокації бактеріальних ендотоксинів у систему портальної вени, що додатково навантажує детоксикаційні механізми печінки [237]. У клінічній картині відзначається підвищення активності трансаміназ, порушення синтезу білків

та факторів згортання крові, а в тяжких випадках — розвиток гострої печінкової недостатності, яка значною мірою визначає летальність за теплової травми [106].

Таким чином, ГТТ є системним патологічним процесом, у патогенезі якого ключову роль відіграють порушення терморегуляції, оксидативний стрес, запальна відповідь та розлади мікроциркуляції, що зумовлює поліорганний характер клінічних проявів. Глибоке розуміння цих механізмів є необхідною передумовою для обґрунтування експериментальних підходів до фармакологічної корекції теплової травми та оцінки ефективності потенційних термопротекторних засобів.

## 1.2 Класифікація та ступені тяжкості теплових уражень

Клінічні прояви теплової травми розвиваються як континуум від легких до тяжких станів, що визначається інтенсивністю теплового стресу, функціональним станом механізмів тепловіддачі, умовами довкілля та індивідуальними особливостями терморегуляції.

На початкових етапах теплового ураження спостерігаються легкі форми, що характеризуються короткочасними проявами з мінімальними порушеннями гомеостазу. До них належать теплова пітниця, тепловий набряк і теплові судоми [90].

Теплова пітниця виявляється еритематозними папулами та пустулами, що виникають внаслідок закупорки потових залоз. Висипи переважно виникають на закритих ділянках шкіри — на шиї, верхній частині грудей, у паху та під грудьми [59].

Тепловий набряк зазвичай виникає у м'яких тканинах нижніх кінцівок внаслідок венозного застою та периферичної вазодилатації. Теплові судоми маніфестуються короткочасними м'язовими спазмами у м'язах, що зазнали навантаження, зазвичай після тривалого або інтенсивного фізичного навантаження, особливо у спортсменів з неповною фізичною підготовкою

або в працівників без акліматизації [146]. Підвищення температури тіла може бути відсутнім або помірним, потовиділення нормальне або підвищене. Свідомість збережена, можливі відчуття спраги чи втоми. Початок болю та спазмів може бути швидким або поступовим. Основний патогенетичний механізм — порушення нейром'язового контролю. Найчастіше уражені м'язи живота та нижніх кінцівок. Легкі порушення зазвичай мають самообмежувальний характер, зникають при переведенні пацієнта у прохолодне середовище або після висихання шкіри, і рідко потребують медичного втручання.

При наростанні теплового стресу та виснаженні початкових компенсаторних механізмів розвиваються помірні форми теплового ураження. До них відносять теплове синкопе (колапс) та теплове виснаження. Теплове синкопе — досить поширене явище, що виникає в умовах теплового навантаження, часто без значного підвищення температури тіла. Може бути обумовлене дефіцитом води або солей, що призводить до зменшення ОЦК. Факторами, що погіршують стан, є периферична вазодилатація та зниження судинного тону. Зазвичай розвивається відразу після інтенсивного фізичного навантаження і супроводжується збудженням, сплутаністю свідомості, спрагою, астеною та головним болем. Колапс короткочасний, усувається в горизонтальному положенні [109].

Теплове виснаження є найпоширенішою формою теплових уражень, характеризується зменшенням ОЦК в умовах теплового стресу. Симптоми включають слабкість, головний біль, нудоту, запаморочення, міалгії, гіпотензію, тахікардію, гіпервентиляцію (залежно від інтенсивності потовиділення та прийому рідини). Якщо не розпізнати та не лікувати теплове виснаження, воно може перейти в тепловий удар. Відмінність від теплового удару полягає у збереженні свідомості [123].

Тяжкі форми ГТТ, до яких належить класичний та екзерційний (фізично обумовлений) тепловий удар, розвиваються за повної декомпенсації терморегуляторних механізмів. Ключовими клінічними ознаками є швидке

підвищення внутрішньої температури тіла вище 40,0–40,5 °С та розвиток поліорганної дисфункції. Основні прояви: порушення свідомості (делірій, сплутаність, судоми, кома), гаряча шкіра, гіпотензія, тахікардія, тахіпноє. Найбільше уражуються мозок і печінка, прогноз залежить від тривалості перебування в стані гіпертермії [124].

### 1.3 Сучасні підходи до профілактики та лікування гострої теплової травми

Сучасні підходи до профілактики та лікування ГТТ ґрунтуються на уявленні про її системний характер, швидкий розвиток життєво небезпечних ускладнень та обмежене «терапевтичне вікно», у межах якого можливо запобігти необоротному ураженню органів і систем. Незалежно від етіологічної форми, ключовими завданнями медичної допомоги є якнайшвидше зниження температури тіла, стабілізація гемодинаміки, корекція водно-електролітних і метаболічних порушень, а також запобігання та лікування поліорганної дисфункції [108].

Профілактика ГТТ розглядається як пріоритетний напрямок, особливо в умовах глобального потепління, урбанізації та зростання частоти екстремальних температур [141]. Вона включає індивідуальні, організаційні та медичні заходи. До індивідуальних профілактичних стратегій належать адекватна гідратація, поступова акліматизація до теплового навантаження, обмеження фізичної активності у пікові години спеки, використання легкого, «дихаючого» одягу, а також уникнення вживання алкоголю та ЛЗ, що порушують терморегуляцію [222]. Організаційні заходи включають оптимізацію режимів праці та відпочинку, забезпечення вентиляції та доступу до охолоджених приміщень, особливо для військовослужбовців, рятувальників, спортсменів і працівників промислових об'єктів [75]. Якщо уникнути перебування під час спеки або фізичної активності за високих температур неможливо, рекомендуються часті перерви для гідратації,

заплановані цикли відпочинку та відновлення, а також ретельний моніторинг стану. Особливу увагу слід приділяти вразливим категоріям осіб, для яких ці рекомендації є обов'язковими. Діти та люди похилого віку, що можуть не відчувати спраги або бути неспроможними самостійно вживати рідину, потребують активного забезпечення гідратації [221].

Медичні підходи до профілактики ГТТ у групах високого ризику передбачають ранню ідентифікацію осіб із супутніми серцево-судинними, ендокринними та неврологічними захворюваннями, літнього віку або з ожирінням, а також корекцію фармакотерапії у періоди теплового навантаження [83]. В останні роки активно обговорюється можливість фармакологічної профілактики теплової травми шляхом впливу на запальні, метаболічні та судинні механізми теплового ушкодження, однак цей напрям залишається недостатньо розробленим у клінічній практиці [74].

Лікування ГТТ є невідкладним і має розпочинатися негайно після встановлення діагнозу або навіть при підозрі на тепловий удар. На сьогодні специфічної фармакотерапії для лікування ГТТ не існує, тому терапія має здебільшого симптоматичний та підтримувальний характер. Базовим і найбільш ефективним методом є швидке фізичне охолодження, спрямоване на зниження внутрішньої температури тіла до безпечних значень ( $<38,5\text{--}39,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) у найкоротший час. До методів активного охолодження належать занурення у холодну воду, випаровувальне охолодження, застосування холодних компресів, охолоджених інфузійних розчинів та інвазивні методи у тяжких випадках [89]. Існує декілька методів швидкого охолодження, проте неінвазивні методи, зокрема випаровувальне охолодження та занурення в холодну воду, мають найкращу доказову базу та є найбільш поширеними.

Занурення в холодну воду деякі автори вважають «золотим стандартом» охолоджувальної терапії. Воно дозволяє знижувати температуру зі швидкістю до  $0,15\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ , однак у відділенні невідкладної допомоги цей метод складно реалізувати, і він може обмежувати можливості моніторингу пацієнта та проведення одночасних реанімаційних заходів [52]. Випаровувальне

охолодження, яке передбачає обдування пацієнта теплим повітрям (45 °C) за одночасного зрошення охолодженою дрібнодисперсною водою (15 °C), забезпечує швидкість охолодження близько 0,08 °C/хв [95]. Хоча цей метод дещо повільніший, він має менше практичних обмежень і супроводжується меншою тремтливою реакцією пацієнта.

Інші методи, з огляду на нижчу ефективність, можуть застосовуватися лише як допоміжні, але не як монотерапія. До них належать пакування льодом (на все тіло або локально — на шию, пахвові западини та пах), використання охолоджувальних жилетів чи ковдр, інгаляція охолодженого зволоженого кисню, введення охолоджених внутрішньовенних (в/в) розчинів, а також більш інвазивні методи — холодні шлункові або ректальні промивання [15].

Перитонеальний лаваж демонструє високу ефективність із швидкістю охолодження до 0,5 °C/хв, однак є інвазивним і не повинен застосовуватися як метод першої лінії за наявності ефективних неінвазивних альтернатив. Охолодження слід припинити після досягнення температури 39 °C, вимірної ректальним датчиком, щоб запобігти розвитку гіпотермії [39].

Інфузія холодного фізіологічного розчину може скорочувати тривалість госпіталізації. Адекватна гідратація холодними рідинами також довела здатність зменшувати ушкодження нирок та швидше нормалізувати функцію печінки [78]. Якщо наявні тремтіння або м'язові судоми, їх можна купувати в/в введенням діазепаму або хлорпромазину [231].

Хоча охолодження є ключовим елементом терапії теплового удару, необхідно підкреслити важливість адекватної підтримки кровообігу, оскільки відсутність гемодинамічної стабілізації пов'язана з високою летальністю та ризиком стійких неврологічних ушкоджень.

Паралельно з охолодженням проводиться інфузійна терапія, метою якої є відновлення ОЦК, корекція дегідратації та електролітних порушень. Найчастіше застосовуються ізотонічні кристалоїдні розчини з урахуванням показників гемодинаміки, діурезу та лабораторних маркерів [74]. Водночас

надмірна інфузійна терапія може погіршувати набряк тканин і функцію легень, що потребує індивідуалізованого підходу.

Важливе місце в лікуванні ГТТ посідає підтримка функцій життєво важливих органів. При розвитку порушень свідомості, судом або коми показана респіраторна підтримка, контроль оксигенації та профілактика аспірації [199]. За наявності коагулопатії або ДВЗ-синдрому проводиться корекція гемостазу відповідно до тяжкості порушень [228]. Ураження печінки та нирок потребують динамічного лабораторного контролю та застосування методів замісної терапії за показаннями [72, 142].

Після подолання критичної неврологічної фази та нормалізації температури тіла пацієнти потребують подальшого моніторингу з повторним лабораторним контролем одразу та через 24 год для оцінки ризику розвитку рабдоміолізу, гострого респіраторного дистрес-синдрому, компартмент-синдрому, печінкової дисфункції, гострої ниркової недостатності, електролітних порушень або синдрому ДВЗ [39].

Попри інтенсивну підтримувальну терапію, летальність за тяжких форм теплового удару залишається високою, що обумовлює пошук нових патогенетично обґрунтованих фармакологічних підходів. Сучасні експериментальні та клінічні дослідження фокусуються на модуляції системної запальної відповіді, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та метаболічних порушень як ключових ланок патогенезу ГТТ [180].

Таким чином, сучасна стратегія профілактики та лікування ГТТ базується на поєднанні раннього розпізнавання, негайного фізичного охолодження, інтенсивної підтримувальної терапії та пошуку фармакологічних засобів, здатних впливати на ключові патогенетичні механізми теплового ушкодження. Саме обмежена ефективність існуючих методів лікування та відсутність специфічних термопротекторних препаратів обґрунтовують актуальність експериментальних досліджень у цьому напрямку.

#### 1.4 Експериментальні дослідження та потенційні фармакологічні підходи до термопротекції за гострої теплової травми

Незважаючи на ключову роль фізичних методів охолодження в лікуванні ГТТ, їх ефективність значною мірою залежить від часу початку терапії, умов надання медичної допомоги та тяжкості ураження. У клінічній практиці нерідко має місце запізнена діагностика або неможливість негайного застосування адекватного охолодження [210], що обумовлює інтерес до фармакологічних засобів, здатних зменшувати ушкоджувальний вплив гіпертермії на органи та системи. Водночас слід підкреслити, що на сьогодні не існує фармакологічного засобу з доведеною клінічною ефективністю, і всі препарати залишаються експериментальними або потенційними [233].

Гіпертермія індукує масивне утворення активних форм кисню, порушення функції мітохондрій і активацію ПОЛ, що обґрунтовує розгляд антиоксидантних препаратів як потенційних термопротекторів.

У дослідженнях на експериментальних моделях теплового удару значну увагу привертають природні антиоксидантні сполуки, серед яких куркумін — поліфенол, що має потужні антиоксидантні та протизапальні властивості. Дослідження показали, що куркумін здатний поліпшувати поведінкові показники та структурну цілісність нервових клітин у мишей, які перенесли тепловий удар, полегшивши запальні реакції [97]. На моделі теплового удару в мишей куркумін також значно зменшував патологічні зміни в тканинах легень, поліпшував ультраструктуру клітин, активував сигнальні шляхи, зокрема РІЗК/АКТ, що асоціюється із захисними процесами за стресу, і пригнічував каспазу-3 — ключовий медіатор апоптозу [55]. Інше експериментальне дослідження показало, що куркумін на моделі теплового стресу в щурів пригнічує експресію NF-κB, iNOS та ICAM-1, що супроводжується зменшенням ушкоджень печінки та зниженням вмісту прозапальних цитокінів і токсичних ентеральних компонентів у крові [54].

Куркумін також підвищує експресію SIRT1 — білка, що забезпечує антиоксидантний та протизапальний захист, і при цьому зменшує активацію молекулярних шляхів, пов'язаних із піроптозом і системним запаленням печінки в умовах гіпертермії [56]. Такі дані свідчать про потенційний термопротекторний ефект куркуміну, але ці результати отримані на тваринних моделях, і їх перенесення у клінічну практику потребує подальших досліджень.

З-поміж інших антиоксидантів у контексті теплового стресу розглядається ресвератрол. Ця природна поліфенольна сполука демонструє захист від пошкодження легеневої тканини, зокрема через зниження накопичення реактивних форм кисню та малондіальдегіду в легенях щурів, що зазнали впливу високої температури. Механізм дії ресвератролу пов'язаний із стимуляцією Nrf2-опосередкованих антиоксидантних шляхів та підвищенням експресії ферментів, що протидіють ПОЛ та захищають клітини від фероптозу — особливого типу загибелі, пов'язаного з іонним залізом [181]. Ці дані підтверджують, що молекулярне модулювання окисної рівноваги є перспективним напрямом, однак його клінічне застосування поки що обмежене.

Один з небагатьох ЛЗ, що показав позитивні клінічні результати за ГТТ, — це N-ацетилцистеїн (NAC). У клінічних випадках пацієнтів із тепловим ударом, ускладненим гострим ішемічним гепатитом, в/в застосування NAC асоціювалося з нормалізацією функції печінки та поліпшенням клінічного стану, коли стандартна підтримувальна терапія була недостатньою [234]. NAC відомий як потужний прекурсор глутатіону та антиоксидант, що пригнічує вільнорадикальні процеси й поліпшує печінковий кровообіг [73], проте його застосування за ГТТ базується на випадках та обмежених спостереженнях, а не на великих клінічних випробуваннях. Ці дані свідчать, що NAC може бути перспективним доповненням до стандартної терапії за тяжкого ураження печінки, але не є специфічним або затвердженим стандартом лікування теплового удару.

У літературі розглядався можливий фармакологічний підхід до лікування теплового удару на основі м'язового релаксанту дантролену, що використовується за злоякісної гіпертермії як побічної дії сукцинілхоліну та галотану, а також інших гіпертермічних синдромів. Дантролен інгібує вивільнення  $Ca^{2+}$  з саркоплазматичного ретикулуму у м'язах, що викликає зниження м'язової активності та продукції тепла [75], і саме це механістично обґрунтувало його розгляд як потенційної допоміжної терапії теплового удару. Автори систематичного огляду, присвяченого ролі дантролену за теплового удару, проаналізували доступні клінічні та експериментальні дослідження й дійшли висновку, що хоча в деяких випадках застосування дантролену пов'язане з прискореним зниженням температури тіла після розвитку екзерційного теплового удару, ці дані залишаються фрагментарними та суперечливими, а накопичена література не підтримує рутинного використання дантролену як ад'ювантної терапії за теплового удару [58].

З урахуванням ключової ролі системної запальної відповіді в патогенезі ГТТ тривалий час як потенційні фармакологічні агенти для її лікування розглядалися глюкокортикоїди. Проте результати експериментальних досліджень не підтвердили ефективності цих ЛЗ за ГТТ. У добре контрольованому дослідженні на моделі тяжкого теплового удару у бабуїнів було показано, що введення дексаметазону у високій дозі (2 мг/кг) до та під час теплового навантаження не знижувало летальність і не запобігало розвитку мультиорганної недостатності [92]. Незважаючи на часткову модуляцію імунної відповіді, у тварин, що отримували дексаметазон, зберігалися виразні ураження печінки, нирок та ЦНС, а виживаність не відрізнялася від показників контрольної групи. Автори дійшли висновку, що глюкокортикоїдна терапія не забезпечує клінічно значущого термопротекторного ефекту за умов тяжкої гіпертермії. Подальші експериментальні та клінічні огляди підтвердили ці спостереження. Показано, що пригнічення запальної відповіді глюкокортикоїдами не усуває

основних механізмів теплового ушкодження, зокрема прямої цитотоксичної дії високої температури, оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції [229]. Крім того, застосування глюкокортикоїдів асоціюється з потенційним підвищенням ризику інфекційних ускладнень і не супроводжується достовірним зниженням смертності. Таким чином, на сьогодні глюкокортикоїди не можуть розглядатися як ефективні термопротекторні засоби.

Окремий інтерес у контексті фармакологічної термопротекції становлять засоби, що впливають на ендотеліальну функцію та мікроциркуляцію. До таких агентів належить L-аргінін — амінокислота, яка є субстратом для синтезу оксиду азоту (NO). NO відіграє ключову роль у регуляції судинного тонуусу, підтримці адекватної перфузії тканин та збереженні цілісності ендотелію. За ГТТ відбувається виражена ендотеліальна дисфункція, що супроводжується порушенням біодоступності NO, мікроциркуляторними розладами та ішемічним ураженням внутрішніх органів, зокрема печінки та кишечника [157]. В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що L-аргінін може чинити значний термопротекторний ефект за ГТТ за рахунок впливу на судинні, метаболічні та бар'єрні механізми ушкодження. У досліджах на мишах показано, що терапевтичне введення L-аргініну після розвитку теплового удару достовірно знижувало летальність, покращувало показники терморегуляції та стабілізувало системну гемодинаміку порівняно з нелікованими тваринами [220]. Автори встановили, що захисна дія L-аргініну супроводжувалася підвищенням біодоступності NO, поліпшенням мікроциркуляції та зменшенням ішемічного ушкодження органів, зокрема печінки та кишечника.

Подальші експериментальні дослідження деталізували роль L-аргініну у збереженні функції кишечника — одного з ключових органів-мішеней за ГТТ. На моделі теплового стресу в щурів показано, що введення L-аргініну достовірно зменшувало ушкодження кишкового епітеліального бар'єра,

запобігало підвищенню його проникності та знижувало ризик транслокації бактеріальних ендотоксинів [133].

Водночас слід зазначити, що всі наявні дані отримані на експериментальних моделях, а застосування L-аргініну за ГТТ у людини не має стандартизованих клінічних рекомендацій і потребує подальших контрольованих досліджень з урахуванням можливих гемодинамічних ефектів, пов'язаних з надмірною активацією NO-залежних механізмів.

Перспективним експериментальним напрямком термопротекції розглядається індукція HSP, що є ключовими компонентами клітинної відповіді на гіпертермію. HSP виконують функцію молекулярних шаперонів, забезпечують стабілізацію та рефолдинг денатурованих білків, підтримують структурну цілісність клітин і беруть участь у регуляції апоптозу та запальної відповіді. В оглядових та експериментальних дослідженнях показано, що активація теплошоквої відповіді, зокрема підвищення експресії HSP70, асоціюється з підвищенням клітинної толерантності до гіпертермії та зменшенням тяжкості теплового ушкодження в різних органах і тканинах у тваринних моделях [113]. Водночас автори підкреслюють, що індукція HSP є складним, багатофакторним процесом, тісно пов'язаним із загальним фізіологічним станом організму, рівнем гіпертермії, станом гідратації та метаболічними умовами. Більшість фармакологічних індукторів HSP характеризуються неспецифічною дією, вузьким терапевтичним вікном або потенційною токсичністю, що суттєво обмежує можливості їх клінічного застосування за ГТТ. Таким чином, на сучасному етапі індукція HSP розглядається переважно як експериментальна стратегія термопротекції, яка потребує подальших досліджень для визначення безпечних і контрольованих шляхів її реалізації.

Особливе місце з-поміж потенційних фармакологічних термопротекторів займають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), зокрема інгібітори ЦОГ, здатні модулювати каскад арахідонової кислоти і синтез простагландинів [42]. У низці досліджень доведено, що низка НПЗЗ,

насамперед неселективний інгібітор ЦОГ диклофенак натрію та високоселективний інгібітор ЦОГ-2 еторикоксиб, виявляє захисний ефект за іншої температурної травми — холодової, тобто виявляє фригопротекторні властивості; виявлено органопротекторні властивості та низку механізмів дії цих засобів [50, 65, 213, 215]. Разом із тим роль різних ізоформ ЦОГ, а також селективних і неселективних інгібіторів ЦОГ у формуванні термопротекторного ефекту при ГТТ залишається предметом активних експериментальних досліджень і потребує подальшого аналізу, якому й присвячено цю наукову розвідку. У зв'язку з цим доцільно розглянути результати наявних експериментальних робіт, у яких оцінювався вплив НПЗЗ на перебіг теплової травми.

В експериментальному дослідженні [166] було показано, що попереднє введення індометацину в моделі теплового удару у гризунів не лише не зменшувало тяжкість ушкодження, а навпаки — призводило до погіршення перебігу відновного періоду, посилення органного ушкодження та метаболічних порушень. Автори дійшли висновку, що простагландинзалежні механізми можуть відігравати адаптивну та компенсаторну роль у відповідь на гіпертермію, а неселективне пригнічення ЦОГ здатне порушувати ці захисні реакції.

Схожі результати отримані в дослідженні [68], присвяченому вивченню впливу ібупрофену при екзерційному тепловому ударі в мишей. Застосування ібупрофену асоціювалося з погіршенням відновлення після теплового навантаження, посиленням ушкодження кишечника та печінки, а також зростанням проявів системної запальної відповіді. При цьому препарат не забезпечував зниження летальності або суттєвого поліпшення функціонального стану тварин, що свідчить про обмежену або потенційно несприятливу роль неселективних НПЗЗ при тепловій травмі.

Експериментальні спостереження, представлені у роботі [200], також вказували на те, що фармакологічна модуляція запальної відповіді за допомогою НПЗЗ при тепловому ушкодженні впливає на окремі

гемодинамічні та біохімічні показники, однак не усуває ключових патогенетичних механізмів теплової травми та не запобігає розвитку системних ускладнень.

Загалом результати наведених досліджень свідчать, що застосування неселективних інгібіторів ЦОГ при ГТТ не забезпечує виразного термопротекторного ефекту і в окремих випадках може навіть погіршувати перебіг захворювання.

Таким чином, на сьогодні не існує специфічного фармакологічного засобу з доведеною клінічною ефективністю, який міг би розглядатися як універсальний термопротектор. Більшість відомих препаратів впливають лише на окремі ланки патогенезу і демонструють обмежений ефект за умов тяжкої або тривалої гіпертермії. Це визначає необхідність подальших експериментальних досліджень, спрямованих на пошук засобів із комплексною патогенетичною дією, здатних зменшувати тяжкість органного ушкодження та підвищувати виживаність за ГТТ.

### 1.5 Фармакологічна модуляція циклооксигеназного та запального каскадів як напрям термопротекції при гострій тепловій травмі

У контексті пошуку патогенетично обґрунтованих підходів до фармакологічної термопротекції особливу увагу привертають ЛЗ, здатні впливати на ключові медіаторні системи запалення, судинної регуляції та центральної терморегуляції, які залучені до розвитку теплової травми. Однією з таких універсальних мішеней є циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, що забезпечує синтез простагландинів — біологічно активних сполук, залучених до формування системної запальної відповіді, змін судинного тонуусу та нейрогуморальної регуляції температурного гомеостазу [26].

На відміну від класичних уявлень про інгібітори ЦОГ як винятково антипіретичні, знеболювальні або протизапальні засоби, сучасні

експериментальні дані свідчать про значно ширший спектр їх фармакологічних ефектів, що включає модуляцію цитокінового каскаду, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та процесів клітинного ушкодження [10]. Це обґрунтовує доцільність детального аналізу фармакологічних властивостей як класичних і селективних інгібіторів ЦОГ, так і препаратів із нетиповим або опосередкованим впливом на цей сигнальний шлях, зокрема парацетамолу та Г г/х, у контексті їх потенційного термопротекторного ефекту при ГТТ.

ЦОГ представлена двома основними ізоформами — ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що відрізняються за характером експресії та фізіологічною роллю. ЦОГ-1 є конститутивним ферментом і забезпечує базальний синтез простагландинів, необхідних для підтримання гастродуоденальної цілісності, ниркової перфузії та тромбоцитарної функції. Натомість ЦОГ-2 є індукцибельною ізоформою, експресія якої значно зростає у відповідь на запальні стимули, ішемію, оксидативний стрес та гіпертермію, що призводить до надмірної продукції прозапальних простагландинів, насамперед простагландину E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) [182].

Неселективні інгібітори ЦОГ (ацетилсаліцилова кислота (АСК), ібупрофен, диклофенак натрію) пригнічують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2, що з одного боку зменшує запалення, а з іншого — може порушувати гастропротекцію, агрегацію тромбоцитів та ниркову перфузію. У контексті теплової травми це має принципове значення, оскільки гіпертермія вже супроводжується гіповолемією, ендотеліальною дисфункцією та активацією гемокоагуляції, а додаткове пригнічення ЦОГ-1 може потенціювати ризик кровотеч і гострого ураження нирок [225, 232].

На відміну від них, селективні інгібітори ЦОГ-2, такі як целекоксиб, розглядаються як більш перспективні засоби фармакологічної термопротекції. Вони переважно пригнічують індуквану запаленням продукцію простагландинів, мінімально впливаючи на фізіологічні функції ЦОГ-1. У доклінічних дослідженнях целекоксиб зменшував виразність

нейрозапалення, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, що супроводжують теплову травму [43].

Крім того, інгібітори ЦОГ-2 здатні опосередковано зменшувати активацію NF- $\kappa$ B та продукцію прозапальних цитокінів, що має важливе значення для профілактики прогресування системної запальної відповіді [18].

У цьому контексті селективні інгібітори ЦОГ-2, зокрема високоселективні коксиби, привертають увагу як препарати з комбінованою протизапальною, антиоксидантною та ендотеліопротекторною дією. У низці експериментальних досліджень целекоксиб продемонстрував здатність зменшувати продукцію прозапальних цитокінів, обмежувати оксидативний стрес та знижувати тяжкість ураження внутрішніх органів при системних запальних і ішемічних станах [168]. Водночас його потенціал як термопротекторного засобу залишається недостатньо вивченим.

Окреме місце серед препаратів, що модулюють простагландинзалежні механізми, посідає парацетамол, що належить до анальгетиків-антипіретиків і за фармакологічними властивостями істотно відрізняється від класичних НПЗЗ. На відміну від периферичних інгібіторів ЦОГ, парацетамол чинить переважно центральну дію, пригнічуючи синтез PGE<sub>2</sub> у структурах головного мозку, зокрема в гіпоталамусі, що обумовлює його антипіретичний та анальгетичний ефекти [122]. Водночас у периферичних тканинах, де запалення супроводжується високою концентрацією пероксидів, його здатність інгібувати циклооксигеназну активність є обмеженою [216].

Окремі дослідження вказують на можливість інгібування парацетамолом так званої «центральної» ізоформи ЦОГ (умовно позначуваної як ЦОГ-3), експресованої переважно в головному мозку, хоча існування цього ферменту в людини залишається предметом наукових дискусій [37]. Незалежно від термінології, загальновизнаним є факт домінуючого центрального механізму дії парацетамолу, що має принципове значення в контексті теплової травми, де ключову роль відіграють центральні механізми порушення терморегуляції.

До потенційних термопротекторних засобів, що опосередковано впливають на циклооксигеназний та запальний каскади, доцільно віднести також Г г/х. Хоча глюкозамін традиційно розглядається насамперед як хондропротекторний засіб, сучасні експериментальні та клінічні дані свідчать про наявність у нього системних протизапальних і цитопротекторних властивостей, що не обмежуються хрящовою тканиною [198].

Щодо температурних уражень, доведено, що Г г/х виявляє потужний захисний ефект за системного ураження низькою температурою довкілля, тобто має фригопротекторні властивості [2, 35], і цей ефект залежить від статі, певною мірою опосередковується статевими гормонами та є виразнішим у самців щурів [3, 226].

Механізми дії Г г/х включають пригнічення активації транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B, зниження експресії прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , інтерлейкін-6), а також зменшення індукованої експресії ЦОГ-2 та синтезу PGE<sub>2</sub> у різних типах клітин [93]. Саме здатність модулювати NF- $\kappa$ B-залежні сигнальні шляхи зближує Г г/х з інгібіторами каскаду арахідонової кислоти в контексті патогенетично орієнтованої фармакотерапії.

Важливо, що протизапальні ефекти Г г/х реалізуються без прямого інгібування ферментативної активності ЦОГ, а шляхом впливу на регуляцію експресії запальних медіаторів, що може мати переваги в умовах системного стресу та поліорганної дисфункції. На експериментальних моделях показано, що глюкозамін здатний зменшувати оксидативний стрес, стабілізувати клітинні мембрани та знижувати ступінь ушкодження ендотелію [94].

У контексті ГТТ, патогенез якої включає активацію системної запальної відповіді, оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію, Г г/х може розглядатися як засіб із потенційними термопротекторними властивостями. Відомі поодинокі експериментальні докази його ефективності на моделі ГТТ у мишей, що полягають у зменшенні

летальності [4]. Саме цим обґрунтовується його включення до скринінгових досліджень поряд із класичними та селективними інгібіторами ЦОГ, а також парацетамолом, з метою порівняльної оцінки впливу на ключові патогенетичні ланки теплового ушкодження.

Таким чином, фармакологічна модуляція циклооксигеназного та запального каскадів залишається перспективним напрямком термопротекції при ГТТ. Різні засоби — селективні та неселективні інгібітори ЦОГ-2, парацетамол із центральним механізмом дії та Г г/х як модулятор запалення — відрізняються механізмами і потенційними мішенями впливу. Це обґрунтовує необхідність їх порівняльного експериментального вивчення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Експериментальні тварини, дотримання норм біоетики

Досліди виконано на білих нелінійних щурах обох статей масою  $300 \pm 50$  г у кількості 413 особин. Тварин утримували у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету за стандартних умов, із дотриманням санітарно-гігієнічних норм (температура повітря 21–25 °С, відносна вологість повітря 54–59 % при 12-годинному режимі день-ніч та з вільним доступом до води та їжі) відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. №3447-IV; Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.), що засвідчено висновком комісії НФаУ з біоетики (протокол № 12 від 10.01.2024 р.). Важливо, щоб модель ГТТ максимально відповідала біоетичним нормам, насамперед була нелетальною.

#### 2.2 Дизайн дослідження

Основним принципом при виборі методів була їх максимальна інформативність та відповідність завданням дослідження. Із урахуванням хронофармакологічного чинника всі досліди з виявлення ефектів певного ЛЗ виконували синхронно з відповідним контролем. Тварини у групі були розподілені випадковим чином.

Виходячи з мети і завдань роботи, експериментальні дослідження було доцільно побудувати таким чином (рис. 2.1):

- апробувати модель нелетальної ГТТ;
- провести скринінгові дослідження потенційних термопротекторів на обраній моделі ГТТ;

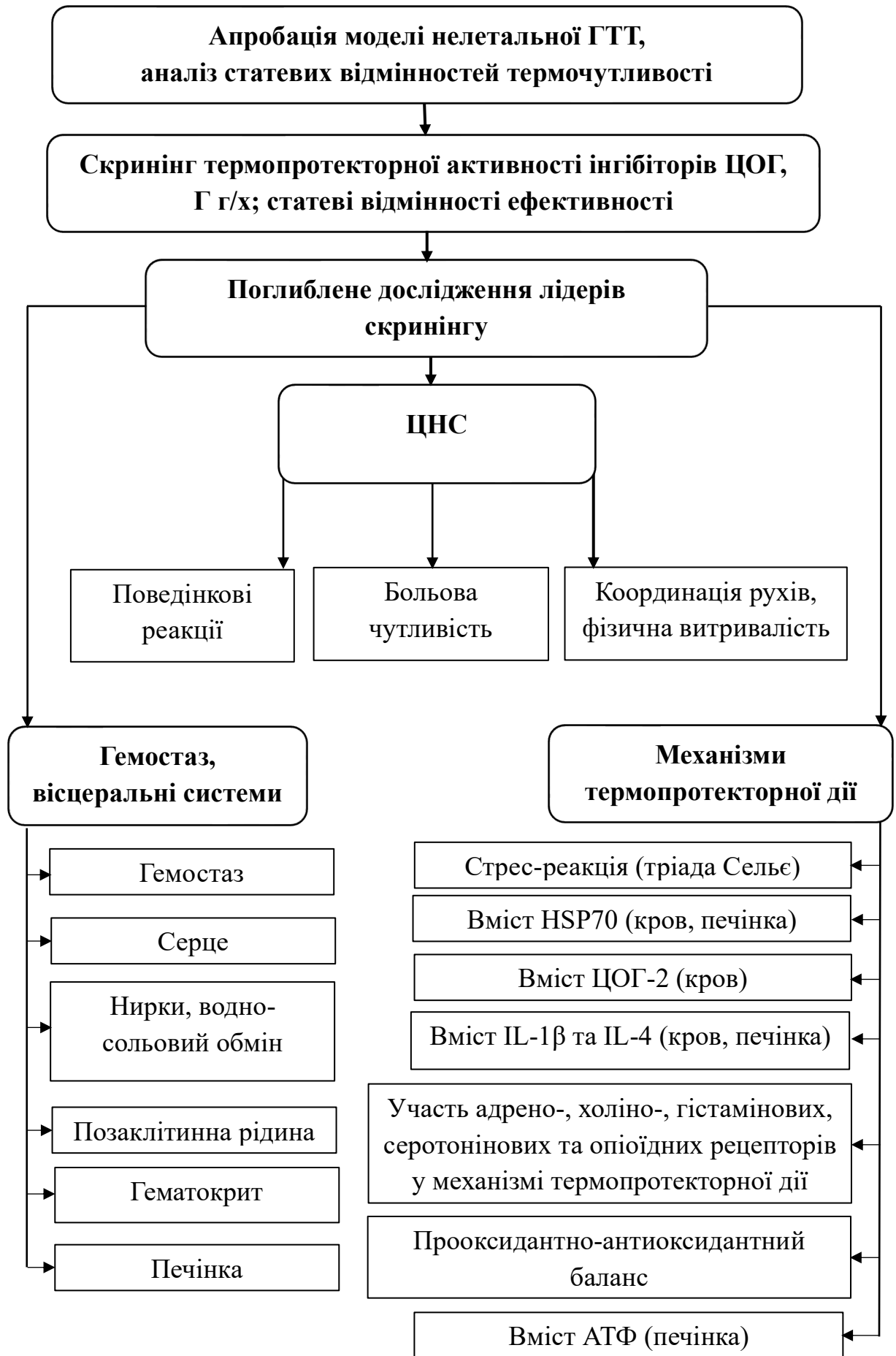


Рис. 2.1 Загальна схема досліджень

- оцінити вплив потенційних термопротекторів на функціональний стан ЦНС та фізичну витривалість за ГТТ;
- визначити вплив потенційних термопротекторів на стан гемостазу за ГТТ;
- дослідити вплив потенційних термопротекторів на стан вісцеральних органів та систем (серце, нирки та водно-сольовий обмін, печінка) за ГТТ;
- оцінити стреспротекторну дію потенційних термопротекторів за гострого теплового стресу;
- з'ясувати механізми термопротекторної дії потенційних термопротекторів за ГТТ.

Нелетальну модель ГТТ тестували на 8 самцях щурів. Тварин, утримуваних в індивідуальних пластикових клітках із ґратчастою кришкою, що забезпечувала вільне пересування, поміщали в термостат при температурі +55 °С. Ректальну температуру контролювали до початку експерименту та кожні 15 хв під час експозиції з метою встановлення прийняттого ступеня гіпертермії без летальних наслідків. Використовували медичний цифровий термометр (Gamma Thermo Base). Оптимальну тривалість теплової експозиції було визначено як 30 хв на підставі критеріїв розвитку виразної гіпертермії (до 41–42 °С) без загибелі тварин.

Привертає увагу питання щодо можливих статевих відмінностей чутливості до ГТТ. Тому на першому етапі порівняли чутливість самців і самок щурів до теплового ураження, а також оцінили можливу залежність від статі термопротекторної ефективності Г г/х, термопротекторна дія якого відома [4]. Для цього тварин рандомізували таким чином: група 1 — контрольна патологія (КП), ГТТ без корекції, самці, n = 6; група 2 — КП (ГТТ), самки, n = 6; група 3 — Г г/х, 50 мг/кг, самці + ГТТ (n = 8); група 4 — Г г/х, 50 мг/кг, самки + ГТТ (n = 8). Доза Г г/х, який раніше виявив термопротекторну дію за ГТТ у мишей, відповідала даним цитованого дослідження [1].

### 2.3 Скринінг потенційних термопротекторів з-поміж інгібіторів циклооксигенази різної селективності

Наступні серії дослідження були присвячені скринінгу потенційних термопротекторів з-поміж інгібіторів ЦОГ різної селективності. Позаяк у попередньому дослідженні виявлено більшу термочутливість самців і виразніший термопротекторний ефект Г г/х у тварин цієї статі, всі подальші експерименти виконано на самцях. Для скринінгу використано 82 тварини, яких поміщали в термостат при температурі +55 °С на 30 хв. Термопротекторну дію оцінювали як зменшення приросту ректальної температури порівняно з КП та визначали кількість щурів, у яких температура тіла поверталася до вихідного рівня або ставала нижчою за нього. Щурам групи КП внутрішньошлунково (в/ш) через зонд вводили питну воду в дозі 10 мл/кг.

Для скринінгу термопротекторної ефективності використовували низку протизапальних препаратів: неселективні інгібітори ЦОГ, такі як АСК (Аспірин, таблетки, «Дарниця», Україна), диклофенак натрію (Диклофенак натрію-КВ, капсули, «Київський вітамінний завод», Україна); помірний інгібітор ЦОГ-1 і, як свідчать дані літератури [36], більшою мірою ЦОГ-2 — парацетамол (Парацетамол, капсули, «Здоров'я», Україна); помірно селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід (Німесил, гранули для приготування суспензії для перорального застосування, «Laboratorios Menarini», Італія); високоселективні інгібітори ЦОГ-2 целекоксиб (Celebrex, капсули, Pfizer, США) та еторикоксиб (Arcoxia, таблетки, Merck Sharp & Dohme Idea Inc, США); протизапальний і метаболітотропний засіб — Г г/х (субстанція, Sigma-Aldrich, Німеччина). Таблетки та порошки подрібнювали в ступці й суспендували у воді з твіном-80. Суспензії вводили в/ш у об'ємі 2 мл/кг маси тіла (0,20 мл на 100 г маси тварини) у профілактичному режимі за 60 хв до ГТТ.

Друга серія: 1 група — КП (ГТТ),  $n = 6$ ; група 2 — еторикоксиб, 7,9 мг/кг + теплова травма ( $n = 8$ ); група 3 — целекоксиб, 8,4 мг/кг + теплова травма ( $n = 8$ ); група 4 — диклофенак натрію, 7 мг/кг + теплова травма ( $n = 8$ ). Третя серія експериментів: 1 група — КП (ГТТ),  $n = 6$ ; група 2 — німесулід, 6,8 мг/кг + теплова травма ( $n = 6$ ); група 3 — парацетамол, 125 мг/кг + теплова травма ( $n = 6$ ); група 4 — АСК, 25 мг/кг + теплова травма ( $n = 6$ ).

При виборі доз орієнтувалися на дані щодо ефективних доз зазначених препаратів за гострої холодової травми [5, 8], для німесуліду та коксибів застосовували еквімолярні дози.

Лідерами скринінгу виявились целекоксиб, 8,4 мг/кг та парацетамол, 125 мг/кг, тому подальші дослідження проведені з використанням цих препаратів.

#### 2.4 Дослідження впливу лідерів скринінгу на функціональний стан центральної нервової системи та фізичну витривалість

ГТТ здатна викликати порушення поведінкових та емоційних реакцій, а також зміни рухової активності та координації, призводити до виснаження організму та зниження фізичної активності [30]. Оцінка стану ЦНС після ГТТ дозволяє визначити психофармакологічні ефекти потенційних термопротекторів і їх здатність коригувати зазначені порушення поведінки тварин.

Вплив лідерів скринінгу на стан ЦНС визначали послідовно у найгострішому періоді ГТТ, через 10–15 хв після теплової експозиції. Тварин рандомізували на 4 групи по 8 особин. Досліджувані субстанції парацетамол та целекоксиб у вигляді суспензії з твіном-80 вводили у шлунок за допомогою зонду в об'ємі 2 мл/кг за 60 хв до початку теплової експозиції. Тварини груп інтактного контролю (ІК) та КП отримували воду в аналогічному об'ємі.

Спочатку в тесті відкритого поля (ВП) визначали рухову (кількість перетнутих квадратів) та дослідницьку активність (кількість вертикальних стійок та обстежених отворів, їх суму), емоційні реакції (кількість актів грумінгу) та їх вегетативний супровід (кількість фекальних болюсів, уринацій) впродовж 3 хв спостереження окремо та в сумі, вираховували суму всіх активностей.

Тест ВП — базовий психофармакологічний метод визначення впливу препаратів на ЦНС тварин. Він дозволяє виявити стимулювальні або депримуєчі властивості засобу, його вплив на емоційні реакції тварин, зумовлені невідомим відкритим простором [63, 129].

ВП для тестування щурів для щурів являє собою освітлену лампою 60 Вт білу квадратну платформу на ніжках розміром 60 × 60 см з бортами висотою 30 см, підлога якої розділена на 16 однакових квадратів (15 × 15 см) із отворами діаметром 4 см у центрі кожного квадрата.

У наступному експерименті оцінювали м'язовий тонус та координацію рухів щурів у тесті стрижня, що обертається (швидкість 10 об/хв) [51]. Враховували кількість тварин, що втрималися менше 30 с та більш ніж 30 с (абсолютна кількість та %).

Після цього в тесті «Гаряча пластина» (прилад Hot/Cold Plate, Bioseb, USA, температура поверхні +54 °С) оцінювали больову чутливість та ефект досліджуваних термопротекторних засобів, враховуючи латентний час типової реакції — облизування задньої лапи [77]. Щоб уникнути опіків, час перебування тварин на гарячій пластині не перевищував 60 с.

Вплив термопротекторів на фізичну витривалість оцінювали за тестом примусового плавання з навантаженням (10 % від маси тіла на корені хвоста) через 30 хв після ГТТ. Тварин вміщували до басейну діаметром 50 см, глибиною 60 см та висотою бортів 10 см, що визначає неможливість порятунку, з водою кімнатної температури (21–22 °С). Вимірювали час плавання до моменту виснаження, коли щури занурювалися під воду та не могли спливати на поверхню протягом 10 с [27].

## 2.5 Дослідження впливу лідерів скринінгу на систему гемостазу

ГТТ може порушувати коагуляційні та фібринолітичні процеси, виникає підвищена можливість ризику тромбоутворення [118]. Оцінювали вплив лідерів скринінгу целекоксибу та парацетамолу на стан гемостазу на 30 щурах-самцях. Після завершення теплової експозиції та фінальної термометрії тварин наркотизували тіопенталом натрію, 40 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о), через 5–10 хв їх декапітували та збирали зразки крові для отримання плазми та сироватки, які піддавали аналізу. У плазмі крові визначали протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), а також фібриноген із використанням наборів виробництва BioSystem S.A. (Іспанія). У сироватці крові визначали D-димер методом імуноферментного аналізу з використанням видоспецифічного набору Rat D-Dimer ELISA Kit (MyBioSource, США) на приладі LAB Analyt M201 Microplate Reader.

## 2.6 Дослідження впливу лідерів скринінгу на функціональний стан серця, нирок та водно-сольового обміну, печінки

Серцево-судинна система є ключовою ланкою формування гострої реакції організму на тепло. ГТТ призводить до порушень вегетативної інервації, ритму та провідності серця [140]. Тому метою подальших досліджень стало вивчення впливу потенційних термопротекторів на стан серця на тлі ГТТ. Тварин (32 щури-самці) рандомізували на групи відповідно до препаратів, що застосовувались. Через 2 год після теплового впливу реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг в/о) з використанням електрокардіографа ЕК1Т-03 М2 з голчастими електродами. Запис ЕКГ здійснювали в II стандартному відведенні за швидкості руху стрічки 50 мм/с. Вимірювали такі показники: інтервал RR — тривалість повного серцевого циклу; тривалість інтервалу PQ, що

характеризує передсердно-шлуночкову провідність; тривалість шлуночкового комплексу QRS та електричної систоли шлуночків — інтервалу QT; вольтаж зубців P, T і R. Оцінювали конфігурацію зубців, розташування сегментів ЕКГ щодо ізолінії. Розраховували частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) як співвідношення часу (60 с) до тривалості серцевого циклу RR та систолічний показник (СП) як співвідношення тривалості інтервалу QT до тривалості серцевого циклу RR (QT/RR, %) [114].

ГТТ спричиняє порушення водно-сольового балансу та функції нирок [22]. Стан видільної функції нирок в умовах водного діурезу після ГТТ вивчали на 33 білих щурах-самцях. За добу до ГТТ тварин адаптували до водного навантаження та умов збирання сечі в обмінних клітках. Через 30 хв після теплового впливу щурам у шлунок вводили питну воду (3 % від маси маси тіла) та вміщували їх в обмінні клітки для збирання сечі за 2 год. По завершенні тварин наркотизували тіопенталом натрію (40 мг/кг, в/о), через 5–10 хв декапітували та збирали зразки крові. У плазмі крові та в сечі визначали вміст креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, сечовини — за реакцією з діацетилмонооксимом з використанням фотоелектроколориметра КФК-3. Вміст іонів  $\text{Na}^+$  визначали колориметричним методом (з фосфопазо III) з вимірюванням оптичної густини за довжини хвилі 630–650, іонів  $\text{K}^+$  — турбідиметрично з тетрафенілборатом, вимірюючи каламутність суспензії за довжини хвилі 578 нм. Для зазначених аналізів використовували набори реагентів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) та спектрофотометр Scholar PV-128. Вміст білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом. Розраховували ШКФ) за ендogenous креатиніном, фільтраційний заряд  $\text{Na}^+$ , канальцеву реабсорбцію води, абсолютну та відносну реабсорбцію іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , їх екскрецію, коефіцієнт  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  сечі, екскрецію креатиніну, сечовини та білка [6, 9].

Визначення об'єму позаклітинної рідини та гематокриту дозволяло оцінити наявність зневоднення, характерного для ГТТ [187]. Дослідження проводили на 24 щурах-самцях. Для цього після завершення теплової

експозиції та фінальної термометрії тваринам вводили в/о 1 мл 1 % розчину калію тіоціанату (KSCN). Через 2 год щурів наркотизували тіопенталом натрію (40 мг/кг, в/о) та декапітували. У зразках крові визначали вміст тіоціанату (реактив з FeCl<sub>3</sub>, фотоелектроколориметрія за довжини хвилі 508 нм) з розрахунком об'єму позаклітинної рідини за калібрувальним графіком [9], а також гематокрит за допомоги гематокритної центрифуги CM-70 ELMİ.

ГТТ може порушувати функціональний стан печінки та пов'язані з нею метаболічні процеси [67], тому доцільно оцінити її стан та вплив потенційних термопротекторів. Дослідження проводили на 32 щурах-самцях. Через 2,5 год після завершення експерименту тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг, в/о) декапітували, отримували сироватку крові та зразки печінки для подальших аналізів. Біохімічні показники функціонального стану печінки — активність маркерних ензимів АлАТ, АсАТ, ГТТ, вміст глюкози, загального білка та загального холестерину — визначали в сироватці крові спектрофотометричним методом із використанням стандартних реагентів ТОВ «Філісіт» (Україна) на спектрофотометрі SP-V1000.

## 2.7 Дослідження впливу лідерів скринінгу на перебіг теплової стрес-реакції

За гострого підвищення температури довкілля виникає стрес-реакція. Доцільно визначити вплив термопротекторів на її перебіг. Стрес-протекторну дію целекоксибу та парацетамолу визначали, використовуючи 33 щура-самця. Через 2,5 год після завершення експерименту тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг, в/о) декапітували, здійснювали забір тимуса, наднирників і шлунка. Перебіг теплової стрес-реакції оцінювали за критеріями тріади Сельє [205]: розраховували коефіцієнти маси надниркових залоз і тимуса, визначали частоту виразкоутворення у слизовій оболонці шлунка шляхом макроскопічного огляду.

ГТТ індукує синтез HSP, які є маркерами клітинного стресу [144]. Вивчення рівня HSP70 дозволяє оцінити здатність термопротекторів знижувати клітинний стрес та підтримувати гомеостаз. Вміст HSP70 вимірювали в сироватці крові та гомогенатах печінки методом імуноферментного аналізу з використанням сертифікованого набору реагентів HSP70 — DOUSET IC ELISA Intracellular Rat Total HSP70 (R&D Systems, США). Оптичну щільність визначали на мікропланшетному фотометрі STAT FAX 303 (США) за довжини хвилі 450 нм. Концентрації розраховували за калібрувальними кривими відповідно до інструкцій виробників наборів.

## 2.8 Дослідження впливу лідерів скринінгу на маркери запалення за гострої теплової травми

ГТТ активує ЦОГ-2, що посилює запальну реакцію та утворення медіаторів запалення [17]. Оцінка рівня ЦОГ-2 дозволяє визначити механізм дії термопротекторів і їхню здатність модулювати запальний процес на молекулярному рівні. Вміст ЦОГ-2 визначали у сироватці крові 30 щурів-самців, що були поділені на чотири групи: ІК (n = 8), КП (n = 7) та тварини, що отримували парацетамол (n = 7) або целекоксиб (n = 8). Після фінальної термометрії щурів наркотизували тіопенталом натрію (40 мг/кг, в/о), декапітували та збирали зразки крові для отримання сироватки, в якій визначали вміст ЦОГ-2 з використанням видоспецифічного набору Rat Cyclooxygenase-2 ELISA Kit (MyBioSource, США) на імуноферментному аналізаторі STAT FAX 303+ (США).

Значну роль у патогенезі ГТТ відіграють прозапальні та протизапальні цитокіни. Провідне місце серед прозапальних інтерлейкінів посідає ІЛ-1 $\beta$ , який є одним із найважливіших ендогенних регуляторів різноманітних захисних реакцій організму — специфічних (імунологічних) і неспецифічних (запалення та стрес) [61]. Привертає також увагу інтерлейкін-4 (ІЛ-4), який

регулює гуморальну імунну відповідь, сприяє диференціації Т-хелперів II типу та пригнічує синтез запальних медіаторів [175]. Вивчення впливу потенційних термопротекторів на вміст інтерлейкінів у крові 32 щурів-самців після ГТТ було наступним етапом дослідження. Їх вміст вимірювали в сироватці крові та гомогенатах печінки методом імуноферментного аналізу з використанням сертифікованих наборів реагентів: IL-1 $\beta$  — Rat IL-1 Beta ELISA Kit (Merck, Німеччина); IL-4 — Quantikine ELISA Rat IL-4 Immunoassay (R&D Systems, США). Оптичну щільність визначали на мікропланшетному фотометрі STAT FAX 303 (США) за довжини хвилі 450 нм. Концентрації досліджуваних біомаркерів розраховували за калібрувальними кривими відповідно до інструкцій виробників наборів.

## 2.9 Фармакологічний аналіз участі рецепторних механізмів термопротекторної дії лідерів скринінгу

Вплив специфічних рецепторних антагоністів на ефективність термопротекторів оцінювали для з'ясування механізмів їх дії. Це дозволяє ідентифікувати можливу участь певних рецепторних ланок у захисному ефекті термопротекторів за ГТТ. З'ясовували роль М-холінорецепторів (з урахуванням їхньої ролі в регуляції потовиділення),  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів (важливі насамперед для регуляції кровообігу, тону судин та роботи серця),  $H_1$ -гістамінових, 5-HT $_2$ -серотонінових, опіюїдних рецепторів (зокрема з огляду на їх участь у центральних механізмах терморегуляції). Використовували такі антагоністи рецепторів: М-холіноблокатор атропіну сульфат («Дарниця», Україна), 1 мг/кг, в/о [172];  $\alpha_1$ -адреноблокатор доксазозин («Здоров'я», Україна), 5 мг/кг, в/ш [219];  $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор пропранолол («Здоров'я», Україна), 4 мг/кг, в/ш [64];  $H_1$ -гістаміноблокатор біластин («Фармак», Україна), 5 мг/кг, в/ш [119]; блокатор 5-HT $_2$ -серотонінових рецепторів ципрогептадин («EGIS», Угорщина), 10 мг/кг, в/ш [163]; блокатор опіюїдних рецепторів налоксон («Здоров'я народу»,

Україна), 1 мг/кг, в/о [149]. Зазначені фармакологічні аналізатори вводили в/ш крізь зонд у вигляді суспензії з твіном-80 в об'ємі 2 мл/кг, в/о — ампульні розчини перед модулюванням ГТТ за 30 хв до парацетамолу або целекоксибу.

У цій серії досліджень 168 щурів-самців випадковим чином поділили на групи відповідно до засобів, що вони отримували. Група 1 — КП (ГТТ) (n = 20); група 2 — целекоксиб + ГТТ (n = 18); група 3 — парацетамол + ГТТ (n = 20); група 4 — атропіну сульфат + ГТТ (n = 6); група 5 — атропіну сульфат + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 6 — атропіну сульфат + парацетамол + ГТТ (n = 6); група 7 — пропранолол + ГТТ (n = 6); група 8 — пропранолол + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 9 — пропранолол + парацетамол + ГТТ (n = 6); група 10 — доксазозин + ГТТ (n = 6); група 11 — доксазозин + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 12 — доксазозин + парацетамол + ГТТ (n = 6); група 13 — налоксон + ГТТ (n = 6); група 14 — налоксон + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 15 — налоксон + парацетамол + ГТТ (n = 8); група 16 — біластин + ГТТ (n = 6); група 17 — біластин + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 18 — біластин + парацетамол + ГТТ (n = 6); група 19 — ципрогептадин + ГТТ (n = 6); група 20 — ципрогептадин + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 21 — ципрогептадин + парацетамол + ГТТ (n = 6). Критерієм ефективності термопротекторної дії, як і у всіх експериментах на моделі ГТТ, був ступінь підвищення ректальної температури.

2.10 Дослідження впливу лідерів скринінгу на прооксидантно-антиоксидантний баланс та вміст аденозинтрифосфату за гострої теплової травми

ГТТ сприяє підвищенню утворення вільних радикалів, виснаженню антиоксидантної системи (АОС), що призводить до активації ПОЛ [69, 178]. З урахуванням того, що активація ПОЛ відіграє важливу роль в патогенезі ГТТ, наступним етапом дослідження було з'ясування характеру впливу

парацетамолу та целекоксибу на інтенсивність ПОЛ та стан АОС в умовах теплової травми.

Дослідження проведено на 32 білих щурах-самцях. Через 2,5 год після завершення експерименту тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг, в/о) декапітували, отримували сироватку крові та зразки печінки для подальших аналізів. Інтенсивність процесів первинної ліпопероксидації оцінювали за концентрацію ДК за методом [48], вміст виражали в ммоль/г білка; вторинного — за вмістом ТБК-активних продуктів, що визначали спектрофотометричним методом у гомогенатах печінки за методом [212], вміст виражали в мкмоль/г білка. Для спектрофотометричних вимірювань використовували прилад Scola PV-128.

Для оцінки інтенсивності антиоксидантного захисту в печінці щурів визначали активність СОД імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів SOD ELISA Kit, фірми Elabscience (USA), виражаючи у нг/мл гомогенату, з вимірюванням оптичної густини зразків на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі STAT FAX 303 згідно з рекомендованим протоколом [240], а також каталазну активність спектрофотометричним методом за методом [99], виражаючи результат у мккатал/г білка. Рівень відновленого глутатіону визначали за методом [169] із подальшим спектрофотометричним аналізом на спектрофотометрі Scola PV-128, результати виражали в ммоль/г тканини.

Концентрацію загального білка у печінкових гомогенатах вимірювали за загальноприйнятим методом Лоурі, що ґрунтується на взаємодії білків з реактивом Фоліна-Чокальтеу, внаслідок чого утворюється інтенсивне синє забарвлення. Інтенсивність забарвлення, пропорційну концентрації білка, визначали спектрофотометрично за довжини хвилі 750 нм. Як стандарт використовували сироватковий альбумін великої рогатої худоби.

Енергетичне забезпечення клітин визначали за концентрацією АТФ у гомогенатах печінки спектрофотометричним методом [147], результати виражали в ммоль/г тканини.

## 2.11 Статистичний та кореляційний аналіз

Для статистичної обробки результатів використано ліцензійну програму Statistica 10.0 (StatSoftInc., серійний номер STA999K347156-W) із розрахунком середнього значення, стандартної похибки середнього, довірчого інтервалу. Нормальність розподілу даних оцінювали за критерієм Шапіро-Віллка та значеннями коефіцієнтів асиметрії та ексцесу. Позаяк для більшості показників він не був нормальним, для аналізу міжгрупових відмінностей застосовували критерій Краскела-Волліса з апостеріорними порівняннями за критерієм Манна-Вітні, що дозволяло виявити, між якими саме групами наявні значущі відмінності. Зміни температури всередині кожної групи оцінювали за парним критерієм Вілкоксона. За обліку результатів у альтернативній формі (наявність/відсутність ознаки) використовували кутове перетворення Фішера ( $\phi$ ). Відмінності вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ . Результати наводили у вигляді медіан, 25 % і 75 % перцентилів ( $Me[Q_{25};Q_{75}]$ ), середнього арифметичного зі стандартною помилкою ( $M \pm m$ ), а також відсотків. Закономірності зв'язку між окремими показниками аналізували за коефіцієнтом кореляції Пірсона, характеризуючи напрям та силу зв'язку за Чеддоком.

**РОЗДІЛ 3**  
**МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ ТА СКРИНІНГОВІ**  
**ДОСЛІДЖЕННЯ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ ТА**  
**ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ТЕРМОПРОТЕКТОРНУ**  
**АКТИВНІСТЬ**

3.1 Розроблення моделі нелетальної гострої теплової травми в білих щурів

Для дослідження патогенезу, діагностики, профілактики та лікування теплових травм необхідні адекватні тваринні моделі. Раніше запропоновані скринінгові моделі базувалися на реєстрації часу життя тварин у термокамері [98], проте вони не відповідають сучасним вимогам біоетики. Доцільним є використання моделей гострої та хронічної теплової травми, які не призводять до загибелі тварин, але зумовлюють значну гіпертермію [193]. У науковій літературі наведено моделі з різними температурними та часовими параметрами [57]. Отже, актуальним є розроблення експериментальних моделей перегрівання, які спричиняють тяжку гостру гіпертермію, але не призводять до загибелі тварин, дозволяючи досліджувати патофізіологічні механізми адаптації організму до високих температур і оцінювати ефективність термопротекторних засобів.

На підставі аналізу вищенаведених джерел літератури ми запропонували використовувати гостру теплову експозицію щурів за +55 °C протягом 30 хв.

Динаміку температури тіла щурів самців під час та після теплової експозиції наведено в таблиці 3.1. Вихідна температура тіла щурів становила  $37,15 \pm 0,15$  °C, що відповідає нормі для цього виду тварин. Протягом перших 15 хв перебування в термокамері температура тіла зросла в середньому на 1 °C (36,4–38,5 °C), а за наступні 15 хв — ще на 2 °C (38,7–

41,7 °С), досягаючи в окремих тварин 41,7 °С. Такий рівень підвищення температури відповідає клінічним проявам теплового удару.

Таблиця 3.1

**Динаміка температури тіла самців щурів (°С) під час експозиції  
при +55 °С та у відновному періоді (M±m), n = 8**

Період спостереження		Температура тіла	
		Середня	Межі коливань
Вихідний стан		37,15±0,15	36,4–37,7
Теплова експозиція	15 хв	38,07±0,16 <sup>^</sup> (+2,5 %)	37,2–38,5
	30 хв	40,07±0,43 <sup>^&amp;</sup> (+7,9 %)	38,7–41,7
Відновний період	15 хв	37,98±0,36 <sup>^</sup> (+2,2 %)	36,8–39,0
	30 хв	37,18±0,28 (+0,1 %)	36,2–37,9
	45 хв	36,90±0,20 (–0,7 %)	36,3–37,5

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. ^ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного стану;
3. & — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо показника на 15 хв теплової експозиції.

Аналіз кореляцій показав, що початкова температура тіла не впливає на ступінь її приросту ( $r = 0,25$  на 15 хв,  $r = 0,04$  на 30 хв). Водночас спостерігається прямий додатний зв'язок між приростом температури на 15 та на 30 хв ( $r = 0,59$ ), що дозволяє прогнозувати термочутливість щурів за результатами короткотривалої 15-хвилинної експозиції.

На 30-й хвилині теплової експозиції стан щурів був неоднорідним: у частини тварин спостерігалось занепокоєння, в інших — млявість. Подальше перебування в термокамері вважали недоцільним з огляду на ризик надмірного перегрівання, що могло б призвести до пригнічення вегетативних функцій, коми і навіть загибелі тварин.

Відновлення температури тіла до вихідного рівня відбувалося протягом 30 хв після завершення експозиції при температурі +20 °С. Через 15 хв після завершення експозиції температура залишалася достовірно вищою за вихідну майже на 1 °С, а на 30-й хвилині різниця зникала.

Таким чином, запропонована модель дозволяє моделювати гостру гіпертермію без спричинення тяжких страждань і загибелі тварин, що робить її придатною для дослідження патогенезу теплових уражень та фармакологічної оцінки термопротекторних засобів.

### 3.2 Залежність чутливості щурів до гострої теплової травми від статі

Дослідження статевих відмінностей у чутливості щурів до ГТТ травми є важливим для точного моделювання патогенезу теплових уражень і оцінки ефективності термопротекторних засобів. Відомо, що чоловічий та жіночий організм може по-різному реагувати на гіпертермію через відмінності метаболізму, гормонального забезпечення та механізмів терморегуляції [192].

В окремій серії досліджень встановлено статеві відмінності чутливості до теплової травми на моделі ГТТ у щурів (табл. 3.2).

Як видно з табл.3.2, у самців спостерігалось статистично значуще більше підвищення температури тіла під час перебування в термокамері, ніж у самок. Максимальне збільшення температури на 30-й хвилині експозиції становило  $5,03 \pm 0,39$  °С у самців і  $3,72 \pm 0,22$  °С у самок, тобто у самок воно було в середньому на 26 % менше ( $p < 0,01$ ). Це свідчить про наявність статевих відмінностей у терморегуляції та чутливості організму до високих

температур, підтверджуючи дані [192] про більшу витривалість організму жіночої статі на іншій експериментальній моделі та іншому виді тварин.

Таблиця 3.2

**Підвищення температури щурів різної статі за умов гострої теплової травми ( $M \pm m$ , Me[Q25; Q75]), n = 6**

Група, кількість тварин	Температура тіла, °C		Підвищення температури тіла, °C
	вихідна	через 30 хв	
Самці	36,65±0,15	41,38±0,27 <sup>^^</sup>	5,03±0,39
	36,6 [36,5; 36,9]	41,8 [41,1; 42,2]	5,2 [4,4; 5,8]
Самки	37,25±0,37	40,97±0,18 <sup>^^</sup>	3,72±0,22 <sup>§§</sup>
	37,2 [37,1; 37,6]	41,0 [40,8; 41,2]	3,7 [3,5; 4,0]

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. ^^ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо вихідного стану;
3. §§ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи самців.

Встановлені статеві відмінності чутливості експериментальних тварин до дії високих температур доцільно враховувати при виконанні доклінічних досліджень із патофізіології ГТТ та фармакології термопротекторів.

### 3.3 Дослідження термопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду в щурів різної статі на моделі гострої теплової травми

Враховуючи встановлені статеві відмінності чутливості щурів до ГТТ, подальше дослідження термопротекторної дії Г г/х проводили з окремим аналізом результатів у самців і самок. Такий підхід дозволив оцінити особливості фармакологічної дії препарату залежно від статі тварин та

уникнути спотворення результатів, пов'язаного з різною вихідною термочутливістю. Г г/х вводили у шлунок у дозі 50 мг/кг [4] за 30 хв до теплової експозиції. Результати наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Вплив статі на гіпертермію в щурів різної статі за впливу глюкозаміну  
гідрохлориду на моделі гострої теплової травми  
( $M \pm m$ , Me[Q25; Q75])**

Група, кількість тварин	Температура тіла, °С		Кількість тварин	
	вихідна	підвищення через 30 хв	що повернулись до вихідної температури, абс. / %	зі зниженням температури щодо вихідної, абс. / %
Контрольна патологія, самці, n = 6	36,65±0,15 36,6 [36,5; 36,9]	5,03±0,39 5,2 [4,4; 5,8]	1 / 16,7	0 / 0
Глюкозаміну г/х, самці, n = 8	38,10±0,28 38,1 [37,8; 38,6]	3,38±0,27 <sup>##</sup> 3,6 [2,6; 3,8]	6 <sup>#</sup> / 75	2 / 25 <sup>#</sup>
Контрольна патологія, самки, n = 6	37,25±0,37 37,2 [37,1; 37,6]	3,72±0,22 <sup>§§</sup> 3,7 [3,5; 4,0]	0 / 0	0 / 0
Глюкозаміну г/х, самки, n = 8	37,69±0,32 37,7 [37,1; 38,2]	3,06±0,41 3,1 [2,4; 4,0]	5 <sup>#</sup> / 62,5	0 / 0

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. # — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо КП;
3. ## — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо КП;
4. §§ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи самців.

Дані таблиці 3.3 показують, що в самців щурів на тлі Г г/х температура тіла підвищилась достовірно менше порівняно з КП (на 32,8 %  $p < 0,01$ ). Щодо вихідної температури приріст становив 8,15 % проти 7,5 % у самок. У самок спостерігали менш виразний ефект Г г/х, ректальна температура знизилася щодо показника контрольної групи тенденційно, зменшення ступеня гіпертермії становило 17,7 %.

Перебіг періоду відновлення температури тіла під впливом Г г/х також поліпшувався. У групі самців температура тіла практично досягала вихідного рівня вже через 30 хв відновного періоду, а у 25 % тварин вона навіть знижувалась порівняно з початковим рівнем. У самок відновлення температури відбувалося дещо повільніше, проте більшість тварин також досягли вихідного рівня, але в жодному випадку температура не знизилася щодо вихідної.

Таким чином, термопротекторна дія Г г/х була виразнішою в самців, у самок ефект виявлявся у вигляді тенденції до зменшення ступеня гіпертермії.

#### 3.4 Скринінгові дослідження інгібіторів циклооксигенази як потенційних термопротекторів на моделі гострої теплової травми

Для пошуку потенційних засобів термопротекторної дії проведено серію скринінгових експериментів із застосуванням різних інгібіторів ЦОГ на моделі ГТТ у дорослих щурів. З огляду на виявлені в попередньому дослідженні статеві відмінності термочутливості для цього використано самців, як чутливіших до впливу високих температур довкілля.

Дослідження виконували в різні дні, тому з урахуванням хронофармакологічного чинника для максимальної точності результатів кожного дня використовували окрему контрольну групу.

Порівняння ступеня гіпертермії у контрольних групах із результатами попередніх серій експериментів підтвердило добру відтворюваність моделі теплового ураження (табл. 3.4). НПЗЗ з неселективною дією на ізоформи

ЦОГ — диклофенак натрію та АСК — не продемонстрували вираженого термопротекторного ефекту. Під впливом диклофенаку натрію максимальне підвищення температури становило 10,4 % порівняно з 11 % у контролі, а на тлі прийому АСК — 10,1 % проти 9,6 % у контролі, що не мало статистично значущих відмінностей.

Період відновлення у цих групах характеризувався більш повільним зниженням температури, особливо після введення АСК, де гіпертермія зберігалася протягом усіх 60 хв спостереження. У жодної тварини цієї групи температура не повернулася до вихідного рівня, тоді як у контрольній групі це спостерігалось у 33,3 % тварин ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.5).

Парацетамол, що належить до неселективних інгібіторів ЦОГ з переважно центральним механізмом дії, продемонстрував виразний термопротекторний ефект. Він зменшував приріст температури за теплового навантаження в 1,6 раза, а в періоді відновлення спостерігалось швидке зниження температури — вже через 30 хв вона мала тенденцію бути нижчою за вихідну, а через 60 хв достовірно знижувалася на 1,5 % (табл. 3.4). Усі тварини цієї групи (100 %) повністю відновили або навіть знизили температуру нижче початкового рівня (табл. 3.5).

Помірно селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід практично не впливав на ступінь гіпертермії, проте дещо поліпшував динаміку відновлення, сприяючи швидшому зниженню температури, що вже через 30 хв не відрізнялася від початкової.

З-поміж двох високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 лише целекоксиб продемонстрував виразну термопротекторну дію. Він зменшував підвищення температури під час експозиції у 2,2 раза (5 % проти 11 % у контролі,  $p < 0,01$ ) і забезпечував найефективніше відновлення — починаючи з 30 хв температура достовірно знижувалася нижче вихідного рівня у 100 % тварин. Еторикоксиб, навпаки, практично не впливав на гіпертермію (9,4 % проти 11 % у контролі), а відновлення температури мало лише тенденцію до прискорення.

**Динаміка ректальної температури самців щурів (°C) під впливом інгібіторів ЦОГ під час експозиції за +55 °C та у відновному періоді (M±m, Me[Q25; Q75])**

Група, кількість тварин	Вихідна температура	Динаміка температури під час теплової експозиції		Динаміка температури у відновному періоді			
		15 хв	30 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
1	2	3	4	5	6	7	8
Контрольна патологія-1, n = 6	36,95±0,37	38,87±0,40 <sup>^^</sup>	40,97±0,44 <sup>^^&amp;&amp;</sup>	39,32±0,27 <sup>^^</sup>	37,97±0,16 <sup>^</sup>	37,47±0,21	37,32±0,17
	36,9 [36,3; 37,3]	38,8 [38,1; 39,4] (+5,2 %)	40,9 [40,6; 41,7] (+11 %)	39,5 [38,9; 39,7] (+6,4 %)	38,1 [37,7; 38,2] (+2,8 %)	37,6 [37,2; 37,7] (+1,4 %)	37,3 [37,1; 37,5] (+1 %)
Диклофенак натрію, n = 8	37,06±0,20	38,89±0,10 <sup>^^</sup>	40,91±0,13 <sup>^^&amp;&amp;</sup>	38,58±0,17 <sup>^^</sup>	37,71±0,16 <sup>^</sup>	37,61±0,14 <sup>^</sup>	37,66±0,10 <sup>^</sup>
	37,1 [36,7; 37,5]	38,8 [38,7; 39,0] (+5 %)	40,9 [40,7; 41,1] (+10,4 %)	38,4 [38,3; 38,9] (+4,1 %)	37,7 [37,4; 37,8] (+1,8 %)	37,5 [37,4; 38,0] (+1,5 %)	37,7 [37,5; 37,9] (+1,6 %)
Еторикоксиб, n = 8	37,13±0,10	38,90±0,44 <sup>^^</sup>	40,62±0,36 <sup>^^&amp;&amp;</sup>	38,85±0,39 <sup>^^</sup>	37,79±0,14 <sup>^^</sup>	37,54±0,16 <sup>^</sup>	37,40±0,15
	37,2 [37,0; 37,3]	38,9 [38,6; 39,2] (+4,8 %)	40,6 [39,7; 41,3] (+9,4 %)	38,7 [38,1; 39,5] (+4,6 %)	37,8 [37,6; 38,0] (+1,8 %)	37,6 [37,4; 37,9] (+1,1 %)	37,5 [37,3; 37,6] (+0,7 %)

1	2	3	4	5	6	7	8
Целекоксиб, n = 8	38,22±0,14 38,2 [38,1; 38,6]	38,97±0,12 <sup>^^</sup> 39,1 [38,9; 39,1] (+2 %)	40,10±0,10 <sup>^^&amp;&amp;</sup> 40,2 [40,1; 40,2] (+5 %)	38,66±0,08 <sup>^</sup> 38,7 [38,7; 38,8] (+1,2 %)	37,72±0,15 <sup>^</sup> 37,8 [37,5; 37,9] (-1,3 %)	37,54±0,19 <sup>^</sup> 37,6 [37,3; 37,8] (-1,8 %)	37,51±0,20 <sup>^</sup> 37,6 [37,3; 37,8] (-2 %)
Контрольна патологія-2, n = 6	37,33±0,17 37,3 [37,2; 37,4]	39,10±0,21 <sup>^^</sup> 39,4 [38,8; 39,4] (+4,7 %)	40,90±0,19 <sup>^^&amp;&amp;</sup> 40,9 [40,7; 41,1] (+9,6 %)	39,70±0,12 <sup>^^</sup> 39,8 [39,6; 39,8] (+6,4 %)	38,42±0,29 <sup>^^</sup> 38,2 [38,0; 38,3] (+3 %)	37,90±0,20 37,7 [37,6; 38,2] (+1,5 %)	37,80±0,20 37,7 [37,5; 38,2] (+1,3 %)
Парацетамол, n = 6	38,28±0,14 38,2 [38,0; 38,5]	38,82±0,29 38,7 [38,4; 38,9] (+1,4 %)	40,62±0,15 <sup>^^&amp;&amp;</sup> 40,7 [40,6; 40,9] (+6,1 %)	39,18±0,16 <sup>^^</sup> 39,2 [38,9; 39,5] (+2,4 %)	38,02±0,09 38,1 [37,9; 38,1] (-0,7 %)	37,92±0,13 37,9 [37,7; 38,1] (-0,9 %)	37,72±0,11 <sup>^</sup> 37,8 [37,5; 37,9] (-1,5 %)
Ацетилсаліцилова кислота, n = 6	37,25±0,09 37,4 [37,2; 37,4]	39,25±0,16 <sup>^^</sup> 39,1 [39,1; 39,3] (+5,4 %)	41,03±0,20 <sup>^^&amp;&amp;</sup> 41,2 [41,0; 41,3] (+10,1 %)	39,58±0,10 <sup>^^</sup> 39,6 [39,5; 39,6] (+6,3 %)	38,02±0,17 <sup>^^</sup> 38,0 [37,8; 38,3] (+2 %)	37,78±0,18 <sup>^</sup> 37,8 [37,5; 38,1] (+1,4 %)	38,20±0,18 <sup>^^</sup> 38,2 [37,9; 38,5] (+2,6 %)

1	2	3	4	5	6	7	8
Німесулід, n = 6	37,85±0,32	39,62±0,17 <sup>^^</sup>	41,23±0,18 <sup>^^&amp;&amp;</sup>	39,22±0,20 <sup>^^</sup>	38,18±0,14	38,25±0,18	38,32±0,16
	38,1	39,7	41,2	39,1	38,2	38,3	38,4
	[37,6; 38,1]	[39,5; 39,8]	[41,1; 41,2]	[39,0; 39,6]	[37,9; 38,3]	[38,1; 38,6]	[38,1; 38,5]
		(+4,7 %)	(+9 %)	(+3,6 %)	(+0,9 %)	(+1 %)	(+1 %)

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. ^ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного стану;
3. ^^ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо вихідного стану;
4. && — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо показника на 15 хв теплової експозиції.

**Характеристика гіпертермічної реакції та термопротекторного ефекту інгібіторів ЦОГ у самців щурів за гострої теплової травми (M±m)**

Група, кількість тварин	Максимальне підвищення температури (°C)	Кількість тварин, що повернулися до вихідної температури		Кількість тварин, у яких температура була нижче за вихідну	
		абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6
Контрольна патологія-1, n = 6	4,02±0,51	2	33,3	1	16,7
Диклофенак натрію, n = 8	3,85±0,24	4	50	1	12,5
Еторикооксиб, n = 8	3,50±0,40	5	62,5	1	12,5
Целекоксиб, n = 8	1,88±0,12 <sup>#</sup>	8	100 <sup>#de</sup>	8	100 <sup>#de</sup>
Контрольна патологія-2, n = 6	3,57±0,61	2	33,3	1	16,7
Парацетамол, n = 6	2,33±0,35	6	100 <sup>#am</sup>	6	100 <sup>#am</sup>
Ацетилсаліцилова кислота, n = 6	3,78±0,23	0	0*	0	0
Німесулід, n = 6	3,38±0,40	1	16,7	0	0

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. # — відмінності статистично значущі (p<0,05) щодо КП;
3. d — відмінності статистично значущі (p<0,05) щодо групи диклофенаку;
4. e — відмінності статистично значущі (p<0,05) щодо групи еторикооксибу;
5. a — відмінності статистично значущі (p<0,05) щодо групи АСК;
6. m — відмінності статистично значущі (p<0,05) щодо групи німесуліду.

Отже, серед шести досліджених інгібіторів ЦОГ найбільш ефективними термопротекторами виявилися целекоксиб і парацетамол. Вони не лише значно зменшували ступінь гіпертермії, а й прискорювали зниження температури тіла у відновному періоді. Інші препарати — еторикоксиб, німесулід, диклофенак, АСК — практично не впливали на терморезистентність тварин, а АСК і німесулід навіть демонстрували тенденцію до уповільнення відновлення після перегрівання (табл. 3.5).

Отримані результати свідчать, що самці щурів більш чутливі до ГТТ, а термопротекторна дія інгібіторів каскаду арахідонової кислоти лише частково збігається з їхнім класичним антипіретичним ефектом і не визначається винятково селективністю щодо ізоформ ЦОГ. Г г/х продемонстрував помірний термопротекторний ефект, виразніший у самців, ніж у самок. Для подальшого поглибленого дослідження доцільно використати засоби, що виявили у скринінгу максимальний термопротекторний ефект, а саме целекоксиб та парацетамол. Це обґрунтовує подальше детальне вивчення механізмів дії целекоксибу та парацетамолу за ГТТ і оцінку їхнього впливу на стан органів і систем.

### Висновки до розділу 3

1. Запропоновано зручну та відтворювану модель ГТТ у дорослих щурів шляхом експозиції при +55 °С протягом 30 хв.
2. Самці щурів чутливіші до дії високої температури довкілля, і ГТТ у них супроводжується більшою гіпертермією, ніж у самок.
3. Термопротекторний ефект Г г/х залежить від статі: він виразніший у самців, ніж у самок щурів.
4. Найбільший термопротекторний ефект серед протестованих препаратів продемонстрували високоселективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб та слабкий неселективний інгібітор ЦОГ-3 парацетамол. Інші препарати

(еторикоксиб, німесулід, диклофенак, АСК) цього ефекту не виявили, а деякі (німесулід, АСК) навіть сповільнювали відновлення температури.

5. Термопротекторний ефект інгібіторів ЦОГ не повністю збігається з відомим антипіретичним ефектом і не визначається лише селективністю щодо ізоформ ЦОГ, що потребує подальшого вивчення механізмів дії лідерів скринінгу целекоксибу та парацетамолу за ГТТ.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Chuykova P., Shtrygol' S., Taran A., Yudkevych T., Lebedinets I., Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 2, No. 48. P. 4–1.
2. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Характеристика моделі гострої теплової травми в щурів. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали V науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 18 травня 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 319.
3. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Експериментальне обґрунтування застосування інгібіторів каскаду арахідонової кислоти як термопротекторних засобів. Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності: матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 9–10 листопада 2023 року. В.: ВНМУ, 2023. С. 156.

## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ ЛІДЕРІВ ЗА ТЕРМОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ НА СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

ГТТ супроводжується тяжким ураженням ЦНС та може призводити до стійких неврологічних порушень, що зберігаються у відновному періоді. У гострій фазі ГТТ характерними є гіпертермія понад 40 °С, зміна психічного стану (сплутаність свідомості, дезорієнтація або непритомність), а також неврологічні розлади, включно з головним болем, запамороченням, делірієм, атаксією та судомами. Без своєчасного лікування тепловий удар може призвести до тяжких уражень ЦНС з розвитком набряку головного мозку, глибоких порушень водно-сольового балансу та функції внутрішніх органів, енцефалопатії, коми та смерті [108].

Тому важливо, щоб ефективні термопротектори не лише запобігали гіпертермії, а й чинили сприятливий вплив на зазначені порушення. Отже, насамперед доцільно було визначити центральні нейротропні ефекти лідерів скринінгу на моделі ГТТ.

#### 4.1 Вплив целекоксибу та парацетамолу на поведінкові реакції щурів у тесті відкритого поля у відновному періоді гострої теплової травми

У тесті ВП в ранньому відновному періоді після ГТТ у щурів групи КП мали місце достовірне зниження рівня дослідницької активності та тенденція до пригнічення вегетативного супроводу емоційних реакцій порівняно з ІК (табл. 4.1). У решті субтестів, а також за сумарним показником усіх активностей, спостерігалось тенденційне зниження всіх показників, що свідчить про пригнічення функціональної активності ЦНС під впливом ГТТ.

У щурів, яким вводили парацетамол, також відмічалось погіршення поведінкових реакцій. Зокрема, достовірно зменшувалися показники

орієнтовно-дослідницької активності та емоційних реакцій. За сумою всіх видів активностей ці щури мали результати майже вдвічі нижчі, ніж у групи ІК (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Вплив парацетамолу та целекоксибу на поведінку щурів самців  
у тесті відкритого поля в ранньому відновному періоді  
після гострої теплової травми,  $M \pm m$ ,  $Me[Q25;Q75]$ ,  $n = 8$**

Група, кількість тварин		Інтактний контроль	Гостра теплова травма		
			Контрольна патологія	Парацета- мол	Целекок- сиб
1	2	3	4	5	
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)		29,25±7,60 23,5 [15,3; 38,3]	22,0±8,11 9,0 [7,3; 39,5]	18,63±8,29 12,5 [2,5; 25,3]	33,13±5,09 38,0 [33,8; 39,0]
Орієнтовно- дослідницькі реакції	Стійки	9,0±1,40 9,0 [5,8; 10,8]	3,0±1,29 2,0 [0,8; 3,8]**	4,25±1,75 4,0 [0; 6,3]	5,88±1,13 6,5 [4,8; 7,3]
	Отвори	1,38±0,64 1,0 [0; 2,0]	0,38±0,28 0 [0; 0,3]	0,88±0,32 1,0 [0; 1,3]	2,75±0,75 3,0 [1,0; 4,0]##
	Сума	10,38±1,60 10,5 [8,0;12,0]	3,38±1,19 2,0 [2,0;3,8]**	5,13±1,96 4,5 [0,8;8,0]*	8,63±1,65 10,0 [7,3;11,0]#
Емоційні- вегетативні реакції	Болюси	0,88±0,43 0,5 [0; 1,3]	0±0 0 [0; 0]	0±0 0 [0; 0]	1,13±0,55 0,5 [0;2,0]
	Уринації	0,38±0,20 0 [0; 1,0]	0±0 0 [0; 0]	0±0 0 [0; 0]	0±0 0 [0; 0]

	1	2	3	4	5
Грумінг		1,0±0,20	0,88±0,37	0,63±0,35	0,75±0,27
		1,0 [1,0;1,0]	0,5 [0; 2,0]	0 [0;1,3]	1,0 [0; 1,0]
Сума		2,25±0,44	0,88±0,37*	0,63±0,35	1,88±0,62
		2,0 [2,0;2,0]	0,5 [0; 2,0]	0 [0;1,3]**	1,5 [0,8;3,3]
Сума всіх активностей		41,88±8,83	26,25±9,16	24,38±9,78	43,63±6,93
		34,5 [23,8; 51,5]	13,0 [10,0; 44,0]	18,0 [2,8; 39,0]	50,5 [41,8;54,3]

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. \* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи ІК;
3. \*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи ІК;
4. # — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи КП;
5. ## — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи КП.

Натомість введення целекоксибу демонструвало виразний позитивний вплив на поведінку тварин після ГТТ. Показники щурів цієї групи не відрізнялися від ІК за жодним із параметрів, а за сумою орієнтовно-дослідницької активності спостерігалася тенденція до підвищення порівняно з групою КП. Крім того, на тлі застосування целекоксибу спостерігалася тенденційне збільшення рухової активності, особливо у порівнянні з тваринами, що перенесли ГТТ без лікування.

Результати кореляційного аналізу свідчать про різний характер зв'язку між температурою тіла та сумою всіх активностей у тесті ВП. В інтактних тварин встановлено сильну зворотну кореляцію ( $r = -0,814$ ,  $p = 0,018$ ): зі зростанням температури знижувалась загальна активність. У групі КП та на тлі парацетамолу цей зв'язок слабшає (відповідно  $r = -0,357$ ,  $r = -0,336$ ) та не сягає достовірних значень. Під впливом целекоксибу характер зв'язку стає додатним середньої сили ( $r = 0,402$ ) і також недостовірним.

Отже, за тестом ВП целекоксиб краще відновлює функціональний стан ЦНС, ніж парацетамол.

4.2 Вплив целекоксибу та парацетамолу на м'язовий тонус і координацію рухів щурів у відновному періоді гострої теплової травми

За результатами ротарод-тесту встановлено, що ГТТ не спричинила негативного впливу на тонус скелетних м'язів та координацію рухів у щурів. Міжгрупові відмінності за кількістю тварин, що впали зі стрижня за певні проміжки часу, були статистично недостовірними (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Вплив парацетамолу та целекоксибу на м'язовий тонус та координацію рухів щурів самців у ротарод-тесті у ранньому відновному періоді після гострої теплової травми,  $M \pm m$ ,  $Me[Q25;Q75]$ ,  $n = 8$**

Група, кількість тварин	Кількість щурів, що впали зі стрижня, абс. /%		
	до 30 с	до 1 хв	до 5 хв
Інтактний контроль	3/37,5	2/25	3/37,5
Контрольна патологія	3/37,5	3/37,5	2/25
Парацетамол	4/50	2/25	2/25
Целекоксиб	3/37,5	2/25	3/37,5

Примітки:

1.  $n$  — кількість тварин у групі;
2. У числівнику абсолютна кількість тварин, у знаменнику — %.

Усі групи характеризувалися подібною кількістю випадків падіння зі стрижня. Це свідчить про збереження основних моторних функцій у ранньому відновному періоді після ГТТ. Кореляційний аналіз не виявив значущого взаємозв'язку між температурою тіла та показниками координації рухів як у інтактних щурів, так і після перенесеної ГТТ.

Отримані коефіцієнти кореляції вказують на слабкий статистично недостовірний зв'язок між ректальною температурою та часом падіння з обертового стрижня: у групі ІК  $r = -0,201$ , у групі КП  $r = 0,080$ , у групі парацетамолу  $r = -0,366$ , на тлі целекоксибу  $r = -0,163$ .

Таким чином, координація рухів у ранньому відновному періоді ГТТ не зазнає суттєвих змін, а целекоксиб та парацетамол не впливають на неї.

#### 4.3 Вплив целекоксибу та парацетамолу на больову чутливість щурів у відновному періоді гострої теплової травми

Стан больової чутливості проводили за допомогою тесту "гаряча пластина" (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

#### Вплив парацетамолу та целекоксибу на больову чутливість щурів самців у тесті «Гаряча пластина» у ранньому відновному періоді після гострої теплової травми, $M \pm m$ , $Me[Q25;Q75]$ , $n = 8$

Група, кількість тварин	Латентний час облизування задньої лапи, с
Інтактний контроль	12,89±0,77 12,1 [11,2; 15,2]
Контрольна патологія	16,83±2,59 13,8 [11,9; 21,2]
Парацетамол	30,23±7,42* 22,3 [14,6; 45,4]
Целекоксиб	23,34±3,32** 20,1 [15,2; 31,0]

Примітки:

1.  $n$  — кількість тварин у групі;
2. \* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи ІК;
3. \*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи ІК.

У щурів групи КП відзначалося лише тенденційне подовження часу реакції на біль. Як целекоксиб, так і парацетамол демонстрували статистично значущий аналгетичний ефект. Під впливом парацетамолу тривалість реакції на термічний стимул підвищувалася майже вдвічі відносно групи контролю, а при введенні целекоксибу — більш ніж у півтора рази, що свідчить про ефективну знеболювальну дію обох засобів у ранньому періоді відновлення після ГТТ.

Кореляційний аналіз виявив суттєві відмінності зв'язку між больовою чутливістю та температурою тіла. В ІК він слабкий додатний недостовірний ( $r = 0,335$ ), після ГТТ у групі КП повністю зникає ( $r = 0,056$ ).

Водночас на тлі обох інгібіторів ЦОГ кореляція ставала виразною та статистично значущою: під впливом парацетамолу  $r = 0,794$  ( $p = 0,023$ ), у групі целекоксибу  $r = 0,887$  ( $p = 0,0005$ ). Це означає, що за застосування обох термопротекторів, особливо целекоксибу, больова чутливість за теплового удару зменшується прямо пропорційно температурі тіла.

#### 4.4 Вплив целекоксибу та парацетамолу на фізичну витривалість щурів у відновному періоді гострої теплової травми

Дослідження фізичної витривалості щурів у тесті примусового плавання з навантаженням після ГТТ (табл. 4.4) показало суттєве зниження показників у групі КП порівняно з ІК. Тривалість плавання у цих тварин скорочувалася на 33 % ( $p < 0,01$ ), що свідчить про зменшення резервів фізичної працездатності після дії високої температури.

Аналіз динаміки тесту продемонстрував, що у групі КП понад третини щурів змогли утриматися на поверхні води лише протягом 0,5–1 хв. Це значуще ( $p < 0,01$ ) поступається показникам групи ІК, в якій всі тварини трималися на поверхні води щонайменше 1 хв, а чверть щурів — понад 2 хв.

**Вплив парацетамолу та целекоксибу на фізичну витривалість щурів самців у тесті плавання з навантаженням у ранньому відновному періоді після гострої теплової травми,  $M \pm m$ ,  $Me[Q25;Q75]$ ,  $n = 8$**

Група, кількість тварин	Кількість щурів, що утрималися на поверхні води				Тривалість плавання, с
	до 30 с	0,5-1 хв	1-2 хв	понад 2 хв	
Інтактний контроль	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (75 %)	2 (25 %)	103,38±8,42 96,0 [89,5; 114,3]
Контрольна патологія	0 (0 %)	3** (37,5 %)	4 (50 %)	1 (12,5 %)	69,38±8,58** 62,5 [57,3; 73,0]
Парацетамол	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	5 (62,5 %)	1 (12,5 %)	90,63±15,47 97,5 [65,0; 108,3]
Целекоксиб	0 (0 %)	0 <sup>##</sup> (0 %)	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)	113,50±7,72 <sup>##</sup> 106,5 [101,0; 125,8]

Примітки:

1.  $n$  — кількість тварин у групі;
2. \*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи ІК;
3. ## — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи КП.

На тлі введення парацетамолу спостерігалось певне поліпшення стану порівняно з групою КП, проте фізична витривалість залишалася зниженою щодо ІК: час плавання був тенденційно менше на 12 %, а повне знесилення у чверті випадків наставало вже в межах першої хвилини тесту. Проте під впливом целекоксибу час плавання до виснаження не лише не погіршився, а й тенденційно збільшився на 9 % проти ІК. При цьому середній час утримання

на воді достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищував показник групи КП на 63 %. Це вказує на позитивний вплив обох термопротекторних препаратів, особливо целекоксибу, на збереження фізичної витривалості.

Кореляційний аналіз показав різну спрямованість зв'язку між ректальною температурою та фізичною витривалістю. В інтактних щурів він сильний додатний ( $r = 0,837$ ,  $p = 0,013$ ), що може свідчити про здатність здорової тварини в тесті плавання з навантаженням використовувати теплову енергію тіла для фізичної роботи, тому зі збільшенням вихідної температури тіла тривалість плавання до виснаження зростає. Але попри підвищену температуру тіла після ГТТ без застосування термопротекторів цей зв'язок повністю зникає (у групі КП  $r = 0,03$ ). На тлі інгібіторів ЦОГ він перетворюється на від'ємний середньої сили ( $r = -0,535$  під впливом парацетамолу) або слабкий ( $r = -0,182$  у групі целекоксибу), хоча маркер фізичної витривалості — час плавання до виснаження — в обох групах не має достовірних відмінностей від значень інтактних щурів. Оскільки координація рухів не погіршувалася, що підтверджено результатами ротарод-тесту, імовірно, виявлені зміни мають метаболічну природу та віддзеркалюють особливості енергетичного обміну, з'ясування яких потребує подальшого спеціалізованого дослідження.

Отже, за результатами проведених експериментів встановлено, що целекоксиб чинить більш виражений відновний вплив: нормалізує орієнтовно-дослідницьку поведінку, емоційні реакції та їх вегетативний супровід, а також підвищує витривалість до рівня інтактних тварин. Парацетамол не сприяє поліпшенню поведінкових реакцій, проте запобігає суттєвому зниженню фізичної витривалості після теплової травми.

Отримані результати свідчать про виразні термопротекторні властивості целекоксибу та парацетамолу і підтверджують доцільність подальших досліджень обох препаратів як потенційних засобів фармакокорекції теплової травми.

## Висновки до розділу 4

1. ГТТ спричиняє погіршення функціонального стану ЦНС тварин, що виявляється зниженням орієнтовного-дослідницької активності, пригніченням емоційних реакцій та їх вегетативного супроводу у тесті «відкрите поле», а також достовірним зменшенням фізичної витривалості у тесті плавання з навантаженням. Застосування целекоксибу сприяє поліпшенню стану ЦНС, запобігає пригніченню орієнтовно-дослідницької поведінки, підвищує до рівня інтактних тварин фізичну витривалість. Парацетамол не чинить помітного впливу на поведінкові реакції, але запобігає падінню фізичної витривалості.
2. М'язовий тонус та координація рухів тварин після ГТТ у ротарод-тесті істотно не змінюються, целекоксиб та парацетамол на ці показники не впливають.
3. У тесті «гаряча пластина» у щурів з ГТТ спостерігається тенденція до зниження больової чутливості. За цих умов целекоксиб та парацетамол зберігають притаманний їм аналгетичний ефект.
4. За позитивним впливом на функціональний стан ЦНС та фізичну витривалість за ГТТ целекоксиб виявляє виразнішу захисну дію, ніж парацетамол.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Chuykova P., Shtrygol' S. 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. V. 29, No. 3. P. 11-19.
2. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Парацетамол та целекоксиб — перспективні термопротектори. Експериментальна та клінічна фармакологія: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю

кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, 23-24 жовтня 2024 року м. Харків, 23-24 жовтня 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 103.

3. Chuykova P.O., Shtrygol S.Yu. Comparative efficacy of celecoxib and paracetamol as thermoprotective agents in an acute heat injury model. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025: abstracts of the international scientific-practical conference, April 10, 2025.* — Kaunas, Lithuania. — Kaunas, 2025. — P. 83.

## РОЗДІЛ 5

### ВПЛИВ ЛІДЕРІВ ЗА ТЕРМОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ НА СТАН ГЕМОСТАЗУ ЩУРІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

Під впливом стрес-реалізуючих факторів активується системний запальний процес, що може призвести до пошкодження ендотелію судин та порушення гемостазу з посиленням тромбоутворенням. Гіпертермія стимулює тромбоцити та ендотеліоцити до вивільнення прокоагулянтних факторів, що сприяє посиленню зсідання крові, формуванню мікротромбів та розвитку коагулопатії [116]. Оскільки дисрегуляція коагуляційних і фібринолітичних механізмів за теплової травми є ключовим патогенетичним фактором, що пов'язаний із тяжкістю органних уражень і ризиком розвитку синдрому ДВЗ, дослідження впливу термопротекторів на ці ланки гемостазу є важливим для оцінки їх терапевтичного потенціалу у відновному періоді ГТТ.

#### 5.1 Вплив целекоксибу та парацетамолу на гемокоагуляцію та фібриноліз у щурів після гострої теплової травми

Більшість коагулологічних маркерів у плазмі крові (ПЧ, ТЧ, АЧТЧ, фібриноген) майже не зазнала змін у тварин після ГТТ (табл.5.1). У тварин групи КП та групи парацетамолу спостерігалось статистично незначуще збільшення вмісту фібриногену. Тенденційне збільшення тромбінового часу відмічалось лише в групі КП, тоді як на тлі застосування целекоксибу або парацетамолу цей показник суттєво не змінювався.

Особливу увагу привертає значне збільшення вмісту D-димеру в сироватці крові щурів групи КП (у 2,2 раза порівняно з ІК,  $p < 0,001$ ), що свідчить про активацію фібринолізу та підвищену тромбоутворювальну активність у відновному періоді. На тлі обох досліджуваних препаратів цього зростання не відбувається.

**Вплив парацетамолу та целекоксибу на показники коагулограми та вміст D-димеру в крові щурів у найгострішому періоді гострої теплової травми (M±m, Me[Q25; Q75])**

Маркери	Інтактний контроль, n = 8	Гостра теплова травма		
		Контрольна патологія, n = 7	Парацетамол, n = 8	Целекоксиб, n = 7
Плазма крові				
Фібриноген, г/л	3,68±0,45 4,1 [2,9;4,5]	4,11±0,47 4,4 [3,6;4,8]	4,43±0,28 4,7 [4,2; 5,0]	3,86±0,65 3,3 [3,1; 4,5]
Протромбіновий час, с	13,10±0,26 13,1 [12,9;13,7]	13,40±0,62 12,9 [12,6;13,7]	13,73±0,21 13,7 [13,5;14,0]	14,49±1,00 14,6 [14,0; 5,5]
Тромбіновий час, с	53,31±5,61 48,5 [45,4;52,6]	57,29±5,08 56,7 [47,1;66,6]	49,14±1,14 49,0 [48,3;49,8]	52,10±10,71 48,1 [45,6;63,1]
АЧТЧ, с	29,78±2,15 29,1 [26,1;34,7]	27,36±2,69 24,5 [23,0;32,5]	26,45±1,68 26,5 [23,2;29,8]	33,63±3,90 27,5 [26,8;41,8]
Сироватка крові				
D-димер, нг/мл	6,39±0,92 6,3 [4,5;7,3]	14,24±1,65 <sup>***</sup> 14,7 [10,9;16,6]	7,36±0,79 <sup>##</sup> 7,1 [6,2; 8,4]	6,15±0,90 <sup>###</sup> 7,4 [4,4; 7,7]

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. \*\*\* — відмінності статистично значущі (p<0,001) щодо групи ІК;
3. ## — відмінності статистично значущі (p<0,01) щодо групи КП;
4. ### — відмінності статистично значущі (p<0,001) щодо групи КП.

При цьому в групі парацетамолу рівень D-димеру був тенденційно вище, ніж в інтактних тварин, але значно нижчим порівняно з КП ( $p < 0,01$ ). На тлі целекоксибу вміст D-димеру практично не відрізняється від показника ІК та достовірно менший, ніж у групі КП ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, результати свідчать, що обидва препарати, особливо целекоксиб, здатні знижувати активацію коагуляційних процесів і запобігати підвищенню D-димеру у щурів після ГТТ.

#### Висновки до розділу 5

1. У найгострішому періоді ГТТ у щурів групи КП вміст фібриногену, протромбіновий та тромбіновий час, АЧТЧ у плазмі крові не зазнає статистично значущих змін. Відзначається значне (понад 2 рази) збільшення D-димеру в сироватці крові, що свідчить про підвищений ризик тромбоутворення та можливий розвиток ДВЗ-синдрому.

2. Парацетамол статистично значуще знижує підвищений рівень D-димеру в сироватці крові, а целекоксиб повністю нормалізує його концентрацію, що вказує на виразний антитромботичний ефект обох досліджених засобів у найгострішому періоді теплової травми.

*Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Chuikova P.O., Shtrygol' S.Yu., Lebedinets I.O., Lytkin D.V. Effect of paracetamol and celecoxib on the state of hemocoagulation in the most acute period of heat injury in rats. *Medicni perspektivi*. 2025. V. 30, No. 1.P. 22–28.

## РОЗДІЛ 6

### ВПЛИВ ЛІДЕРІВ ЗА ТЕРМОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ НА СТАН ВІСЦЕРАЛЬНИХ СИСТЕМ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

6.1 Електрокардіографічний аналіз впливу целекоксибу та парацетамолу на стан серця щурів у відновному періоді гострої теплової травми

ГТТ супроводжується порушенням стану серцево-судинної системи, що може виявлятися змінами серцевого ритму, провідності та процесів реполяризації міокарда. Для оцінки кардіальних змін за умов ГТТ та впливу досліджуваних лідерів за термопротекторною активністю (целекоксибу та парацетамолу) проведено електрокардіографічне дослідження.

У тварин групи ІК реєструвався синусовий ритм. Амплітуда зубців і тривалість інтервалів та комплексів на ЕКГ (табл. 6.1) відповідали видовій фізіологічній нормі [128]. Типову ЕКГ інтактного щура наведено на рис. 6.1.

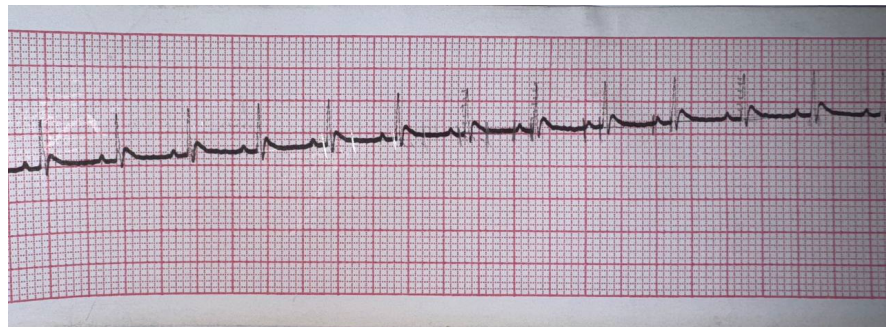


Рис. 6.1. ЕКГ інтактного щура. Швидкість руху стрічки 50 мм/с. II стандартне відведення. Ритм синусовий, ЧСС 300 уд/хв, інтервал PQ 50 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 70 мс, СП 35 %, висота зубця Р становила 0,1 мВ, зубця R — 0,7 мВ, зубця Т — 0,2 мВ. Всі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії.

Аналіз електрокардіографічних параметрів у щурів після моделювання ГТТ виявив зміни функціонального стану серця (табл. 6.1).

**Електрокардіографічні показники функціонального стану серця щурів  
після ГТТ,  $M \pm m$ ;  $Me [Q25; Q75]$ ,  $n = 8$**

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол	Целекоксиб
ЧСС, уд/хв	388,2±22,2	377,6±14,2	384,6±15,6	329,9±25,5
	387,5	362,6	375,0	343,1
	[348,0; 407,1]	[352,9; 381,3]	[369,5; 388,4]	[296,8; 360,9]
PQ, мс	52±2	49±3	49±3	59±4
	50 [50;54]	49 [42; 57]	50 [43; 53]	57 [55; 60]
QRS, мс	21±2	26±4	17±1#	21±1
	20 [18; 23]	21 [20; 35]	16 [16; 20]	22 [18; 23]
QT, мс	76±3	90±3**	83±4	93±6*
	80 [70; 80]	90 [83; 97]	80 [79; 90]	95 [82; 100]
СП, %	48,6±1,2	56,5±2,2**	53,4±2,0	49,9±2,7
	50,0	58,5	54,0	48,5
	[47,0; 50,0]	[53,0; 59,25]	[50,0; 56,8]	[45,3; 56,5]
P, мВ	0,12±0,01	0,14±0,02	0,14±0,02	0,13±0,01
	0,11	0,13	0,11	0,12
	[0,10; 0,13]	[0,11; 0,18]	[0,10; 0,17]	[0,10; 0,16]
R, мВ	0,70±0,04	0,76±0,06	0,76±0,03	0,70±0,06
	0,68	0,75	0,75	0,71
	[0,65; 0,72]	[0,71; 0,78]	[0,70; 0,80]	[0,63; 0,81]
T, мВ	0,16±0,01	0,15±0,02	0,16±0,02	0,16±0,02
	0,16	0,16	0,17	0,17
	[0,14; 0,19]	[0,12; 0,18]	[0,14; 0,17]	[0,13; 0,20]

Примітки:

1.  $n$  — кількість тварин у групі;
2. \* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи ІК;
3. \*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи ІК.

У щурів групи КП ритм залишався синусовим, а ЧСС не відрізнялася від показників ІК. Показник атріовентрикулярної провідності (тривалість інтервалу PQ) істотних змін не зазнавав. Однак відзначалася тенденція до подовження комплексу QRS у середньому на 24 % щодо ІК, що може свідчити про уповільнення внутрішньошлуночкової провідності. Спостерігалось статистично значуще подовження інтервалу QT на 18,4 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з ІК, що віддзеркалює подовження реполяризації шлуночків і підвищення ризику розвитку аритмій [173]. Також відзначено збільшення СП на 16,2 % ( $p < 0,01$ ), що є маркером зниження скоротливої функції міокарда. У двох щурів спостерігався високий (2 мм) та загострений зубець Р, відсутній в інтактних тварин. Крім того, у 3 щурів (37,5 %) спостерігалася елевація сегмента ST на 2 мм із зазубриною в точці J. Приклад ЕКГ щура групи КП наведено на рис. 6.2.

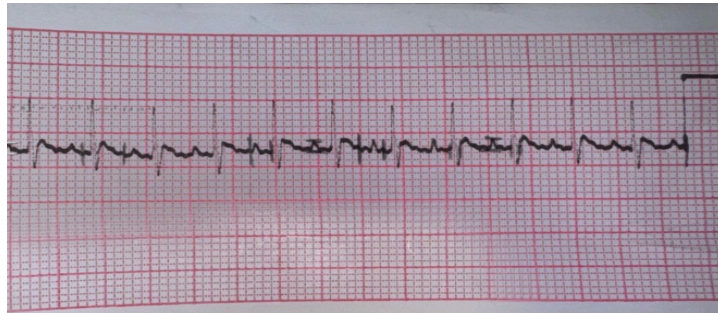


Рис. 6.2. ЕКГ щура з ГТТ, група КП. II стандартне відведення. Швидкість руху стрічки 50 мм/с. Ритм синусовий, ЧСС 429 уд/хв (помірна тахікардія), інтервал PQ 70 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 75 мс, СП 50 %, зубець Р загострений висотою 0,2 мВ, висота зубця R — 0,7–0,8 мВ, зубця T — 0,2 мВ. Сегмент ST вище ізолінії на 1,5–2 мм.

У всіх щурів групи парацетамолу ритм синусовий. Значення ЧСС, інтервалів PQ та QT, а також амплітудні характеристики зубців ЕКГ не відрізнялися від відповідних показників ІК. Водночас застосування парацетамолу значно зменшувало тривалість комплексу QRS порівняно з групою КП ( $p < 0,05$ ), що вказує на поліпшення внутрішньошлуночкової

провідності. У двох щурів на тлі застосування парацетамолу мала місце незначна елевація сегмента ST на 1–1,5 мм із зазубриною в точці J. СП залишався дещо підвищеним щодо ІК (в середньому 53,4 % проти 48,6 %), проте ці зміни не мають статистичної значущості. Типову ЕКГ щура з ГТТ, що отримував парацетамол, наведено на рис. 6.3.

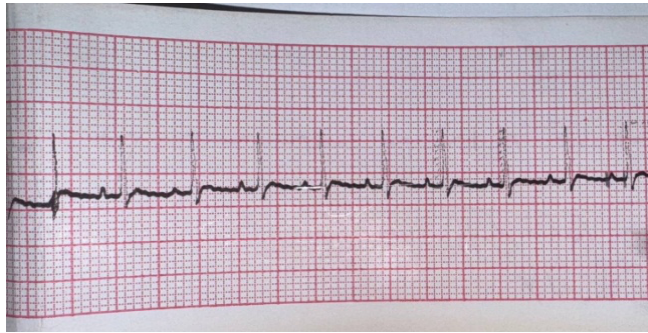


Рис. 6.3. ЕКГ щура з ГТТ, група парацетамолу. II стандартне відведення. Швидкість руху стрічки 50 мм/с. Ритм синусовий, ЧСС 375 уд/хв, інтервал PQ 50 мс, тривалість комплексу QRS 18 мс, інтервал QT 75 мс, СП 43,8 %, висота зубця Р становила 0,15 мВ, зубця R — 0,85-0,9 мВ, зубця Т — 0,1 мВ. Всі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії.

У щурів групи целекоксибу ритм також синусовий. Виявлено тенденцію до брадикардії та подовження передсердно-шлуночкової провідності — ЧСС нижча в середньому на 15 % щодо ІК, а інтервал PQ довше на 13 %. Ці показники залишаються в межах видової норми за винятком окремих щурів, в яких брадикардія виразніша (рис. 6.4). Тривалість комплексу QRS нормалізувалася до рівня ІК. Проте целекоксиб на 22 % подовжував інтервал QT ( $p < 0,05$  щодо ІК) — в середньому до 93 мс, досягаючи верхньої межі фізіологічної норми або незначно перевищуючи її.

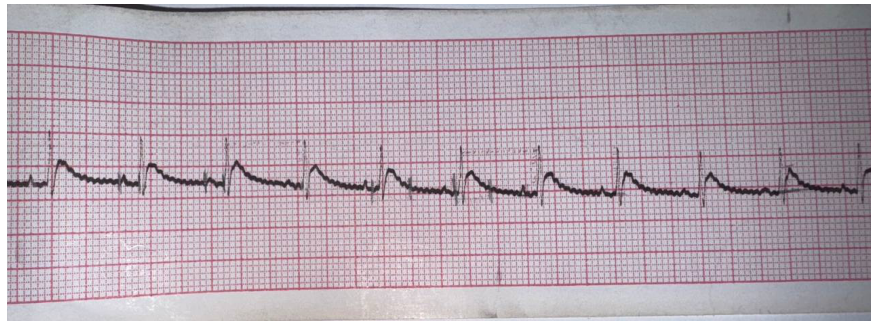


Рис. 6.4. ЕКГ щура з ГТТ, група целекоксибу. II стандартне відведення. Швидкість руху стрічки 50 мм/с. Ритм синусовий, ЧСС 214 уд/хв (брадикардія), інтервал PQ 60 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 110 мс, СП 39,3 %, висота зубця Р 0,1–0,15 мВ, зубця R — 0,7–0,8 мВ, зубця Т — 0,35 мВ. Елевація сегмента ST на 2,5 мм.

Це може вказувати на вплив целекоксибу на процеси реполяризації. Значення СП у цій групі не відрізняються від такої в ІК. Таким чином, целекоксиб сприяє усуненню ознак погіршення скоротливості серця, спричиненого ГТТ. У двох щурів на тлі целекоксибу спостерігали, як і в інших групах, підйом сегмента ST над ізолінією на 2–2,5 мм, як на рис. 6.4.

Отже, ГТТ у щурів супроводжується електрокардіографічними ознаками порушення внутрішньошлуночкової провідності та реполяризації міокарда, зокрема подовженням інтервалу QT і збільшенням систолічного показника. Застосування парацетамолу сприяло нормалізації показників провідності, а целекоксиб усував ознаки зниження скоротливості серця, але асоціювався з подовженням інтервалу QT.

## 6.2 Вплив целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан нирок та обмін натрію та калію щурів у відновному періоді гострої теплової травми

ГТТ призводить до порушень гемоперфузії та електролітного балансу, що негативно впливає на функціональний стан нирок [156]. З огляду на ключову роль нирок у регуляції водно-електролітного обміну, зокрема

концентрації іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  в крові, доцільним є визначення їхньої видільної функції у відновному періоді після ГТТ.

Видільна функція нирок та електролітний баланс за ГТТ зазнавали суттєвих порушень (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Вплив парацетамолу та целекоксибу на видільну функцію нирок та обмін натрію та калію в щурів із гострою тепловою травмою,**

**$M \pm m$ ,  $Me$  [Q25; Q75],  $n=6-8$**

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол, 125 мг/кг	Целекоксиб, 8,4 мг/кг
1	2	3	4	5
Діурез, мл/100 г за 2 год	3,04±0,26 3,31 [2,79;3,44]	1,79±0,18*** 1,65 [1,54;2,04]	1,99±0,40* 2,55 [1,05;2,91]	1,89±0,26** 1,81 [1,50;2,42]
Виведення водного навантаження, %	101,4 ±8,6 110,32 [92,9; 114,63]	59,4 ±6,2*** 55,0 [51,2; 67,9]	66,4±13,2* 84,9 [34,9; 96,9]	63,0±8,8** 60,2 [49,9; 80,8]
ШКФ, мл/хв на 100 г	1,82±0,31 1,96 [1,62; 2,32]	0,78±0,11** 0,73 [0,63;0,92]	0,78±0,35* 0,49 [0,19; 1,17]	0,79±0,10** 0,76 [0,64; 0,91]
Реабсорбція води, %	98,2±0,45 98,5 [98,4; 98,8]	98,1±0,17 98,1 [97,7; 98,4]	95,6±1,80 97,3 [88,9; 98,8]	98,2±0,20 98,4 [98,0; 98,4]
Фільтраційний заряд $\text{Na}^+$ , мкмоль/хв на 100 г	256,8±45,3 267,1 [228,3; 335,7]	93,8±13,7** 86,9 [74,2; 112,7]	111,4±16,6* 108,5 [85,3; 131, 6]	114,7±49,3 71,0 [47,9;181,2]

1	2	3	4	5
Абсолютна реабсорбція Na <sup>+</sup> , мкмоль/хв	255,4±45,1 265,4 [227,0; 334,2]	92,9±13,7** 85,8 [73,2; 111,9]	110,7±16,5* 107,8 [84,7; 130,1]	113,5±49,1 70,0 [46,5; 179,8]
Відносна реабсорбція Na <sup>+</sup> , %	99,3±0,2 99,4 [99,4; 99,]	98,9±0,1 98,9 [98,7; 99,2]	99,4±0,1 99,4 [99,4; 99,4]	97,7±0,9 98,6 [96,7; 99,2]
Екскреція Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 г за 2 год	162,6±14,3 178,8 [150,3; 182,8]	117,2±12,3* 110,1 [97,5; 138,1]	89,2±13,1** 90,9 [70,6; 104,1]	143,9±27,4 167,7 [119,8; 184,6]
Екскреція K <sup>+</sup> , мкмоль/100 г за 2 год	42,4±5,4 44,1 [36,3; 48,1]	38,1±4,4 35,3 [30,4; 44,8]	26,5±4,9* 24,2 [19,5; 30,5]	39,6±7,7 48,2 [30,4; 50,3]
Коефіцієнт Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> сечі	4,01±0,23 3,98 [3,68; 4,31]	3,10±0,09** 3,17 [2,96; 3,25]	3,54±0,14### 3,41 [3,33; 3,70]	3,65±0,20# 3,48 [3,34; 3,88]
Na <sup>+</sup> плазми крові, ммоль/л	141,3±2,7 140,1 [135,5; 148,9]	121,9±1,0*** 122,3 [119,9; 123,8]	124,4±1,6*** 125,3 [121,2; 126,6]	140,3±1,8#### 141,0 [139,1; 142,0]
K <sup>+</sup> плазми крові, ммоль/л	4,10±0,11 4,10 [3,88; 4,33]	6,21±0,11*** 6,25 [5,98; 6,43]	5,27±0,27***### 5,40 [4,95; 5,55]	4,71±0,20#### 4,70 [4,45; 5,10]
Креатинін плазми крові, мкМ/л	75,0±5,6 66,7 [65,1; 83,4]	86,3±7,9 76,8 [73,3; 99,3]	129,5±41,3 95,1 [75,5; 131,0]	89,3±9,2 80,1 [74,7; 104,3]

1	2	3	4	5
Екскреція креатиніну, мкМ/100 г за 2 год	0,015±0,002 0,017 [0,014;0,019]	0,008±0,001** 0,008 [0,007;0,011]	0,010±0,003 0,012 [0,004;0,015]	0,010±0,002 0,009 [0,008;0,011]
Сечовина плазми крові, мкМ/л	4,57±0,25 4,39 [4,25; 4,64]	6,10±0,70 5,84 [4,86; 7,16]	6,36±0,37** 6,56 [5,88; 7,02]	6,53±0,86* 6,12 [5,69; 6,30]
Екскреція сечовини, мкМ /100 г за 2 год	0,35±0,07 0,38 [0,19; 0,41]	0,32±0,06 0,28 [0,24; 0,33]	0,22±0,06 0,22 [0,13; 0,32]	0,25±0,04 0,24 [0,18; 0,29]
Білок сечі, г/л	0,10±0,02 0,10 [0,09; 0,12]	0,27±0,08 0,25 [0,11; 0,31]	0,66±0,35 0,21 [0,13; 1,28]	0,16±0,08 0,17 [0,07; 0,24]
Екскреція білка, мг/100 г за 2 год	0,29±0,05 0,31 [0,26; 0,38]	0,45±0,12 0,32 [0,25; 0,49]	1,34±0,66 0,66 [0,37; 1,80]	0,27±0,04 0,25 [0,16; 0,35]

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. \* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи ІК;
3. \*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи ІК;
4. \*\*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи ІК;
5. # — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи КП;
6. ## — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи КП;
7. ### — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи КП.

У групі КП двогодинний діурез зменшився на 41 % порівняно з ІК ( $p < 0,001$ ), а виведення водного навантаження знизилося в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ).

Олігурія була зумовлена зменшенням ШКФ на 57 % щодо ІК ( $p < 0,01$ ), що призвело до падіння ниркової екскреції креатиніну на 46,7 % ( $p < 0,01$ ). Фільтраційний заряд  $\text{Na}^+$  знизився на 63,5 % ( $p < 0,01$ ), абсолютна реабсорбція  $\text{Na}^+$  на 63,6% ( $p < 0,01$ ), тоді як відносна залишалась високою, з тенденційним зниженням на 0,4 %. Внаслідок цього екскреція  $\text{Na}^+$  зменшилася на 28 % ( $p < 0,05$ ), екскреція  $\text{K}^+$  — тенденційно на 10 %. Коефіцієнт  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  сечі зменшився з  $4,01 \pm 0,23$  до  $3,10 \pm 0,09$  ( $p < 0,01$ ). Зазначені зміни відбувалися на тлі вираженої гіпонатріємії (у середньому  $121,9 \pm 1,0$ , що на 13,7 % нижче ніж в ІК,  $p < 0,001$ ) та гіперкаліємії ( $6,21 \pm 0,11$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), що свідчить про посилення мінералокортикоїдного контролю видільної функції нирок. Спостерігалася тенденція до протеїнурії (підвищення концентрації білка в сечі в 2,7 раза та його ниркової екскреції в 1,6 раза) та гіперазотемії: рівень креатиніну плазми крові зріс на 15,1 % щодо ІК, сечовини — на 33,5 % , за одночасного зниження їх ниркової екскреції.

На тлі парацетамолу в одного щура мала місце анурія, що вказує на розвиток гострої ниркової недостатності. У решти тварин діурез і виведення водного навантаження зростали відповідно на 11,2 % і 17,7 % щодо КП, однак залишалися зниженими порівняно з ІК ( $p < 0,05$ ). ШКФ не відновлювалася, а збільшення діурезу зумовлювалося зменшенням реабсорбції води до  $95,6 \pm 1,80$  %. Фільтраційний заряд  $\text{Na}^+$  дещо підвищився щодо КП за рахунок незначного (2,1 %) підвищення вмісту  $\text{Na}^+$  в крові, яке втім не виходило за межі гіпонатріємії ( $124,4 \pm 1,6$  ммоль/л проти  $141,3 \pm 2,7$  ммоль/л в ІК,  $p < 0,001$ ). Абсолютна та відносна реабсорбція  $\text{Na}^+$  на тлі парацетамолу мало відрізнялася від показників КП. Екскреція  $\text{Na}^+$  значно знижувалася (на 45,1 % щодо ІК,  $p < 0,01$ , та на 30,4 % щодо КП). Ниркова екскреція  $\text{K}^+$  була на 37,5 % менше ніж в ІК ( $p < 0,05$ ), хоча вміст  $\text{K}^+$  у плазмі крові залишався підвищеним до  $5,27 \pm 0,27$  ммоль/л — на 28,5 % щодо ІК ( $p < 0,001$ ), але зменшувався щодо показника КП на 15,1 % ( $p < 0,001$ ). Коефіцієнт  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  сечі зростав щодо показника КП ( $p < 0,01$ ), що вказує на зменшення ступеня мінералокортикоїдного контролю електролітовидільної

функції нирок. Вміст білка в сечі зріс у 6,6 раза, екскреція білка — в 4,6 раза, що свідчить про виразну тенденцію до нефротоксичності парацетамолу. Рівень креатиніну в плазмі досягав  $129,5 \pm 41,3$  мкмоль/л, рівень сечовини достовірно збільшувався на 39,2 % щодо ІК ( $p < 0,01$ ), сягаючи 11,33 ммоль/л. Екскреція креатиніну тенденційно (в 1,5 раза) зменшувалася щодо ІК.

У групі целекоксибу зберігалася олігурія та зменшена здатність до виведення водного навантаження, зниження ШКФ та реабсорбції води до рівня КП (табл. 6.2). Як і парацетамол, целекоксиб незначно збільшував фільтраційний заряд  $\text{Na}^+$  на 22,3 %. Водночас відносна реабсорбція  $\text{Na}^+$  недостовірно зменшувалася на 1,6 %. Екскреція  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , коефіцієнт  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  сечі збільшувалися майже до рівня ІК. Целекоксиб, на відміну від парацетамолу, повністю усував гіпонатріємію ( $140,3 \pm 1,8$  ммоль/л) та майже повністю — гіперкаліємію ( $4,71 \pm 0,20$  ммоль/л,  $p < 0,05$  щодо ІК). Протеїнурія була на рівні ІК. На тлі целекоксибу середнє значення креатинінемії майже не відрізнялося від такої в ІК та КП, а ниркова екскреція креатиніну тенденційно в 1,5 раза поступалася показникові ІК. Середнє збільшення рівня сечовини становило 42,9 % щодо показника ІК ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, ГТТ у щурів у відновному періоді супроводжується порушенням функціонального стану нирок та дисбалансом обміну  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ . Парацетамол частково компенсує ці зміни, але може мати нефротоксичний ефект, тоді як целекоксиб підтримує стабільність електролітного складу та запобігає протеїнурії.

### 6.3 Вплив целекоксибу та парацетамолу на об'єм позаклітинної рідини та гематокрит у щурів із гострою тепловою травмою

ГТТ супроводжується значними порушеннями водного балансу, що зумовлює розвиток дегідратації та гіповолемії [80]. У зв'язку з цим визначення гематокриту та об'єму позаклітинної рідини є доцільним для оцінки ступеня втрати рідини та її перерозподілу між рідинними секторами

організму за умов ГТТ, а також для характеристики впливу досліджуваних засобів на ці показники.

В інтактних щурів гематокрит становив  $38,7 \pm 1,6$  % (табл. 6.3). Проте після ГТТ у групі КП відзначалося його значне підвищення до  $49,5 \pm 1,5$  %, ( $p < 0,001$ ) що свідчить про значну дегідратацію та гіповолемію. Застосування парацетамолу сприяло зниженню гематокриту до  $42,7 \pm 0,7$  % ( $p < 0,001$  щодо КП), що свідчить про зменшення гіповолемії, однак цей показник залишався вищим, ніж у ІК ( $p < 0,05$ ). Подібний результат ( $42,8 \pm 0,8$  %) спостерігався у щурів, що отримували целекоксиб.

Таблиця 6.3

**Вплив целекоксибу та парацетамолу на гематокрит та об'єм позаклітинної рідини в щурів із гострою тепловою травмою,**

**$M \pm m$ ;  $Me [Q25; Q75]$ ,  $n = 6$**

Група, кількість тварин	Гематокрит, %	Об'єм позаклітинної рідини (за тіоціанатом калію), мл/100 г
Інтактний контроль	$38,7 \pm 1,6$	$29,6 \pm 3,0$
	38,5 [36,3; 41,5]	28,0 [25,0; 34,9]
Контрольна патологія	$49,5 \pm 1,5^{***}$	$28,3 \pm 3,8$
	48,0 [47,3; 51,0]	29,0 [21,7; 34,9]
Парацетамол	$42,7 \pm 0,7^{*##}$	$29,9 \pm 3,3$
	42,5 [41,3; 43,8]	30,8 [29,3; 33,4]
Целекоксиб	$42,8 \pm 0,8^{##}$	$32,1 \pm 1,8$
	42,8 [42,1; 43,8]	32,1 [29,8; 35,1]

Примітки:

1.  $n$  — кількість тварин у групі;
2. \* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи ІК;
3. \*\*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи ІК;
4. ## — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи КП.

Об'єм розподілу тіоціанату калію, що віддзеркалює кількість позаклітинної рідини [9], у групі ІК відповідав видовій нормі щурів. У групі КІ середній показник тенденційно зменшився на 4,4 %, що в поєднанні з підвищеним гематокритом вказує на переважне зниження вмісту води у внутрішньосудинному секторі. На тлі парацетамолу об'єм розподілу тіоціанату калію був тенденційно на 1,1 %, а на тлі целекоксибу — на 8,4 % вище, ніж в ІК, що свідчить про відсутність дегідратації в міжклітинному просторі.

Отримані результати свідчать, що ГТТ у щурів супроводжується гіповолемією, що виявляється значним підвищенням гематокриту при відносно незначних змінах об'єму позаклітинної рідини. Парацетамол і целекоксиб зменшують гіповолемію без зниження об'єму позаклітинної рідини, що свідчить про часткову нормалізацію водного балансу.

#### 6.4 Вплив целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан печінки щурів у відновному періоді гострої теплової травми

ГТТ супроводжується порушенням системної гемодинаміки та метаболічних процесів у печінці, що може призводити до транзиторного або стійкого ушкодження гепатоцитів у відновному періоді [224]. З огляду на провідну роль печінки в детоксикації, регуляції обміну речовин та біотрансформації ЛЗ, доцільним є оцінювання її функціонального стану після перенесеної ГТТ.

Як показали результати дослідження, коефіцієнт маси печінки не зазнав статистично достовірних змін (табл. 6.4). Цей показник залишався в межах фізіологічних коливань: від  $2,420 \pm 0,04$  г/100 г у групі парацетамолу до  $2,536 \pm 0,10$  г/100 г у групі целекоксибу. Отже, не спостерігали ані збільшення, ані редукції печінкової маси, що може свідчити про відсутність істотного негативного впливу ГТТ та застосованих ЛЗ на органному рівні.

Таблиця 6.4

**Вплив парацетамолу та целекоксибу на коефіцієнт маси печінки на моделі гострої теплової травми ( $M \pm m$ ,  $Me[Q25; Q75]$ ),  $n = 8$**

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол	Целекоксиб
Коефіцієнт маси печінки (г/100 г)	2,470±0,084 2,444 [2,334;2,569]	2,520±0,081 2,484 [2,389;2,692]	2,420±0,041 2,432 [2,360;2,480]	2,536±0,101 2,503 [2,403;2,696]

*Примітка:* n – кількість тварин у групі.

Біохімічний аналіз сироватки крові (табл. 6.5) вказує на відносну стабільність більшості основних показників, що характеризують функціональний стан печінки щурів після ГТТ. Водночас у щурів групи КП виявлено значне підвищення концентрації загального білка в сироватці крові — на 43 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з ІК, із досягненням верхньої межі фізіологічної норми. Така зміна, ймовірно, відповідає гемоконцентрації, притаманній ГТТ внаслідок втрати внутрішньосудинної рідини. Застосування целекоксибу супроводжувалося повною нормалізацією концентрації сироваткового білка, тоді як у групі парацетамолу цей показник залишався підвищеним і достовірно перевищував значення ІК та групи целекоксибу відповідно на 27 % та 28 % ( $p < 0,001$ ). Ці результати можуть свідчити про менш виразне зневоднення під впливом целекоксибу.

Рівні глюкози та загального холестерину в сироватці крові щурів усіх груп істотно не змінювалися, хоча у тварин, що отримували парацетамол, простежувалася тенденція до гіперглікемії. Активність АлАТ та АсАТ залишалася у межах фізіологічних значень і не відрізнялася між групами, що свідчить про відсутність виразного цитолітичного ушкодження гепатоцитів у досліджуваних умовах.

**Біохімічні маркери функціонального стану печінки в сироватці крові  
щурів після ГТТ, n = 8 (M±m; Me [Q25; Q75])**

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол	Целекоксиб
Глюкоза, ммоль/л	6,06±0,37 6,10 [5,30; 6,60]	6,22±0,48 5,60 [5,40; 7,10]	6,71±0,52 6,40 [5,70; 7,70]	5,62±0,49 5,50 [5,0; 6,0]
Холесте- рин, ммоль/л	1,98±0,14 2,0 [1,80; 2,10]	1,87±0,14 2,0 [1,70; 2,10]	1,93±0,06 2,0 [1,90; 2,0]	2,02±0,13 2,1 [1,80; 2,20]
Білок, г/л	52,81±1,47 51,70 [50,13; 55,63]	75,46±1,40*** 75,00 [74,18; 77,18]	66,85±0,68***### 66,50 [65,75; 67,35]	52,40±0,85###\$\$\$ 53,05 [51,90; 53,95]
АлАТ, мккат/л	0,50±0,05 0,50 [0,40; 0,60]	0,51±0,03 0,50 [0,50; 0,60]	0,48±0,05 0,50 [0,40; 0,60]	0,47±0,03 0,50 [0,40; 0,50]
АсАТ, мккат/л	0,44±0,03 0,50 [0,40; 0,50]	0,45±0,01 0,50 [0,40; 0,50]	0,44±0,02 0,50 [0,40; 0,50]	0,48±0,02 0,50 [0,50; 0,50]
ГТТ, мккат/л	0,22±0,04 0,20 [0,20; 0,30]	0,12±0,02* 0,10 [0,10; 0,10]	0,14±0,01 0,10 [0,10; 0,20]	0,19±0,01 0,20 [0,20; 0,20]

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. \* — відмінності статистично значущі (p<0,05) щодо групи ІК;
3. \*\*\* — відмінності статистично значущі (p<0,001) щодо групи ІК;
4. ### — відмінності статистично значущі (p<0,001) щодо групи КІ;
5. \$\$\$ — відмінності статистично значущі (p<0,001) щодо групи парацетамолу.

Разом із тим відбулося зниження активності ГТТ у групі КП до  $0,12 \pm 0,02$  мккат/л порівняно з  $0,22 \pm 0,04$  мккат/л у групі ІК ( $p < 0,05$ ). В умовах ГТТ це може віддзеркалювати пригнічення активності мікосомальних ферментів як неспецифічну реакцію на інтенсивне теплове навантаження. На тлі цеλεкоксибу активність ГТТ практично відновлювалася до рівня інтактних тварин, а під впливом парацетамолу спостерігалася лише слабка тенденція до її підвищення.

Таким чином, ГТТ не супроводжується розвитком значного цитолітичного ушкодження печінки, однак призводить до функціональних змін, зокрема пригнічення активності окремих ферментів. Застосування цеλεкоксибу сприяє більш повній нормалізації біохімічних показників функціонального стану печінки порівняно з парацетамолом.

#### Висновки до розділу 6

1. На тлі ГТТ у щурів виникають порушення функціонального стану серця, що виявляються подовженням інтервалу QT, тенденцією до збільшення тривалості комплексу QRS та підвищенням систолічного показника порівняно з групою ІК. Парацетамол сприяє нормалізації електрокардіографічних показників, достовірно зменшуючи тривалість комплексу QRS, усуває подовження інтервалу QT та знижує систолічний показник. Застосування цеλεкоксибу може супроводжуватися брадикардією, не усуває подовження інтервалу QT, однак сприяє нормалізації скоротливої функції міокарда.

2. ГТТ у щурів супроводжується глибокими порушеннями функціонального стану нирок і водно-електролітного балансу, що виявляється розвитком олігурії, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, гіпонатріємією та гіперкаліємією. Застосування парацетамолу не усуває порушень електролітного складу крові, у частини тварин індукує гостру ниркову недостатність із виразною азотемією та олігурією та сприяє

посиленню протеїнурії, що свідчить про наявність нефротоксичних властивостей. Натомість целекоксиб нормалізує обмін іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , зменшує мінералокортикоїдну регуляцію видільної функції нирок і не чинить додаткового нефротоксичного впливу.

3. ГТТ у щурів супроводжується значними порушеннями водного балансу з розвитком гіповолемії, що підтверджується підвищенням гематокриту. Зміни об'єму позаклітинної рідини мають менш виразний характер, що свідчить про переважне зниження внутрішньосудинного об'єму рідини. Парацетамол і целекоксиб зменшують гіповолемії, не спричиняючи дегідратації міжклітинного простору.

4. ГТТ у щурів супроводжується порушенням функціонального стану печінки, що виявляються гіперпротеїнемією, зумовленою гемоконцентрацією, та пригніченням активності ГТТ. Водночас відсутність змін АЛАТ і АсАТ свідчить про відсутність виразного цитолітичного ушкодження гепатоцитів. Застосування парацетамолу частково коригує порушення білкового обміну, тоді як целекоксиб забезпечує повнішу нормалізацію показників протеїнемії та активності ГТТ, що вказує на його більш сприятливий вплив на функціональний стан печінки в умовах ГТТ.

*Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Електрокардіографічна оцінка впливу парацетамолу та целекоксибу на стан серця за гострої теплової травми в щурів. *Вісник фармації*. 2025. Т. 110, №2. С. 47–54.

2. Штриголь С.Ю., Чуйкова П.О., Горбач Т.В., Лебединець І.О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан нирок, обмін натрію та калію та об'єм позаклітинної рідини в щурів за гострої теплової травми. *Одеський медичний журнал*. 2025. №3. С. 98–104.

3. Чуйкова, П. О., Штриголь, С. Ю., Горбач, Т. В., & Лебединець, І. О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан печінки та

прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів за гострої теплової травми. *Фармацевтичний часопис*. 2025. №2. С. 105–113.

## РОЗДІЛ 7

### ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ТЕРМОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

Механізми термопротекторного ефекту, безумовно, є політропними. Фізіологічна відповідь на екстремальний тепловий вплив індукує стресовий каскад, центральною ланкою якого є ГГНС. Маркери стресу (тріада Сельє: збільшення надниркових залоз, атрофія тимуса та утворення виразок шлунка) віддзеркалюють системну адаптаційну реакцію організму на шкідливий чинник [205]. Аналіз механізмів термопротекторної дії лідерів скринінгу целекоксибу та парацетамолу, що, як показано в розділах 4–6, поряд з досить ефективним зниженням температури тіла неоднаково впливають на стан органів та систем за ГТТ, доцільно було розпочати зі з'ясування їхнього впливу на перебіг стрес-реакції за критеріями тріади Сельє.

Якщо інтенсивність впливу стресуючого чинника перевищує захисну здатність адаптаційних реакцій, на клітинному рівні активується експресія HSP [102]. Вони функціонують як молекулярні шаперони в клітинах та працюють як інтегрована мережа, беручи участь у згортанні щойно синтезованих поліпептидів, рефолдингу метастабільних білків, складанні білкових комплексів, дисоціації білкових агрегатів та деградації неправильно згорнутих білків. Окрім шаперонних функцій, вони також відіграють важливу роль у клітинній сигнальній трансдукції, клітинному циклі та регуляції апоптозу. Тому визначили вплив досліджуваних термопротекторів на вміст HSP70 у сироватці крові та гомогенатах печінки.

Каскад арахідонової кислоти бере участь у патогенезі споріднених процесів — запалення та гарячки, а також гіпертермії, що виникає за критичної теплової експозиції. З огляду на роль пригнічення ЦОГ-2 в механізмі дії як целекоксибу, так і парацетамолу, зокрема за гіперпірексії [14, 37, 218] доцільно також з'ясувати особливості впливу цих засобів на

зазначений ензим. З урахуванням ролі цитокінів у патогенезі зазначених станів також доцільно було визначити зміни вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів за ГТТ та характер впливу на них целекоксибу та парацетамолу. З іншого боку, у механізмах терморегуляції беруть участь різні рецепторні системи організму. Зокрема, опіодні, серотонінові, гістамінові, холіно- та адренорецептори тощо беруть участь у модуляції запалення та терморегуляції [151]. Тому вважали важливим оцінити участь зазначених рецепторів у механізмах гіпертермії та термопротекторного ефекту целекоксибу та парацетамолу методом фармакологічного аналізу із застосуванням відповідних рецепторних антагоністів. З огляду на участь ліпопероксидації в патогенетичних механізмах гіпертермії [186] вважали за доцільне з'ясувати баланс ПОЛ/АОС за ГТТ та вплив на нього целекоксибу й парацетамолу. Насамкінець, з урахуванням значного порушення енергетичного метаболізму за ГТТ визначали вміст АТФ у печінці щурів.

#### 7.1 Вплив целекоксибу та парацетамолу на перебіг стрес-реакції за критеріями тріади Сельє

Результати дослідження впливу лідерів скринінгу на перебіг теплової стрес-реакції наведено в табл. 7.1.

У групі ІК коефіцієнт маси наднирників становив  $20,32 \pm 1,90$  мг/100 г маси тіла, що відповідає фізіологічній нормі. У групі КП після ГТТ маса наднирників тенденційно знизилася на 22,4 % щодо ІК. Гостре зменшення маси органу, ймовірно, зумовлене швидким виснаженням коркового шару. У групах парацетамолу та целекоксибу маса наднирників була вищою, ніж у групі КП ( $16,47 \pm 1,06$  мг/100 г та  $18,07 \pm 1,39$  мг/100 г відповідно), що означає часткову компенсацію функціонального виснаження, зменшену адренергічну мобілізацію та збережену резервну здатність кори надниркових залоз за впливу обох інгібіторів ЦОГ.

**Вплив парацетамолу та целекоксибу на показники тріади Сельє у щурів  
із моделлю гострої теплової травми ( $M \pm m$ ,  $Me[Q25; Q75]$ )**

Група, кількість тварин	Коефіцієнт маси, мг/100 г		Шлунок: частота	
	наднирників	тимуса	утворень ерозій та виразок	Гіперемії слизової оболонки
			% (абсолютна кількість)	
Інтактний контроль, n = 8	20,32±1,90 19,67 [17,71;22,75]	88,13±8,10 87,34 [70,54;101,35]	0	0
Контрольна патологія, n = 8	15,76±1,44 16,11 [14,29;19,00]	63,65±5,03* 59,44 [56,00;68,54]	12,5 (1/8)	12,5 (1/8)
Парацетамол, n = 9	16,47±1,06 15,91 [14,49;19,08]	73,42±8,37 70,44 [59,35;85,79]	0	37,5 (3/8) **
Целекоксиб, n = 8	18,07±1,39 18,00 [15,46;20,65]	67,06±11,48 65,54 [42,84;92,15]	0	0

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. \* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи ІК;
3. \*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи ІК.

Коефіцієнт маси тимуса (табл. 7.1) у групі КП достовірно знизився до  $63,65 \pm 5,03$  мг/100 г (на 28 % щодо ІК,  $p < 0,05$ ).

На тлі парацетамолу та целекоксибу коефіцієнт маси тимуса тенденційно підвищувався щодо КП ( $73,42 \pm 8,37$  і  $67,06 \pm 11,48$  мг/100 г відповідно), не сягаючи рівня ІК. Це вказує на помірну захисну дію обох

засобів, що обмежує глюкокортикоїдну імуносупресію, сприяючи збереженню імунної відповіді.

У групі КП лише в 1 із 8 щурів (12,5 %) виявлено ерозії та виразки слизової оболонки, що підтверджує початок формування цього компоненту стрес-реакції. У групах парацетамолу та целекоксибу ерозій та виразок не зареєстровано. Гіперемія слизової оболонки шлунка є додатковим маркером ступеня ушкодження цього стрес-чутливого органу. У групі КП її частота склала 12,5 %, а на тлі парацетамолу — 37,5 % випадків, що достовірно відрізняється від показника групи ІК ( $p < 0,01$ ) та може свідчити про місцевий подразнювальний або вазоактивний ефект парацетамолу. Хоча гіперемія слизової оболонки на тлі парацетамолу не супроводжувалася ерозіями та виразками, її виразність свідчила про подразнення шлунка. Не виключено, що ГТТ сприяє гастротоксичності парацетамолу, що потребує уточнення.

На тлі впливу целекоксибу гіперемія, ерозії та виразки були відсутні. Отже, цей високоселективний інгібітор ЦОГ-2 виявився ефективнішим у запобіганні шлунковим проявам стрес-реакції.

## 7.2 Вплив целекоксибу та парацетамолу на білок теплового шоку в крові та печінці щурів із гострою тепловою травмою

Тепловий стрес ініціює активацію внутрішньоклітинних захисних механізмів, серед яких провідну роль відіграють білки теплового шоку. Зокрема, HSP70 забезпечує захист клітинних білків від денатурації, підтримує їх правильну конформацію та бере участь у відновленні ушкоджених структур, що є критично важливим для збереження функціональної цілісності клітин у стресових умовах [132]. Результати дослідження наведено в табл. 7.2.

Після теплової експозиції у тварин групи КП відбувалося суттєве підвищення концентрації HSP70 як у сироватці крові (у 8 разів), так і в

тканині печінки (у 6 разів), що свідчить про надмірну напруженість клітинних адаптаційних механізмів і значну глибину теплового ураження.

Таблиця 7.2

**Вміст білку теплового шоку у сироватці крові та гомогенаті печінки шурів після ГТТ (M±m; Me [Q25; Q75]), n = 8**

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол	Целекоксиб
HSP70, сироватка (пг/мл)	99,28 ±0,84 99,69 [97,86; 100,80]	793,47 ±5,17*** 797,63 [785,35; 803,35]	597,06 ±4,72***### 600,55 [591,07; 605,71]	302,44 ±4,26***###\$\$\$ 301,73 [295,94; 311,84]
HSP70, печінка (пг/мл білка)	327,17 ±2,03 326,72 [323,89; 330,45]	1975,67 ±15,77*** 1987,55 [1952,81; 2008,10]	949,30 ±5,06***### 952,05 [943,79; 958,78]	406,33 ±5,97***###\$\$\$ 410,27 [397,19; 418,58]

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. \*\*\* — відмінності статистично значущі (p<0,001) щодо групи ІК;
3. ### — відмінності статистично значущі (p<0,001) щодо групи КП;
4. \$\$\$ — відмінності статистично значущі (p<0,001) щодо групи парацетамолу.

Фармакологічна корекція парацетамолом зумовлювала часткове зниження рівня HSP70 — на 25 % у сироватці, та на 50 % у печінці, однак його значення залишалися істотно підвищеними відносно ІК. Такий характер змін може вказувати на часткову захисну дію, але обмежену ефективність препарату щодо пригнічення клітинного стресу за умов ГТТ. Натомість целекоксиб викликав виразне зменшення вмісту HSP70 у досліджуваних

біологічних середовищах (на понад 60 % у сироватці та 80 % у печінці) із наближенням показників до фізіологічного діапазону. Достовірна відмінність порівняно як із групою КП, так і з групою парацетамолу ( $p < 0,001$ ) свідчить про ефективнішу реалізацію клітинопротекторних механізмів.

Отже, парацетамол чинив помірний коригувальний вплив на рівень HSP70, а целекоксиб забезпечував його значну нормалізацію, що вказує на виразнішу термопротекторну дію високоселективного інгібітора ЦОГ-2.

### 7.3 Вплив целекоксибу та парацетамолу на вміст циклооксигенази-2 у крові щурів із гострою тепловою травмою

ЦОГ-2 є індукцибельним ферментом, який активується під час запальної відповіді та сприяє утворенню простагландинів, що беруть участь у розвитку та підтриманні запалення за ГТТ [231]. Тому визначення впливу целекоксибу та парацетамолу на вміст ЦОГ-2 у сироватці крові щурів є важливим для розуміння механізмів їх термопротекторної дії.

Результати дослідження показали, що після теплової експозиції сироватковий рівень ЦОГ-2 у групі КП підвищувався, віддзеркалюючи активацію запального каскаду (рис. 7.1).

У групі парацетамолу вміст ферменту виявився ще вищою, ніж у КП (рис. 7.1). Це явище можна пояснити відсутністю прямого інгібувального впливу парацетамолу на ЦОГ-2 у периферичних тканинах.

Застосування целекоксибу, навпаки, забезпечувало достовірне зниження вмісту ЦОГ-2 порівняно з показниками КП та групи парацетамолу (рис. 7.1), що відповідає його селективній дії на цей фермент. Інгібування ЦОГ-2 може бути однією з ключових ланок механізму термопротекторної активності целекоксибу за рахунок обмеження надмірної запальної відповіді та потенційного ушкодження тканин.

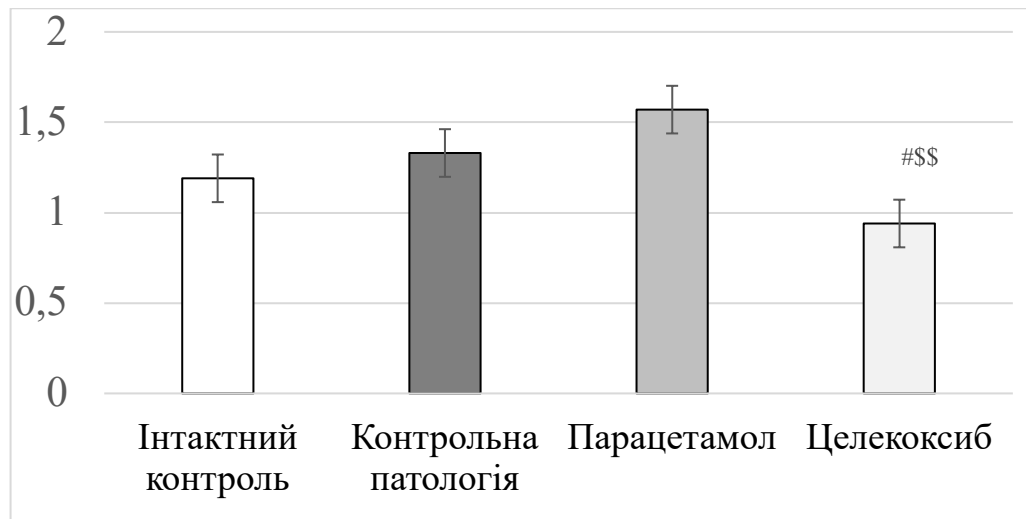


Рис. 7.1. Вплив парацетамолу та целекоксибу на вміст ЦОГ-2 (нг/мл) у сироватці крові за ГТТ в щурів

Примітки:

1. # — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи КП;
2. \$\$ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи парацетамолу.

Отже, аналіз отриманих даних демонструє суттєву різницю у механізмах дії двох досліджуваних термопротекторів: парацетамол, попри помірний протизапальний ефект, не здатен ефективно контролювати індуковану запальну реакцію, тоді як целекоксиб виявляє виразну пригнічувальну активність щодо ЦОГ-2, що забезпечує протизапальний та більш потужний термопротекторний ефект.

7.4 Вплив целекоксибу та парацетамолу на вміст інтерлейкінів у крові та печінці щурів із гострою тепловою травмою

Цитокіни віддзеркалюють баланс між прозапальними та протизапальними механізмами: ІЛ-1 $\beta$  характеризує активацію запального каскаду, а ІЛ-4 дозволяє оцінити компенсаторну відповідь і відновлення імунного балансу [30, 128].

Результати визначення ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 у сироватці крові та печінці наведено в табл. 7.3.

**Вміст інтерлейкінів у сироватці крові та гомогенаті печінки щурів після ГТТ ( $M \pm m$ ; Me [Q25; Q75]), n = 8**

Показники/ група, кількість тварин	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол	Целекоксиб
ІЛ-1 $\beta$ , сироватка (пг/мл)	108,02 $\pm$ 1,43 107,92 [105,47;110,82]	292,09 $\pm$ 2,86*** 292,50 [288,69;296,08]	202,01 $\pm$ 2,57***### 202,30 [198,42;206,44]	147,40 $\pm$ 1,78***###\$\$\$ 148,10 [144,52;150,54]
ІЛ-1 $\beta$ , печінка (пг/мл білка)	154,43 $\pm$ 2,27 154,27 [149,55;159,33]	799,86 $\pm$ 4,35*** 802,31 [790,88;807,27]	428,13 $\pm$ 4,47***### 429,04 [422,18;432,09]	263,95 $\pm$ 2,29***###\$\$\$ 263,04 [259,22;268,70]
ІЛ-4, сироватка (пг/мл)	80,58 $\pm$ 1,31 79,84 [79,06;81,44]	161,40 $\pm$ 1,29*** 160,05 [159,48;162,72]	132,77 $\pm$ 1,28***### 132,47 [130,48;135,00]	91,35 $\pm$ 0,72***###\$\$\$ 91,07 [90,21;92,76]
ІЛ-4, печінка (пг/мл білка)	52,93 $\pm$ 0,83 52,78 [51,62;54,43]	174,35 $\pm$ 2,67*** 173,33 [170,99;178,91]	101,27 $\pm$ 0,92***### 101,30 [99,82;102,01]	79,78 $\pm$ 0,62***###\$\$\$ 80,06 [79,11;80,62]

Примітки:

1. n – кількість тварин у групі;
2. \*\*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи ІК
3. ### — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи КП;
4. \$\$\$ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи парацетамолу.

Після ГТТ відзначалося суттєве підвищення ІЛ-1 $\beta$ : у сироватці — майже втричі, у печінці — п'ятикратне зростання, що свідчить про активацію системного й локального запалення. Застосування парацетамолу сприяло зниженню рівня ІЛ-1 $\beta$  на 31 % у сироватці та на 46 % у печінці, що вказує на помірний протизапальний ефект. Целекоксиб забезпечив виразніше пригнічення прозапального каскаду: ІЛ-1 $\beta$  знизився на 50 % у сироватці та на 67 % у печінці, і досліджувані показники практично наблизилися до показників інтактних тварин. Це свідчить про значне зменшення активації макрофагів та захист від цитокін-опосередкованого ушкодження.

Рівень ІЛ-4 також підвищувався після ГТТ — у 2 рази в сироватці та втричі у печінці, що демонструє активацію компенсаторних протизапальних механізмів у відповідь на надмірне запалення. У групі парацетамолу ІЛ-4 знизився на 18 % у сироватці та на 42 % у печінці, що вказує на часткове відновлення балансу між про- та протизапальними медіаторами. Целекоксиб практично нормалізував рівень ІЛ-4 — на 43 % у сироватці та 54 % у печінці, наближивши показники до фізіологічних значень, що свідчить про ефективне пригнічення надмірної запальної відповіді.

Отримані результати підтверджують, що термопротекторна дія целекоксибу пов'язана з виразнішим пригніченням прозапальних цитокінів та відновленням компенсаторних протизапальних механізмів, тоді як парацетамол реалізує лише часткову протизапальну активність.

7.5 Участь низки рецепторних механізмів у термопротекторній дії целекоксибу та парацетамолу за гострої теплової травми в щурів

Фармакологічна корекція ушкоджень, індукованих надмірним тепловим навантаженням, реалізується через вплив на комплекс центральних і периферичних механізмів регуляції теплового балансу. Відомо, що ці механізми опосередковуються дією різних медіаторних систем, зокрема простагландинової, адренергічної, холінергічної, опіоїдергічної,

гістамінергічної та серотонінергічної [207]. Відповідно, аналіз участі окремих рецепторних ланок у термопротекторній дії ЛЗ є важливим для розуміння їх фармакодинаміки за умов ГТТ.

Як показали результати дослідження (табл. 7.4), вихідна температура тіла у щурів усіх груп перебувала в межах видової норми (36,2–38,3 °C).

Після теплової експозиції у всіх тварин відзначалося підвищення температури тіла порівняно з вихідним рівнем (табл. 7.4). Найбільша гіпертермія спостерігалась у групі КП. Застосування інгібіторів ЦОГ *per se* супроводжувалося достовірним зменшенням виразності гіпертермії. Так, у групі парацетамолу приріст температури становив у середньому в 1,7 рази менше порівняно з КП ( $p < 0,01$ ), у групі целекоксибу – в 1,3 рази менше ( $p < 0,01$ ). Отримані дані підтверджують термопротекторні властивості обох препаратів за умов ГТТ.

Блокада М-холінорецепторів атропіном супроводжувалася максимальним підвищенням температури тіла ( $43,15 \pm 0,13$  °C) та вкрай тяжким станом тварин, включно з летальними наслідками внаслідок гіперпірексії. Такий ефект, імовірно, зумовлений зривом механізмів тепловіддачі внаслідок пригнічення холінергічно опосередкованого потовиділення. Водночас на тлі блокади М-холінорецепторів целекоксиб і парацетамол зберігали свою термопротекторну активність, зменшуючи приріст температури тіла тією ж мірою, що й при застосуванні *per se*, що свідчить про відсутність суттєвої ролі М-холінергічних механізмів у реалізації їх дії. Як видно з табл. 7.4, блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторів доксазолином супроводжувалася достовірним зменшенням ступеня гіпертермії ( $p < 0,01$  щодо КП).

Як видно з табл. 7.4, блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторів доксазолином зменшувала ступінь гіпертермії ( $p < 0,01$  щодо КП). У комбінації з парацетамолом ефект не відрізнявся від його дії *per se*, тоді як поєднання з целекоксибом спричиняло більш виразне зниження температури, що може свідчити про синергічну взаємодію.

**Модуляція термопротекторної активності целекоксибу та парацетамолу  
за комбінації з антагоністами низки рецепторів за гострої теплової  
травми в щурів (M±m, Me [Q25; Q75])**

Група, кількість тварин	Температура тіла, °C		
	Вихідна	30 хв теплової експозиції	Загальне підвищення
1	2	3	4
<b>Гостра теплова травма без корекції</b>			
Контрольна патологія, n = 20	37,06±0,09 37,1 [37,0; 37,3]	42,35±0,22 <sup>^^</sup> 42,4 [41,8; 43,2]	5,29±0,24 5,7 [4,8; 6,1]
<b>Ефекти інгібіторів ЦОГ <i>per se</i></b>			
Целекоксиб, n = 18	37,51±0,11 37,5 [37,2; 37,8]	41,49±0,18 <sup>^^##</sup> 41,6 [40,9; 41,9]	3,98±0,13 <sup>##</sup> 4,1 [3,6; 4,4]
Парацетамол, n = 20	37,56±0,12 37,6 [37,3; 37,9]	40,64±0,23 <sup>^^##</sup> 40,9 [39,9; 41,5]	3,09±0,24 <sup>##</sup> 3,6 [2,2; 3,9]
Атропіну сульфат, n = 6	37,82±0,20 38,0 [37,7; 38,1]	43,15±0,13 <sup>^^##©zz</sup> 43,2 [43,0; 43,4]	5,33±0,25 <sup>©zz</sup> 5,3 [5,0; 5,8]
Атропіну сульфат + Парацетамол, n = 6	37,68±0,08 37,7 [37,5; 37,8]	40,35±0,15 <sup>^^##</sup> 40,5 [40,2; 40,6]	2,67±0,16 <sup>##</sup> 2,8 [2,6; 2,9]
Атропіну сульфат + Целекоксиб, n = 6	37,97±0,16 37,9 [37,7; 38,2]	41,65±0,56 <sup>^^</sup> 42,2 [40,8; 42,3]	3,68±0,60 <sup>#</sup> 4,0 [2,6; 4,4]
<b>Ефекти інгібіторів ЦОГ на тлі блокади β<sub>1</sub>- та β<sub>2</sub>-адренорецепторів</b>			
Пропранолол, n = 6	37,82±0,46 37,8 [37,4; 38,7]	41,13±0,39 <sup>^^##</sup> 41,3 [40,7; 41,8]	3,32±0,46 <sup>##P</sup> 3,1 [2,6; 4,1]
Пропранолол + Парацетамол, n = 6	36,92±0,27 37,0 [36,5; 37,2]	41,95±0,46 <sup>^^</sup> 41,8 [41,2; 42,8]	5,03±0,57 4,8 [4,0; 5,8]
Пропранолол + Целекоксиб, n = 6	37,28±0,19 37,2 [37,0; 37,6]	40,53±0,38 <sup>^^##</sup> 40,8 [40,2; 40,9]	3,25±0,41 <sup>##</sup> 3,1 [3,0; 3,6]

1	2	3	4
<b>Ефекти інгібіторів ЦОГ на тлі блокади <math>\alpha_1</math>-адренорецепторів</b>			
Доксазозин, n = 6	36,85±0,20 36,7 [36,6; 37,2]	40,60±0,37 <sup>^^##</sup> 40,6 [39,9; 41,1]	3,75±0,50 <sup>##</sup> 3,8 [2,8; 4,6]
Доксазозин + Парацетамол, n = 6	37,92±0,08 37,9 [37,8; 38,1]	40,87±0,34 <sup>^^##</sup> 40,8 [40,6; 41,0]	2,95±0,39 <sup>##</sup> 2,8 [2,5; 3,3]
Доксазозин + Целекоксиб, n = 6	37,83±0,26 38,1 [37,4; 38,3]	40,62±0,39 <sup>^^##</sup> 40,8 [40,0; 41,0]	2,78±0,40 <sup>##</sup> 2,6 [2,3; 3,4]
<b>Ефекти інгібіторів ЦОГ на тлі блокади опіоїдних рецепторів</b>			
Налоксон, n = 6	37,08±0,33 37,3[37,2; 37,5]	41,08±0,19 <sup>^^##</sup> 41,2[40,8; 41,4]	4,00±0,38 <sup>##</sup> 3,9 [3,4; 4,3]
Налоксон + Парацетамол, n = 8	37,38±0,13 37,4[37,1; 37,6]	41,16±0,36 <sup>^^##</sup> 41,6[40,8; 41,8]	3,79±0,36 <sup>##</sup> 3,9 [3,4; 4,5]
Налоксон + Целекоксиб, n = 6	37,95±0,24 38,1[37,5; 38,4]	41,58±0,23 <sup>^^#</sup> 41,4[41,3; 41,9]	3,63±0,47 <sup>##</sup> 3,4 [2,8; 4,4]
<b>Ефекти інгібіторів ЦОГ на тлі блокади H<sub>1</sub>-рецепторів</b>			
Біластин, n = 6	37,25±0,20 37,5 [37,2; 37,5]	41,60±0,19 <sup>^^#</sup> 41,7 [41,3; 42,0]	4,35±0,34 <sup>#</sup> 4,3 [3,9; 4,7]
Біластин + Парацетамол, n = 6	37,03±0,33 37,0 [36,5; 37,6]	40,93±0,24 <sup>^^##</sup> 41,0 [40,7; 41,4]	3,90±0,42 <sup>##</sup> 3,9 [3,1; 4,7]
Біластин + Целекоксиб, n = 6	37,0±0,43 36,7 [36,3; 37,5]	41,0±0,28 <sup>^^##</sup> 40,9 [40,6; 41,5]	4,00±0,63 <sup>#</sup> 4,0 [3,3; 4,9]
<b>Ефекти інгібіторів ЦОГ на тлі блокади 5-HT<sub>2</sub>-рецепторів</b>			
Ципрогептадин, n = 6	37,78±0,20 37,7 [37,5; 38,0]	42,35±0,31 <sup>^^</sup> 42,3 [42,0; 42,9]	4,57±0,25 <sup>#</sup> 4,4 [4,2; 5,0]
Ципрогептадин + Парацетамол, n = 6	38,27±0,16 38,3 [38,0; 38,5]	42,37±0,47 <sup>^^</sup> 42,8 [41,5; 43,2]	4,10±0,39 <sup>##</sup> 4,6 [3,6; 4,7]

1	2	3	4
Ципрогептадин + Целекоксиб, n = 6	37,87±0,16 38,0 [37,7; 38,1]	41,97±0,23 <sup>^^</sup> 42,2 [41,7; 42,4]	4,10±0,35 <sup>##</sup> 4,5 [3,7; 4,6]

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. ^^ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо вихідного стану;
3. # — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи КП;
4. ## — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи КП;
5. P — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи пропранолол + парацетамол;
6. © — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи атропін + целекоксиб;
7. ☹ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи атропін + парацетамол.

Пропранолол, як неселективний  $\beta$ -адреноблокатор, також достовірно обмежував розвиток гіпертермії (табл. 7.4): приріст температури становив  $3,32 \pm 0,46$  °C, що в 1,6 раза менше порівняно з КП ( $p < 0,01$ ). На тлі блокади  $\beta$ -адренорецепторів целекоксиб зберігав термопротекторний ефект ( $3,25 \pm 0,41$  °C). Натомість у разі поєднання пропранололу з парацетамолом антигіпертермічний ефект останнього зникав: приріст температури досягав  $5,03 \pm 0,57$  °C і не відрізнявся від показників групи КП. Це свідчить про ключову роль  $\beta$ -адренергічних механізмів у реалізації термопротекторної дії парацетамолу.

З табл. 7.4 видно, що блокада опіоїдних рецепторів налоксоном зменшувала ступінь підвищення температури тіла до  $4,00 \pm 0,38$  °C ( $p < 0,01$  щодо КП). При цьому налоксон не впливав на термопротекторну дію целекоксибу та лише тенденційно зменшував ефект парацетамолу, що може

свідчити про певну, але не визначальну роль опіоїдергічних механізмів у його дії.

Антагоніст Н<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів біластин *per se* виявляв помірний термопротекторний ефект, зменшуючи приріст температури тіла до  $4,35 \pm 0,34$  °C ( $p < 0,05$ ). За комбінації біластину з целекоксибом або парацетамолом спостерігалось помірне посилення термопротекторного ефекту, що може свідчити про синергізм цих засобів (табл. 7.4).

Ципрогептадин як блокатор серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2</sub>- та гістамінових Н<sub>1</sub>-рецепторів зменшував виразність гіпертермії при застосуванні *per se* (в 1,16 разів менше, ніж у групі КП,  $p < 0,05$ ). Водночас поєднання ципрогептадину з целекоксибом не змінювало термопротекторну дію останнього, тоді як у разі комбінації з парацетамолом відзначалося достовірне зменшення антигіпертермічного ефекту порівняно з дією парацетамолу *per se* (табл. 7.4). Це вказує на участь серотонінергічних механізмів у реалізації термопротекторної дії парацетамолу.

Таким чином, результати фармакологічного аналізу свідчать, що термопротекторна дія целекоксибу за умов ГТТ реалізується переважно через простагландинзалежні механізми і не потребує залучення М-холінергічних, адренергічних, опіоїдергічних, гістамінергічних або серотонінергічних рецепторів. Натомість термопротекторний ефект парацетамолу має складний багатокомпонентний характер і значною мірою залежить від  $\beta$ -адренергічних, а також частково від опіоїдергічних і серотонінергічних механізмів.

7.6 Вплив целекоксибу та парацетамолу на прооксидантно-антиоксидантний баланс та вміст аденозинтрифосфату у печінці щурів із гострою тепловою травмою

На тлі ГТТ порушуються функції внутрішніх органів, зокрема печінки, що тісно пов'язано з метаболічними порушеннями та дисбалансом

прооксидантно-антиоксидантної системи [69]. Тому оцінка показників ПОЛ та АОС є важливою для розуміння механізмів термопротекторної дії досліджуваних препаратів.

Це повною мірою стосується й впливу на енергетичний обмін, одним з інтегральних показників якого є вміст АТФ.

У групі КП значно зросли показники ПОЛ у печінці: уміст ДК збільшився на 46 %, ТБК-реактивів — на 32 % порівняно з ІК (табл. 7.5), що вказує на активізацію оксидативного ушкодження. Концентрація відновленого глутатіону знизилася на 32 %, що свідчить про порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в умовах теплового стресу. В той же час активність каталази та СОД зросла на 40 % та 17 % відповідно, що означає активацію антиоксидантного захисту у відповідь на окиснювальний стрес. Рівень АТФ у печінці зменшився на 32 %, що відображає порушення енергетичного метаболізму внаслідок ушкодження мітохондрій.

У групі щурів, що отримували парацетамол, спостерігалось ще виразніша активація ПОЛ (ДК зросли на 49 %, ТБК-реактиви на 43 %) на тлі виснаження АОС (зниження глутатіону на 46 % і каталази на 53 %). Активність СОД залишалася на рівні ІК. Зниження АТФ на 36 % може свідчити про поглиблення мітохондріальної дисфункції, що пояснюється утворенням токсичних проміжних метаболітів парацетамолу та активацією окислювального стресу.

На відміну від парацетамолу, цефекоксиб виявив виразний антиоксидантний ефект. У цій групі рівні ДК та ТБК-реактивів були достовірно нижчими, а глутатіон, каталаза та СОД — вищими порівняно з показниками груп КП та парацетамолу.

Часткове відновлення рівня АТФ (зниження лише на 12 % від ІК) на тлі цефекоксибу вказує на збереження функціонального стану мітохондрій та підтримку енергетичного метаболізму.

## Показники оксидативного стресу та енергетичного метаболізму печінки щурів із ГТТ,

n = 8 (M±m; Me [Q25; Q75])

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол, 125 мг/кг	Целекоксиб, 8,4 мг/кг
ДК, ммоль/г білка	53,98±0,63 53,90 [53,0;54,90]	78,54±0,69*** 78,70 [77,40;79,60]	80,50±2,45*** 78,00 [76,30;81,20]	62,47±1,30***###\$\$\$ 62,80 [60,40;64,80]
ТБК-реактанти, мкмоль/г білка	26,63±0,41 26,80 [26,10;27,20]	35,18±0,62*** 35,30 [34,50;36,40]	37,95±0,82***# 37,90 [36,50;39,30]	30,90±0,41***###\$\$\$ 30,70 [30,30;31,40]
Глутатіон відновлений, ммоль/г тканини	23,19±0,46 23,50 [22,40;24,10]	15,75±0,38*** 15,50 [15,20;16,40]	12,46±0,43***### 12,80 [11,60;13,50]	22,92±0,49###\$\$\$ 23,0 [22,10;23,60]
СОД пкг/г білка	250,2±3,67 251,70 [244,70;258,90]	292,9±3,23*** 293,80 [285,80;300,30]	256.7±13.32# 272.10 [269.60;277.30]	314.7±4.38***###\$\$\$ 316.10 [307.2;323.0]
Каталаза мккатал/г білка	4,02±0,21 4,0 [3,60;4,30]	5.63±0.19*** 5.70 [5.30;6.0]	2.61±0.26***### 2.60 [2.30;3.20]	6.05±0.09***\$\$\$ 6.20 [5.90;6.20]
АТФ, ммоль/г тканини	3,60±0,14 3,50 [3,40;3,80]	2,44±0,03*** 2,40 [2,40;2,50]	2,30±0,12*** 2,40 [2,30;2,50]	3,18±0,05*###\$\$\$ 3,20 [3,10;3,30]

Примітки:

1. n — кількість тварин у групі;
2. \* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи ІК;
3. \*\*\* — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи ІК;
4. # — відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ) щодо групи КП;
5. ## — відмінності статистично значущі ( $p < 0,01$ ) щодо групи КП;
6. ### — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи КП;
7. \$\$\$ — відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ) щодо групи парацетамолу.

Отримані результати свідчать, що целекоксиб забезпечує антиоксидантний та енергозберігаючий ефект у печінці щурів за ГТТ на відміну від парацетамолу, який поглиблює оксидативне ушкодження та порушення енергетичного обміну.

#### Висновки до розділу 7

1. Модель ГТТ в щурів супроводжується розвитком стрес-реакції, особливістю якої є тенденційним зниженням маси надниркових залоз (що відрізняє тепловий стрес від інших видів стресу), з характерними іншими проявами тріади Сельє: зменшенням маси тимуса та неінтенсивним виразкоутворенням у слизовій оболонці шлунка. Парацетамол (125 мг/кг) та целекоксиб (8,4 мг/кг), що майже однаковою мірою значно зменшують ступінь гіпертермії, виявляють стреспротекторний ефект: зберігають коефіцієнти маси наднирників та тимуса в межах норми, запобігають утворенню виразок. Проте парацетамол у третині випадків викликає, а целекоксиб усуває гіперемію слизової оболонки шлунка.

2. За умов ГТТ у щурів спостерігається суттєве (восьмикратне) підвищення рівня HSP70 у сироватці крові та печінці. Застосування парацетамолу сприяє достовірному зниженню цього показника, а целекоксиб

максимально сприяє його зменшенню, статистично значуще перевершуючи парацетамол. Цей вплив целекоксибу маркує ефективніше обмеження стрес-індукованих змін.

3. За ГТТ вміст ЦОГ-2 у сироватці крові щурів тенденційно збільшується. Парацетамол практично не впливає на ЦОГ-2, а целекоксиб достовірно зменшує його вміст щодо показників груп КП та парацетамолу, що може брати участь у механізмі не лише протизапальної, а й термопротекторній активності високоселективного інгібітора ЦОГ-2.

4. За умов ГТТ у щурів спостерігається значне підвищення рівня IL-1 $\beta$  і IL-4 у сироватці крові та печінці, що свідчить про активацію прозапальних і компенсаторних протизапальних процесів. Парацетамол лише часткове коригує ці показники, тоді як целекоксиб значно більшою мірою нормалізує їх, демонструючи ефективніше пригнічення запальної відповіді.

5. За умов ГТТ термопротекторна дія досліджуваних препаратів реалізується через різні рецепторні механізми. Целекоксиб знижує виразність гіпертермії незалежно від блокади холінергічних, адренергічних, опіоїднергічних, гістамінергічних і серотонінергічних рецепторів, що свідчить про провідну роль простагландинзалежних механізмів у реалізації його ефекту. Натомість термопротекторна дія парацетамолу суттєво послаблювалася за умов блокади  $\beta_{1,2}$ -адренорецепторів, а також 5-HT<sub>2</sub>-серотонінових і опіоїдних рецепторів, що вказує на багатокomпонентний характер його механізму дії.

6. За критерієм зменшення ступеня гіпертермії на моделі ГТТ виявлено виразні термопротекторні властивості у  $\beta_{1,2}$ -адреноблокатора пропранололу та  $\alpha_1$ -адреноблокатора доксазозину, дещо слабші – в антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону, антагоніста H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів біластину та антагоніста серотонінових 5-HT<sub>2</sub>-рецепторів ципрогептадину.

7. За умов ГТТ у щурів відзначається значне підвищення маркерів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності ендогенних антиоксидантів, що свідчить про порушення прооксидантно-

антиоксидантного балансу. Парацетамол лише частково коригує ці показники та навіть поглиблював оксидативне ушкодження, тоді як целекоксиб забезпечує достовірне зниження ліпопероксидації, підвищення антиоксидантної активності та часткове відновлення рівня АТФ, демонструючи ефективніший антиоксидантний та енергозберігаючий ефект у печінці.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів та циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т.19, № 1. С. 68–81.

2. Чуйкова, П. О., Штриголь, С. Ю., Горбач, Т. В., & Лебединець, І. О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан печінки та прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів за гострої теплової травми. *Фармацевтичний часопис*. 2025. №2. С. 105–113.

3. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю., Горбач Т.В. Маркери стрес-реакції при гострій тепловій травмі у щурів: тріада Сельє, білок теплового шоку та інтерлейкіни. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т.19, № 4. С. 362-376.

4. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Пошук та експериментальне вивчення системних термопротекторів при гострій тепловій травмі. *Медицина сьогодення і майбутнього: тенденції, виклики та перспективи розвитку системи охорони здоров'я: міжнародний науково-практичний форум, 05 грудня 2025 року, м. Одеса. Львів – Торунь: Liha-Pres, 2025. С. 207.*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Негативний вплив високих температур на організм людини та тварин є глобальною медико-біологічною проблемою, що зростає у зв'язку з кліматичними змінами, підвищенням частоти екстремальних температурних хвиль, урбанізацією, інтенсифікацією фізичних навантажень та збройними конфліктами [81, 206]. ГТТ супроводжується гіпертермією, порушенням центральної та периферичної терморегуляції, розвитком системної запальної відповіді та структурно-функціональними порушеннями органів і систем [30]. Тяжкі форми теплового удару характеризуються високою летальністю та значним ризиком віддалених функціональних порушень, що зумовлює необхідність удосконалення підходів до профілактики та фармакологічної корекції цього патологічного стану [238].

Патогенез ГТТ має складний багатокомпонентний характер. Гіпертермія ініціює каскад реакцій, що включає активацію прозапальних цитокінів, посилення синтезу простагландинів, розвиток ендотеліальної дисфункції, підвищення проникності судинної стінки, порушення гемостазу та інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення [79, 108]. Паралельно відбуваються метаболічні зрушення й ушкодження клітинних мембран, що поглиблює системні порушення [12]. Поліорганність ураження значно ускладнює терапію, оскільки корекція лише однієї ланки патогенезу не забезпечує достатнього клінічного ефекту.

Сучасна тактика лікування ГТТ залишається переважно підтримувальною та симптоматичною і спрямована на швидке зниження температури тіла, корекцію гіповолемії, електролітних порушень та профілактику ускладнень [110]. Водночас навіть за оптимального охолодження не завжди вдається запобігти прогресуванню ушкодження, що обґрунтовує необхідність фармакологічної корекції внутрішньоклітинних і медіаторних механізмів теплового ушкодження.

Перспективними в цьому аспекті є ЛП з протизапальними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими та ендотеліопротекторними властивостями [117]. Особливий інтерес становлять препарати, що впливають на циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, а також засоби з центральним механізмом антипіретичної дії та непрямі модулятори запального каскаду.

Експериментальні дані [68, 166, 201] показують, що ефекти окремих НПЗЗ (індометацин, ібупрофен, АСК) за гіпертермії неоднозначні, що може бути зумовлено як різницею у фармакологічних властивостях препаратів, так і складною роллю простагландинів у відповіді організму на тепловий стрес. Це визначає необхідність диференційованого підходу до оцінки потенційних термопротекторів та порівняльного аналізу їх впливу на ключові показники перебігу ГТТ.

Метою нашого дослідження став пошук перспективних антигіпертермічних лікарських засобів для профілактики та лікування ГТТ.

У цьому розділі наведено аналіз результатів власних експериментальних досліджень, спрямованих на оцінку термопротекторного потенціалу селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ, парацетамолу як лікарського засобу з переважно центральним механізмом дії, а також глюкозаміну гідрохлориду як непрямого модулятора запального каскаду. Інтерпретація отриманих даних здійснювалася з урахуванням сучасних уявлень про патогенез ГТТ. Отримані результати оцінювалися з позицій їх впливу на тяжкість перебігу патологічного процесу, функціональний стан низки органів-мішеней, виразність системної запальної реакції та маркери клітинного ушкодження.

Для дослідження ГТТ необхідні адекватні тваринні моделі. Ті з них, що викликають загибель тварин і ґрунтуються на реєстрації часу їхнього життя в термокамері, як-от [176], не відповідають сучасним вимогам біоетики. Доцільно використовувати моделі гострої та хронічної теплової травми, що не викликають загибелі, проте зумовлюють значну гіпертермію [193].

Пропонуються моделі з різними температурними та часовими параметрами [57]. Необхідно було обрати таку модель, що спричиняє досить тяжку гостру гіпертермію, але не призводить до загибелі тварин та є придатною для дослідження патофізіологічних механізмів адаптації організму до високих температур довкілля та пошуку препаратів термопротекторної дії. Встановлено, що цим вимогам задовольняє 30-хвилинна експозиція дорослих білих щурів масою близько 300 г за +55 °С. В пошуковому дослідженні за цих умов ректальна температура щурів збільшилася в середньому на 3 °С, сягаючи 41,7 °С, що за даними [57] відповідає тепловому удару. Кореляційний аналіз показав, що від вихідної температури тіла ступінь її приросту не залежить (коефіцієнт кореляції між початковим показником і через 15 хв становить 0,25, через 30 хв 0,04). Але в динаміці розвитку гіпертермії спостерігається певна закономірність — прямий додатний зв'язок між приростом температури на 15 та на 30 хв ( $r = 0,59$ ), що дозволяє прогнозувати термочутливість щурів за результатами малотравматичної 15-хвилинної теплової експозиції, відбираючи тварин із максимальним приростом (щонайменше на 1 °С). Ця модель, що не викликає загибелі тварин і не суперечить вимогам біоетики, виявилася придатною для вивчення патогенезу теплових уражень та пошуку ефективних термопротекторних засобів.

На першому етапі проведено порівняльний скринінг препаратів з різними механізмами дії з метою визначення найбільш перспективних сполук для подальшого поглибленого вивчення. До дослідження включено шість інгібіторів ЦОГ різного ступеня селективності (АСК, диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб, еторикоксиб, парацетамол), а також Г г/х як потенційний модулятор запального каскаду з непрямим протизапальним та мембраностабілізуювальним механізмом дії.

Інтегральним показником термопротекторної активності досліджуваних препаратів слугували ступінь підвищення температури тіла під час теплового навантаження та швидкість її нормалізації у відновному періоді.

Результати скринінгу показали, що серед інгібіторів ЦОГ найбільш виражений термопротекторний ефект продемонстрували целекоксиб і парацетамол. Обидва препарати не лише обмежували ступінь гіпертермії, але й сприяли прискореному зниженню температури тіла у відновному періоді; у більшості тварин вона нормалізувалася швидше порівняно з контролем.

Високоселективний інгібітор ЦОГ-2 еторикоксиб, помірно селективний німесулід, а також неселективні інгібітори ЦОГ диклофенак натрію та АСК не продемонстрували виразного термопротекторного ефекту. Більше того, АСК достовірно, а німесулід тенденційно уповільнювали нормалізацію температури у відновному періоді, що може свідчити про особливості їх впливу на механізми постстресової терморегуляції.

Г г/х у скринінговій серії виявляв помірну тенденцію до зменшення вираженості гіпертермії, однак поступався целекоксибу та парацетамолу, тому не був включений до подальших поглиблених досліджень на моделі ГТТ.

Отримані результати свідчать, що термопротекторний ефект інгібіторів каскаду арахідонової кислоти за ГТТ не повністю збігається з їх відомою жарознижувальною активністю та не має чіткої залежності від селективності щодо ізоформ ЦОГ. Механізм дії коксибів — високоселективне інгібування ЦОГ-2 — вивчений достатньо глибоко. Наявність виразного термопротекторного ефекту у целекоксибу, але не у еторикоксибу, може свідчити про те, що механізми захисної дії при перегріванні організму та протизапального ефекту певною мірою дисоціюють. Парацетамол, як зазначалося вище, має суттєві особливості механізму дії. Дані літератури свідчать, що за низького рівня арахідонової кислоти та пероксидів цей переважно центральний анальгетик-антипіретик може виявляти властивості помірно селективного інгібітора ЦОГ-2, про що свідчить слабка антитромбоцитарна активність і відсутність вираженої гастротоксичності. Але за значного рівня арахідонової кислоти та пероксидів парацетамол втрачає ці властивості і, як наслідок, не пригнічує виражене запалення. Крім

того, на відміну як від неселективних НПЗЗ, так і від селективних інгібіторів ЦОГ-2 цей препарат інгібує інші пероксидазні ензими, зокрема мієлопероксидазу, що сприяє окисненню парацетамолу та зменшує утворення галогенуючих окисників, таких як хлороцтова кислота, та їхню роль у патогенезі запальних процесів. Багатогранність механізмів дії парацетамолу також полягає в активації серотонінергічної, опіїдної та канабіноїдної систем головного мозку [24, 216]. Аналіз цих механізмів дозволяє припустити, що вплив парацетамолу на терморегуляцію за гострого теплового навантаження може реалізовуватися різними шляхами.

Додатково в нашому дослідженні встановлено статеві відмінності термочутливості: самці щурів виявилися більш чутливими до теплового впливу, а термопротекторна дія  $\Gamma$  г/х у них була виразнішою, що узгоджується з даними щодо статевого диморфізму реактивності на екстремальні температурні фактори [191]. Аналогічні результати щодо статевого чинника чутливості до екстремально низької температури довкілля та фригопротекторного ефекту  $\Gamma$  г/х отримано на моделі гострої холодової травми [3], що в сукупності з нашими даними вказує на загальнобіологічний характер виявленої закономірності. Ці результати мають певне прикладне значення, їх доцільно враховувати при виконанні подальших експериментальних досліджень термопротекторної активності ЛП.

Таким чином, за результатами порівняльного скринінгу для подальшого поглибленого аналізу механізмів термопротекторної дії при ГТТ були обрані целекоксиб та парацетамол як ЛП, що продемонстрували найбільш виразний захисний потенціал.

У патогенезі ГТТ беруть участь порушення з боку ЦНС, серцево-судинної, дихальної, видільної та ендокринної систем, а також метаболічні зрушення та порушення функцій клітинних мембран. Системний характер цих змін обумовлює складність терапії та необхідність фармакологічної корекції [31].

ГТТ — небезпечний стан, що призводить до значних змін функцій ЦНС. Серед основних симптомів ураження ЦНС — головний біль, запаморочення, делірій, атаксія, судоми та кома, які можуть супроводжувати енцефалопатію, набряк мозку та інші неврологічні порушення [107]. Механізми ушкодження ЦНС при теплової травмі можуть бути пов'язані з підвищеною активністю ферментів ЦОГ та 5-ліпоксигенази, оскільки вони відіграють ключову роль у розвитку запалення та оксидативного стресу, що асоціюються з нейродегенеративними процесами [165].

Оцінку впливу досліджуваних речовин на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку активність, емоційні реакції та їх вегетативний супровід у щурів проведено за тестом ВП. У групі КП відзначалося пригнічення дослідницької активності та зниження вегетативного супроводу поведінкових реакцій. Целекоксиб виявив виразний позитивний вплив на поведінкові реакції, підтримуючи активність тварин на рівні ІК, тоді як парацетамол виявляв помірний ефект, лише частково відновлюючи активність і емоційні реакції.

Вплив на м'язовий тонус і координацію рухів оцінювали на моделі стрижня, що обертається. ГТТ не призводила до значних порушень координації чи м'язового тонусу, що свідчить про переважно функціональний, а не структурний характер ушкоджень у ранньому періоді відновлення.

Больову чутливість оцінювали в тесті «гаряча пластина». Обидва препарати виявили анагетичну дію, однак парацетамол був більш ефективним у зниженні чутливості до теплового стимулу. Цей ефект парацетамолу можна пояснити його впливом на центральні механізми обробки больових сигналів, тоді як целекоксиб діє здебільшого шляхом модуляції запально-опосередкованих механізмів у ЦНС.

Фізичну витривалість тварин оцінювали за тестом примусового плавання з навантаженням. За ГТТ знижувалася толерантна тривалість фізичного навантаження та прискорювалося настання втоми. Целекоксиб

зберіг або навіть поліпшив витривалість тварин, парацетамол лише частково нормалізував ці показники. Такі відмінності можуть бути зумовлені комплексним впливом целекоксибу на центральні та периферичні механізми адаптації до теплового стресу, тоді як парацетамол виявляє переважно центральні анальгетичний та антипіретичний ефекти.

Целекоксиб, що за механізмом дії є високоселективним інгібітором ЦОГ-2 [218], реалізує протизапальний ефект шляхом зменшення синтезу ейкозаноїдів, зокрема прозапальних простагландинів, у нашому дослідженні виявив виразний позитивний вплив на функціональний стан ЦНС за ГТТ. Парацетамол, що є анальгетиком-антипіретиком, не має такого сильного впливу на механізми, пов'язані з інгібуванням ЦОГ-2. Проте він виявив центральну анальгетичну дію, що може пояснюватися інгібуванням ЦОГ-3, яка відповідає за синтез простагландинів саме в ЦНС, але не на периферії [170].

Отже, целекоксиб та парацетамол мають різні особливості впливу на активність ЦОГ у ЦНС, що може зумовлювати специфіку їх ефектів за ГТТ. Як свідчать результати цього дослідження, целекоксиб більш ефективно поліпшує функціональний стан ЦНС (запобігає пригніченню орієнтовно-дослідницьких реакцій, нормалізує вегетативний супровід емоційних реакцій) та фізичну витривалість, а парацетамол дещо ефективніший у зниженні больової чутливості.

За ГТТ важливе значення мають зміни системи гемостазу, зумовлені системною запальною відповіддю та ушкодженням ендотелію. Під впливом стрес-реалізуючих факторів, зокрема високої температури довкілля, активується системний запальний процес, що супроводжується дисфункцією ендотелію, активацією тромбоцитів та вивільненням прокоагулянтних факторів, формується протромботичний стан з мікроциркуляторними порушеннями [62].

Результати нашого дослідження підтверджують, що вже у найгострішому періоді ГТТ у щурів групи КП формується виразний

протромботичний зсув, про що свідчить значне підвищення рівня D-димеру в сироватці крові — інформативного маркера тромбоутворення. Виявлені зміни можуть розглядатися як прояви гострого ДВЗ-синдрому [16]. Як целекоксиб, так і парацетамол у найгострішому періоді ГТТ запобігали надмірній активації коагуляційного каскаду. Під впливом обох препаратів не спостерігалось значущих змін ПЧ, ТЧ, АЧТЧ та концентрації фібриногену в плазмі крові. Зниження рівня D-димеру порівняно з групою КП, виразніше на тлі целекоксибу, свідчить про зменшення інтенсивності тромбоутворення та потенційного ризику розвитку ДВЗ-синдрому.

Вплив інгібіторів ЦОГ на систему гемостазу реалізується через модифікацію як тромбоцитарної, так і коагуляційної її ланок. Характер і ступінь цього впливу значною мірою можуть визначатися вихідним станом організму та особливостями патологічного процесу. Оскільки наше дослідження виконано на тваринній моделі ГТТ, повноцінне зіставлення результатів і даних, отриманих за клінічної патології людини, є обмеженим. Разом із тим наявні відомості щодо впливу інгібіторів ЦОГ на тромбоутворення залишаються неоднозначними.

Целекоксиб, як високоселективний інгібітор ЦОГ-2, зазвичай не демонструє виразного впливу на гемостаз, що пояснюється збереженням активності ЦОГ-1 — ключового ферменту, відповідального за синтез тромбоксану А<sub>2</sub> та агрегацію тромбоцитів. У великому когортному аналізі понад 108 тисяч пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда, серед восьми різних НПЗЗ саме целекоксиб асоціювався з найнижчим ризиком серцево-судинних подій і кровотеч [40]. Дані мета-аналізу 35 досліджень щодо ризику періопераційних кровотеч також свідчать, що високоселективні інгібітори ЦОГ-2 не підвищують достовірно частоту інтра- та післяопераційних кровотеч і не мають суттєвого впливу на функціональний стан тромбоцитів [209]. Автори зазначають безпечність короткотривалого застосування целекоксибу в хірургічній практиці. Водночас за поєднаного застосування целекоксибу з непрямими антикоагулянтами (зокрема

варфарином) описано незначне підвищення частоти кровотеч порівняно з монотерапією варфарином: за 1063 місяці спільного застосування у 123 пацієнтів зареєстровано 10 випадків кровотечі, лише один з яких був серйозним [34].

Парацетамол, який розглядається як помірний інгібітор ЦОГ-1 із переважно центральним механізмом дії, у терапевтичних дозах істотно не впливає ані на тромбоцитарну агрегацію, ані на показники коагуляційного гемостазу [11]. Разом із тим описано його здатність пригнічувати агрегацію тромбоцитів, індуковану арахідоновою кислотою та колагеном, без достовірних змін ПЧ та АЧТЧ [13]. За застосування високих гепатотоксичних доз (300–600 мг/кг у мишей) парацетамол може активувати коагуляційний каскад *in vivo* і водночас пригнічувати його *ex vivo*, що продемонстровано на моделі гострої печінкової недостатності [184]. Очевидно, ці ефекти не екстраполюються на умови використання терапевтичних доз у нашому експерименті.

Не виключено, що зменшення тромбоутворення під впливом целекоксибу та парацетамолу має частково вторинний характер і пов'язане зі зниженням гіпертермії та виразності системної запальної реакції. Проте вже на ранньому етапі перебігу ГТТ обидва препарати запобігають формуванню протромботичного стану, що є важливим чинником сприятливого перебігу відновного періоду.

Поряд із порушеннями гемостазу при ГТТ закономірно формуються зміни з боку серцево-судинної системи, що віддзеркалює поліорганный характер патологічного процесу. Екстремально висока температура довкілля може мати суттєві наслідки для функціонального стану серця, особливо за наявності супутньої кардіальної патології. Реакція організму на гіпертермію — дегідратація, підвищення метаболічних потреб, гемоконцентрація, гіперкоагуляція, електролітний дисбаланс та системна запальна відповідь — створює додаткове навантаження на міокард і може сприяти розвитку ішемічних подій, серцевої недостатності та аритмій [60].

Патогенетичні механізми серцево-судинних ускладнень за умов екстремальної спеки пов'язані насамперед із дегідратацією, гемоконцентрацією, активацією коагуляційного каскаду, симптоадреналовою стимуляцією та дією медіаторів запалення [161]. Важливу роль відіграють електролітні порушення. Іони натрію, калію, магнію та кальцію забезпечують формування мембранного потенціалу і проведення імпульсу в міокарді, тому їх дисбаланс може змінювати збудливість і провідність кардіоміоцитів, створюючи передумови для розвитку аритмій [190].

Отримані результати свідчать, що досліджувана модель ГТТ за більшістю характеристик функціонального стану серця наближається до клінічної картини теплової травми людини. Винятком є відсутність тахікардії, що, ймовірно, пов'язано з оцінкою показників не в найгострішому, а в гострому періоді — через 2 год після завершення теплової експозиції, коли ЧСС могла частково нормалізуватися.

Аналіз ЕКГ показав, що у щурів групи контрольної патології за ГТТ спостерігалось підвищення СП, що вказує на погіршення скоротливої функції міокарда та формування гострої серцевої недостатності. Обидва досліджені термопротекторні засоби — парацетамол і целекоксиб — ефективно зменшували гіпертермію та знижували патологічно підвищений СП, що свідчить про поліпшення стану міокарда, його скоротливої функції.

Жоден із препаратів не впливав на водій ритму серця та не спричиняв порушень атріовентрикулярної провідності. ЧСС у більшості випадків залишалася стабільною, проте на тлі целекоксибу в окремих тварин відзначалася тенденція до брадикардії.

Особливої уваги заслуговує динаміка інтервалу QT. У групі целекоксибу його тривалість зростала на 22 % — у середньому до 93 мс, що відповідає верхній межі фізіологічної норми для щурів або незначно перевищує її [128] та може свідчити про вплив препарату на процеси реполяризації міокарда. Хоча основний механізм дії целекоксибу не пов'язаний безпосередньо з електрофізіологічними процесами серця, існують

дані про його здатність подовжувати інтервал QT. Механізм цього ефекту остаточно не з'ясований; припускається можливість взаємодії препарату з іонними каналами, зокрема калієвими, що забезпечують реполяризацію кардіоміоцитів. Їх інгібування може зумовлювати затримку реполяризації та подовження інтервалу QT [203].

Водночас клінічні спостереження свідчать, що подовження інтервалу QT при застосуванні целекоксибу трапляється нечасто і переважно в пацієнтів із додатковими факторами ризику — серцево-судинними захворюваннями, електролітними порушеннями або одночасним застосуванням препаратів, що впливають на реполяризацію [41].

На відміну від целекоксибу, парацетамол сприяв нормалізації подовженого в групі КП інтервалу QT, що потенційно зменшує ризик розвитку шлуночкових аритмій. Разом із тим у межах проведеного експерименту клінічно значущих аритмій у тварин, що отримували целекоксиб, не виявлено.

Таким чином, обидва препарати демонструють кардіопротекторний ефект у контексті зменшення гіпертермії та поліпшення скоротливої функції міокарда. Водночас різноспрямований вплив на інтервал QT може мати значення для вибору термопротектора за наявності вихідних порушень реполяризації або підвищеного аритмогенного ризику.

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу ГТТ та лідерів за термопротекторною активністю на видільну функцію нирок, показники гематокриту та об'єм позаклітинної рідини, визначений за об'ємом розподілу тіоціанату калію.

Встановлено, що за умов ГТТ у щурів виразна гіпертермія супроводжується порушенням функціонального стану нирок та водно-сольового гомеостазу. Виявлено ознаки ішемічного ураження нирок — зменшення ШКФ у понад два рази, розвиток олігурії та зниження здатності виводити водне навантаження. Дегідратація та гіповолемія виявлялись передусім зменшенням об'єму внутрішньосудинної рідини, на що вказувало

підвищення гематокриту. Не виключено, що мало місце також вторинне зниження ниркової перфузії, позаяк за ГТТ відбувається перерозподіл кровотоку з відтоком крові від внутрішніх органів до шкіри [187].

Зменшення ниркового кровоплину активує нейрогуморальні механізми регуляції, зокрема ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та секрецію антидіуретичного гормону. Ці реакції тимчасово підтримують водно-електролітний баланс, однак водночас посилюють вазоконстрикцію, ішемію та ушкодження ниркових структур. Підвищується продукція прозапальних цитокінів з ушкодженням ендотелію клубочків і каналцевого епітелію, індукцією апоптозу та некрозу епітелію проксимальних каналців, що призводить до зниження ШКФ і реабсорбційної здатності нефронів [22]. Зменшення екскреції креатиніну зумовлює його затримку в крові та розвиток ретенційної азотемії.

Помірна протеїнурія в нашому експерименті узгоджується з клінічними спостереженнями у людей за теплового шоку [156] та може віддзеркалювати підвищення проникності клубочкового фільтра та ушкодження каналцевого епітелію.

Особливістю моделі ГТТ у щурів була гіпонатріємія, що не відповідає типовій для теплової травми людини гіпернатріємії [80] або нормонатріємії у мавп із моделлю ГТТ [120]. Ймовірно, це пов'язано зі значними екстраренальними втратами іонів  $\text{Na}^+$ . Натомість гіперкаліємія є типовою ознакою теплового ушкодження [80, 120]. Поєднання гіпонатріємії та гіперкаліємії пояснює зменшення співвідношення  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  у сечі, що свідчить про посилення мінералокортикоїдного контролю видільної функції нирок. Гіпонатріємія може зумовлювати неврологічні порушення з пригніченням рухової активності, а її поєднання з гіперкаліємією збільшує ризик розвитку тяжких аритмій та зупинки серця [148].

Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан нирок та водно-сольовий обмін був неоднаковим. Обидва препарати не запобігали зниженню ШКФ, проте по-різному впливали на електролітний баланс.

Парацетамол, незважаючи на наявність мембраностабілізуючих та антиоксидантних властивостей [20], у частини щурів спричиняв розвиток гострої ниркової недостатності з олігурією та виразною азотемією, не усував гіпонатріємію та гіперкаліємію, посилював протеїнурію. Це може свідчити про недостатність його захисного впливу за ішемічного та запального ушкодження нефронів.

Натомість цеlexоксид коригував найбільш небезпечні електролітні порушення — гіпонатріємію та гіперкаліємію, нормалізував співвідношення  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  у сечі та послаблював мінералокортикоїдний контроль видільної функції нирок. Його захисний ефект, імовірно, пов'язаний зі зменшенням запального компонента ушкодження, що є одним із ключових механізмів ниркової дисфункції за ГТТ. Як парацетамол, так і цеlexоксид зменшували ступінь гемоконцентрації, однак обидва препарати не лише не усували, а й дещо посилювали підвищення рівня сечовини в крові, що потребує подальшого з'ясування механізмів цього явища.

Отже, результати дослідження експериментально обґрунтовують доцільність застосування цеlexоксибу, але не парацетамолу, як термопротектора за ГТТ з позиції збереження ренальних функцій і стабілізації водно-сольового обміну. Незважаючи на відомий потенційний нефротоксичний ефект більшості НПЗЗ [125], негативного впливу цеlexоксибу на функціональний стан нирок у даній моделі не виявлено.

Після оцінки ренальних показників, визначали вплив ГТТ та застосування термопротекторів на стан печінки. Коефіцієнт маси печінки не зазнав статистично достовірних змін, що свідчить про відсутність істотного негативного впливу ГТТ та досліджуваних препаратів на органному рівні.

Аналіз біохімічних маркерів стану печінки свідчить про збереження функціональної стабільності органа, що підтверджує високий ступінь адаптаційної здатності печінки до гострого стресу, гіпертермії та метаболічного навантаження [223]. Винятком була гіперпротеїнемія у групі КП, що, ймовірно, відображає гемоконцентрацію, притаманну ГТТ через

втрату внутрішньосудинної рідини [79]. На тлі застосування целекоксибу концентрація сироваткового білка нормалізувалася, що може свідчити про менший ступінь зневоднення, тоді як парацетамол лише частково зменшував протеїнемію, що залишалася підвищеною щодо показників контролю та групи целекоксибу.

Рівень глюкози та загального холестерину залишався відносно стабільним у всіх групах із незначною тенденцією до гіперглікемії під впливом парацетамолу. Активність АЛАТ та АсАТ не зазнала суттєвих змін і перебувала у межах фізіологічних коливань, що свідчить про відсутність масивного цитолізу та ефективну компенсаторну діяльність гепатоцитів [137].

Разом із цим, зниження активності ГГТ у групі КП може свідчити про тимчасове пригнічення мікросомальних ферментів як неспецифічну відповідь на гострий стрес [127]. На тлі целекоксибу активність ГГТ практично нормалізувалася, тоді як парацетамол демонстрував лише слабку тенденцію до збільшення. Це свідчить, що ГГТ не призводить до значного цитолітичного ураження печінки, проте викликає функціональне пригнічення окремих ферментних систем, зокрема ГГТ, ймовірно через вплив теплового навантаження на мікросомальні процеси.

ГГТ — стресогенний чинник, що активує системну стрес-реакцію організму, яку в даному дослідженні оцінювали відповідно до класичної тріади Сельє — за змінами маси наднирників, тимуса та станом слизової оболонки шлунка.

Згідно з концепцією Сельє, гострий стрес зазвичай супроводжується збільшенням маси наднирників унаслідок активації ГГНС. Проте в нашому експерименті виявлено зменшення їхньої маси, що може свідчити про швидко прогресуючий характер стресу, коли компенсаторні механізми або ще не встигли повністю реалізуватися, або вже зазнали функціонального виснаження. Подібні зміни описані у щурів за умов гострого теплового стресу: після 60 хв впливу температури 38 °С спостерігалися гіпоплазія пучкової зони кори (зони синтезу глюкокортикоїдів), зменшення маси та

фіброз надниркових залоз, що пов'язують із тяжким швидкоплинним навантаженням на адренокортикальну систему [126]. Таким чином, зменшення маси наднирників може віддзеркалювати особливості перебігу стрес-реакції саме за ГТТ і потребує подальшого дослідження.

У групах парацетамолу та целекоксибу маса наднирників була більшою, ніж у групі КП, що може свідчити про часткову компенсацію функціонального виснаження, зниження надмірної адренергічної мобілізації та збереження резервної здатності кори надниркових залоз під впливом обох інгібіторів ЦОГ.

Коефіцієнт маси тимуса у групі КП достовірно знижувався, що відповідає характерній для стресу інволюції цього органа та посиленню глюкокортикоїд-залежної імуносупресії: підвищений рівень кортикостерону індукує апоптоз тимоцитів через активацію глюкокортикоїдних рецепторів [25]. На тлі парацетамолу та целекоксибу коефіцієнт маси тимуса тенденційно підвищувався порівняно з КП, хоча не досягав рівня ІК, що свідчить про помірний захисний вплив обох препаратів, спрямований на обмеження надмірної глюкокортикоїдної імуносупресії.

Щодо гастроінтестинального компонента тріади Сельє, у групі КП лише в 1 із 8 щурів (12,5 %) виявлено ерозії та виразки слизової оболонки шлунка, що свідчить про початковий етап формування стрес-індукованого ушкодження. Ймовірно, низька частота виразкоутворення зумовлена відносно нетривалим впливом стресового чинника. На інших експериментальних моделях (зокрема при водно-імобілізаційному стресі) ерозії та виразки з'являються після приблизно 6 год стрес-навантаження внаслідок порушення мікроциркуляції слизової оболонки шлунка та гіперсекреції НСІ на тлі активації симпато-адреналової системи [88]. У групах парацетамолу та целекоксибу ерозій і виразок не було.

Гіперемія слизової оболонки шлунка розглядалася як додатковий маркер ступеня її ушкодження. У групі КП її частота становила 12,5 %, тоді як на тлі парацетамолу — 37,5 % випадків, що достовірно перевищувало

показник ІК та може свідчити про локальний подразнювальний або вазоактивний ефект препарату. Ці дані частково суперечать усталеним уявленням про відносну гастробезпечність парацетамолу [29], однак узгоджуються з результатами досліджень, у яких у щурів із ад'ювантним або колаген-індукованим артритом, а також із зимозановим запаленням лапи вже через 2 год після перорального введення 100–250 мг/кг парацетамолу спостерігалися ураження слизової оболонки шлунка [174]. Дози та часові параметри вказаних досліджень є зіставними з нашими. Відмінність полягає в тому, що в даній роботі препарат оцінювали на моделі ГТТ, у патогенезі якої також суттєву роль відіграє запальний компонент. Хоча гіперемія не супроводжувалася ерозіями чи виразками, її виразність може свідчити про потенційне подразнення слизової оболонки. Не виключено, що ГТТ підвищує чутливість шлунка до гастротоксичної дії парацетамолу, що потребує подальшого уточнення.

Целекоксиб запобіг розвитку гіперемії та виразкоутворення, що узгоджується з даними про його нижчий гастротоксичний потенціал порівняно з неселективними НПЗЗ і відсутність ушкодження інтактною слизової оболонки [87]. Ймовірно, захисний ефект целекоксибу зумовлений протизапальною дією без істотного впливу на гастропротекторні простагландини, характерною для високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 [195].

Обидва інгібітори ЦОГ частково модулюють стрес-реакцію, однак целекоксиб демонструє виразніший захисний ефект, запобігаючи гастральним проявам та сприяючи збереженню структурно-функціональної цілісності стрес-чутливих органів.

Наступні етапи дослідження присвячено з'ясуванню молекулярних та рецепторних механізмів термопротекторної дії целекоксибу та парацетамолу.

На молекулярному рівні одним із найбільш чутливих індикаторів клітинного стресу за умов гіпертермії є HSP70, який виконує шаперонну функцію та забезпечує стабілізацію білкових структур у разі їх денатурації.

За умов ГТТ у групі КП відзначалося різке підвищення рівня HSP70 як у сироватці крові, так і в тканині печінки, що свідчить про значну активацію клітинних механізмів захисту. Інтенсивна експресія HSP70 є типовою відповіддю на гіпертермію та зумовлена активацією транскрипційного фактора теплового шоку (HSF-1), що індукує синтез цього білка у відповідь на денатурацію білків, оксидативний стрес і ушкодження клітинних мембран [139]. Таким чином, підвищення HSP70 віддзеркалює не лише адаптаційний механізм, а й тяжкість клітинного ушкодження.

Парацетамол частково зменшував індукцію HSP70, однак його рівень залишався значно підвищеним порівняно з ІК, що вказує на збереження істотного клітинного стресу навіть за умов фармакологічної корекції гіпертермії. Це свідчить про обмежений антистресовий потенціал препарату на тканинному рівні.

Целекоксиб значно ефективніше знижував уміст HSP70 як у сироватці, так і в печінці порівняно з групою КП та групою парацетамолу. Водночас повної нормалізації показника не спостерігалось, що є закономірним з огляду на збереження дії стресорного чинника. Більш виразне зменшення рівня HSP70 на тлі целекоксибу може свідчити про зниження інтенсивності клітинного ушкодження, імовірно за рахунок обмеження запального процесу, зменшення вивільнення DAMP-сигналів (Damage-Associated Molecular Patterns) та вторинного пригнічення активації HSF-1 [136]. Крім того, зниження експресії HSP70 може опосередковано вказувати на зменшення апоптозу й некрозу гепатоцитів.

Отже, підвищення HSP70 підтверджує розвиток виразного клітинного стресу за умов ГТТ, тоді як целекоксиб демонструє більший антистресовий ефект порівняно з парацетамолом, знижуючи інтенсивність молекулярної відповіді на теплове ушкодження.

Однією з ключових ланок системної відповіді на теплову травму є активація запального каскаду, у якому важливу роль відіграє індукцибельний фермент ЦОГ-2. За фізіологічних умов її експресія мінімальна, однак у разі

стресу, гіпертермії та тканинного ушкодження вона швидко зростає, забезпечуючи підвищений синтез PGE<sub>2</sub> та інших простаноїдів — медіаторів запалення, вазодилатації та болю [53]. Тому оцінка рівня ЦОГ-2 дозволяє охарактеризувати інтенсивність запального компоненту ГТТ.

Після теплової експозиції відзначалася тенденція до підвищення вмісту ЦОГ-2 у крові щурів групи КП, що узгоджується з активацією системної запальної відповіді. Особливо виразною була ця тенденція у групі парацетамолу, що може свідчити про недостатнє пригнічення запального каскаду за умов ГТТ. З огляду на те, що парацетамол не є селективним інгібітором периферичної ЦОГ-2 і реалізує свої ефекти переважно на центральному рівні, така динаміка виглядає патогенетично обґрунтованою [96].

Натомість целекоксиб достовірно зменшував вміст ЦОГ-2 порівняно з показниками як групи КП, так і з парацетамолу. Це підтверджує ефективне пригнічення індукцйбельної ізоформи ферменту та обмеження синтезу прозапальних простаноїдів. Зниження кількості ЦОГ-2 може зменшувати інтенсивність системної запальної відповіді, ушкодження ендотелію та вторинні мікроциркуляторні порушення, що є важливими ланками патогенезу ГТТ [196].

Отже, підвищення рівня ЦОГ-2 підтверджує участь запального механізму у формуванні теплового ушкодження, тоді як селективне пригнічення цього ферменту целекоксибом може розглядатися як одна з ключових молекулярних ланок його термопротекторної та органопротекторної дії.

Важливою складовою молекулярної відповіді на ГТТ є дисбаланс цитокінової регуляції. IL-1 $\beta$  належить до ключових прозапальних медіаторів, тоді як IL-4 віддзеркалює активацію протизапальної ланки імунної відповіді. Аналіз їх співвідношення дозволяє оцінити інтенсивність та спрямованість системного запального процесу за умов теплового ушкодження [100, 118].

Після ГТТ у групі контрольної патології спостерігалось значне підвищення IL-1 $\beta$  як у сироватці крові, так і в печінці, що свідчить про активацію прозапального каскаду. Ймовірним механізмом є активація NLRP3-інфламасоми — мультибілкового комплексу вродженого імунітету, який у відповідь на тепловий стрес ініціює дозрівання IL-1 $\beta$  за участі каспази-1, а також індукцію некрозу та піроптозу гепатоцитів [23]. Таким чином, підвищення IL-1 $\beta$  характерне лише системне запалення, а й глибину тканинного ушкодження.

Парацетамол помірно знижував рівень IL-1 $\beta$ , що можна пов'язати з частковим гальмуванням синтезу PGE<sub>2</sub> та опосередкованим впливом на запальний каскад [21]. Проте повної нормалізації показника не спостерігалось, особливо в печінці, що свідчить про обмежену ефективність пригнічення локального запалення.

Целекоксиб продемонстрував виразніше зниження IL-1 $\beta$  як у сироватці крові, так і в тканині печінки. Це вказує на ефективніше пригнічення прозапального сигналіngu, зменшення активації макрофагів та захист гепатоцитів від цитокін-опосередкованого ушкодження. Подібні дані отримані також на інших моделях системного запалення, зокрема сепсису, де целекоксиб знижував рівень IL-1 $\beta$  через поєднання протизапальної та антиоксидантної дії [66].

Рівень IL-4 після ГТТ також підвищувався, що ілюструє активацію компенсаторних протизапальних механізмів у межах феномену CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) — реакції організму, спрямованої на обмеження надмірного запалення [153]. Зростання IL-4 свідчить про спробу організму відновити імунний гомеостаз на тлі прозапальної відповіді.

На тлі парацетамолу спостерігалось часткове зниження IL-4, що може вказувати на певну нормалізацію цитокінового балансу, однак співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-4 залишалось зміщеним у бік запалення. Натомість целекоксиб ефективніше нормалізував рівень IL-4 поряд із пригніченням IL-

$1\beta$ , що супроводжувалося зниженням співвідношення  $IL-1\beta/IL-4$  до значень, ближчих до ІК. Це свідчить не лише про гальмування запального процесу, а й про відновлення рівноваги між про- та протизапальними чинниками.

Таким чином, ГТТ супроводжується виразним цитокіновим дисбалансом із домінуванням прозапальної відповіді та вторинною активацією компенсаторних механізмів. Це свідчить про порушення регуляції імунної відповіді та зміщення балансу між про- і протизапальними медіаторами у бік запалення. Целекоксиб більш ефективно, ніж парацетамол, модулює цей дисбаланс, знижуючи інтенсивність запалення та наближаючи співвідношення  $IL-1\beta/IL-4$  до фізіологічного рівня, що підтверджує його системну протизапальну та органопротекторну дію. Відновлення цього співвідношення може свідчити про нормалізацію імунної регуляції в умовах теплового стресу.

Для глибшого розуміння взаємозв'язків між системними та органами реакціями проведено кореляційний аналіз вмісту HSP70 та інтерлейкінів  $IL-1\beta$  і  $IL-4$  у сироватці крові та печінці щурів (табл. 1–3). Такий підхід дозволяє оцінити узгодженість системної та локальної запальної відповіді в умовах теплового навантаження. Сироватковий рівень віддзеркалює системну відповідь, а печінковий — органну. Спільної закономірності між сироватковим та печінковим вмістом усіх трьох біомаркерів у різних групах не виявлено, проте зміни напряму кореляційних зв'язків залежать від стану тварин та дії досліджуваних препаратів, що демонструє складність багаторівневої регуляції цитокінового балансу за ГТТ.

В інтактних щурів HSP70 не виявляв зв'язку між сироваткою та печінкою ( $r = 0,08$ ), тоді як у КП спостерігався помірний зворотний зв'язок ( $r = -0,64$ ), що може віддзеркалювати тенденцію до підвищення HSP70 у печінці за одночасного зменшення вмісту в крові (табл. 1). На тлі целекоксибу зв'язок майже зникає ( $r = 0,13$ ), а парацетамол формує прямий помітний зв'язок ( $r = 0,45$ ), демонструючи певний паралелізм змін концентрації HSP70 у печінці та крові.

**Кореляції між вмістом HSP70 та інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 у сироватці крові та печінці щурів з гострою тепловою травмою під впливом парацетамолу та целекоксибу**

Біомаркер	Група	r	p	Напрямок і сила зв'язку (за Чеддоком)
HSP70	Інтактний контроль	0,08	0,850	прямий, слабкий
	Контрольна патологія	-0,64	0,087	зворотний, помірний
	Целекоксиб	0,13	0,760	прямий, слабкий
	Парацетамол	0,45	0,260	прямий, помітний
ІЛ-1 $\beta$	Інтактний контроль	0,50	0,206	прямий, помірний
	Контрольна патологія	-0,06	0,890	зворотний, слабкий
	Целекоксиб	-0,32	0,446	зворотний, помітний
	Парацетамол	0,54	0,168	прямий, помірний
ІЛ-4	Інтактний контроль	0,52	0,182	прямий, помірний
	Контрольна патологія	-0,53	0,176	зворотний, помірний
	Целекоксиб	-0,26	0,527	зворотний, слабкий
	Парацетамол	0,51	0,296	прямий, помірний

Примітки:

1. r — коефіцієнт кореляції;
2. p — статистична значущість.

Для ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 у групі інтактних щурів спостерігалися помірні прямі зв'язки ( $r = 0,50$ ). У контрольній патології ці закономірності порушувалися: ІЛ-1 $\beta$  практично не корелював ( $r = -0,06$ ), а ІЛ-4 інвертувався на зворотний ( $r = -0,53$ ). Целекоксиб формував слабкі або помітні зворотні зв'язки ( $r =$

-0,32 та  $r = -0,26$ ), тоді як парацетамол зберігав прямий характер взаємозв'язку, притаманний інтактним щурам ( $r = 0,52$  та  $r = 0,51$ ) (табл. 1).

Протилежні зміни напряму зв'язку сироваткового та органного (печінкового) вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів, ймовірно, віддзеркалюють різницю тонких механізмів впливу досліджуваних інгібіторів ЦОГ на запальний каскад. Значущі кореляції між ступенем гіпертермії та вмістом HSP70 та інтерлейкінів у сироватці крові відсутні (табл. 2), але напрям зв'язку показовий. Помітний зворотний зв'язок між приростом температури та кількістю HSP70 у групі КП зберігається на тлі парацетамолу, проте целекоксиб трансформує цей зв'язок у помітний прямий: лише за дії високоселективного інгібітора ЦОГ-2 виразність гіпертермії тенденційно відповідає збільшенню сироваткового HSP70. Для пари  $\Delta T$ -IL-1 $\beta$  у всіх групах зв'язок слабкий; для пари  $\Delta T$ -IL-4 у групах КП та парацетамолу — слабкий прямий, а на тлі целекоксибу інвертується на помітний зворотний: що вище рівень сироваткового IL-4, то тенденційно менше гіпертермія.

Таблиця 2

**Коефіцієнти кореляції між підвищенням температури тіла та вмістом HSP70 та інтерлейкінів у сироватці крові та печінці щурів з гострою тепловою травмою під впливом парацетамолу та целекоксибу**

Група тварин	Сироватка крові			Печінка		
	$\Delta T$ -HSP70	$\Delta T$ -IL-1 $\beta$	$\Delta T$ -IL-4	$\Delta T$ -HSP70	$\Delta T$ -IL-1 $\beta$	$\Delta T$ -IL-4
Контрольна патологія	-0,452	0,250	0,202	0,476	0,107	-0,750
Целекоксиб	0,494	-0,030	-0,470	-0,375	0,625	0,827*
Парацетамол	-0,554	0,113	-0,030	-0,518	-0,280	0,257

Примітки:

1.  $\Delta T$  — ступінь гіпертермії;
2. \* —  $p < 0,05$ .

Аналогічний аналіз для печінки показав, що в групі КП між ступенем гіпертермії та кількістю HSP70 зв'язок помітний прямий, а целекоксиб та парацетамол перетворюють його на зворотний. У парі  $\Delta T$ -IL-1 $\beta$  виявлено помітний прямий зв'язок на тлі целекоксибу ( $r = 0,625$ : зі збільшенням вмісту IL-1 $\beta$  тенденційно зростає гіпертермія), тимчасом як у групах КП та парацетамолу цей зв'язок слабкий. Щодо пари  $\Delta T$ -IL-4 в групі КП зв'язок високий зворотний ( $r = -0,750$ : що вище вміст IL-4, то менше гіпертермія); целекоксиб трансформує цей зв'язок у статистично значущий високий ( $r = 0,827$ ,  $p < 0,05$ ), що означає достовірний паралелізм ступеня гіпертермії з печінковим рівнем IL-4; парацетамол зберігає прямий характер зв'язку, але значно послаблює його, достовірність втрачається ( $r = 0,257$ ).

Статистично значущих кореляцій між вмістом HSP70 та обох інтерлейкінів під впливом парацетамолу та целекоксибу не виявлено (табл.3), проте разом з тим привертає увагу характер зв'язку.

Таблиця 3

**Коефіцієнти кореляції між вмістом HSP70 та інтерлейкінів  
у сироватці крові та печінці щурів з гострою тепловою травмою  
під впливом парацетамолу та целекоксибу**

Група тварин	Сироватка крові			Печінка		
	IL-1 $\beta$ – IL-4	HSP70 – IL-1 $\beta$	HSP70 – IL-4	IL-1 $\beta$ – IL-4	HSP70 – IL-1 $\beta$	HSP70 – IL-4
Інтактний контроль	-0,167	0,190	0,357	-0,524	0,357	-0,333
Контрольна патологія	-0,095	0,095	-0,595	0,333	-0,095	-0,500
Целекоксиб	-0,167	-0,071	-0,762	0,333	0,095	-0,143
Парацетамол	0,095	-0,262	0,595	-0,086	-0,286	-0,257

У сироватці крові зв'язок у парах ІЛ-1 $\beta$ –ІЛ-4, HSP70–ІЛ-1 $\beta$  у всіх групах слабкий зворотний або прямий, обидва препарати практично не впливають на нього. Проте в парі HSP70–ІЛ-4 у групі КП цей зв'язок перетворюється з помітного прямого, притаманного інтактним щурам, на відчутний зворотний ( $r = -0,595$ ), тобто на системному рівні зі збільшенням вмісту HSP70 вміст ІЛ-4 в крові тенденційно зменшується. Під впливом целекоксибу цей зв'язок посилюється до високого ( $r = -0,762$ ), а на тлі парацетамолу інвертується на помірний прямий ( $r = 0,595$ ), тобто що вище вміст HSP70, то тенденційно вище й рівень ІЛ-4.

У печінці інтактних тварин між вмістом ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 зв'язок помірний зворотний ( $r = -0,524$ ), але в групі КП він перетворюється на помітний прямий ( $r = 0,333$ : за зростання рівня прозапального ІЛ-1 $\beta$  є тенденція до збільшення вмісту протизапального ІЛ-4). У групі целекоксибу цей прямий зв'язок не змінюється, проте під впливом парацетамолу повністю втрачається. У парі HSP70–ІЛ-1 $\beta$  помітний прямий зв'язок інтактних щурів зникає в групах КП та целекоксибу (коефіцієнт кореляції близький до 0), а на тлі парацетамолу формується слабкий зворотний зв'язок. У парі HSP70–ІЛ-4 зв'язок у всіх групах зворотний, у групі КП він посилюється від помітного до помірного ( $r = -0,50$ ), а під впливом досліджуваних засобів стає слабким.

Кореляційні зв'язки між ступенем гіпертермії та вмістом досліджуваних маркерів у сироватці крові та печінці, між сироватковими та печінковими рівнями цих речовин не виявляють певної закономірності. Очевидно, це підкреслює складний, багатофакторний патогенез гіпертермії за ГТТ. Єдиний статистично значущий прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,827$ ,  $p < 0,05$ ) виявлено між виразністю гіпертермії та вмістом ІЛ-4 у печінці під впливом целекоксибу. Характер впливу целекоксибу та парацетамолу на напрям досліджуваних кореляційних зв'язків у більшості випадків відрізняється. Це може підкреслювати різницю механізмів дії зазначених інгібіторів ЦОГ, яка, однак, не заважає їм виявляти майже однакову термопротекторну активність за ГТТ.

Аналіз впливу низки фармакологічних аналізаторів дозволив уточнити участь окремих медіаторних та рецепторних систем у регуляції температурної відповіді за умов ГТТ та в реалізації термопротекторної дії досліджуваних препаратів.

Блокада М-холінорецепторів атропіном призводила до найтяжчого перебігу гіпертермії. Це підтверджує ключову роль холінергічних механізмів у фізіологічній тепловіддачі, зокрема через потовиділення [194]. Отже, інтактність М-холінергічної передачі є критичною умовою підтримання температурного гомеостазу за теплового стресу. Водночас відсутність впливу атропіну на ефекти целекоксибу та парацетамолу свідчить, що їхня термопротекторна дія не реалізується через холінергічні механізми.

Виразний термопротекторний ефект  $\alpha_1$ -адреноблокатора доксазозину вказує на суттєву роль периферичної судинної регуляції у формуванні гіпертермії. Зниження судинного тону та викликане ним поліпшення периферичної перфузії, ймовірно, сприяють ефективнішій тепловіддачі [84]. Посилення ефекту целекоксибу за комбінації з доксазозином може свідчити про синергічну взаємодію центрального пригнічення простагландинового каскаду та периферичної вазодилатації.

Блокада  $\beta$ -адренорецепторів пропранололом також зменшувала виразність гіпертермії, що узгоджується з роллю  $\beta$ -адренергічної системи у зниженні термогенезу та зменшенні теплопродукції [32], а також спричиненні вазодилатації [167], що сприяє тепловіддачі. Принципово важливим є те, що блокада  $\beta$ -адренорецепторів не впливала на термопротекторні властивості целекоксибу, але нівелювала ефект парацетамолу. Це свідчить про різні механізми дії цих препаратів: якщо целекоксиб реалізує ефект переважно через залежні від простагландинів механізми, то для парацетамолу  $\beta$ -адренергічна ланка є функціонально значущою.

Налоксон продемонстрував власні термопротекторні властивості, що підтверджує дані ранніх публікацій, що блокада опіюїдних рецепторів здатна викликати гіпотермічну реакцію [71]. Відсутність впливу налоксону на ефект

целекоксибу та лише тенденційне послаблення дії парацетамолу дозволяють припустити допоміжну, але не провідну роль опіоїдергічних механізмів у реалізації термопротекторної дії останнього.

Блокада  $H_1$ -гістамінових рецепторів біластином сприяла помірному зменшенню гіпертермії. Це може бути пов'язано зі зниженням запальної реакції та стабілізацією терморегуляторних процесів шляхом блокади  $H_1$ -гістамінорецепторів [70]. Посилення ефекту обох антипростагландинових препаратів у комбінації з біластином свідчить про можливу участь гістамінергічної системи в підтриманні гіпертермії за ГТТ, хоча вона не є провідною ланкою.

Ципрогептадин, що поєднує блокаду  $5-HT_2$ - та  $H_1$ -рецепторів, також виявив помірну термопротекторну активність. Це узгоджується з роллю серотонінергічних механізмів у терморегуляції [164, 227]. Відсутність впливу на дію целекоксибу та послаблення ефекту парацетамолу підтверджують участь серотонінергічних механізмів у реалізації термопротекторної дії парацетамолу. Отже, для останнього характерна багатокомпонентна нейромедіаторна взаємодія.

Таким чином, більшість досліджених фармакологічних аналізаторів продемонстрували здатність впливати на перебіг гіпертермії, що свідчить про полікомпонентний характер терморегуляторних порушень за ГТТ. Найбільш значущу роль відіграють адренергічні механізми, тоді як холінергічна система забезпечує базову ефективність тепловіддачі. Принципово важливо, що термопротекторна дія целекоксибу не залежить від блокади жодної з досліджених медіаторних систем, що підтверджує провідну роль інгібування ЦОГ-2 та пригнічення простагландин-залежних центральних механізмів. Натомість термопротекторний ефект парацетамолу частково реалізується за участю  $\beta$ -адренергічної, а також імовірно опіоїдергічної та серотонінергічної ланок, що свідчить про складніший і менш селективний механізм його дії.

Оксидативний стрес є неспецифічною патогенетичною ланкою численних патологічних процесів, тому важливо було з'ясувати вплив

досліджуваних термопротекторів на баланс ПОЛ/АОС. ГТТ супроводжується виразним зсувом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в печінці у бік оксидативного стресу [104]. Інтенсифікація процесів ПОЛ, що підтверджується підвищенням рівнів дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів, віддзеркалює ушкодження клітинних мембран [177]. Одночасне зниження вмісту відновленого глутатіону — ключового компонента ендогенної антиоксидантної системи — свідчить про виснаження внутрішньоклітинних механізмів нейтралізації вільних радикалів [185]. У сукупності ці зміни підтверджують розвиток глибокого оксидативного дисбалансу в печінці в умовах теплового стресу.

Показовим є виявлений у групі КП помірний додатний кореляційний зв'язок між активністю ГТТ та рівнем відновленого глутатіону в печінці ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,005$ ), що ілюструє компенсаторну узгодженість реакцій системи глутатіонового обміну у відповідь на оксидативне навантаження. Відомо, що ГТТ є мембраносоційованим ферментом, чутливим до структурно-функціонального стану гепатоцитів [47]. Зниження її активності за умов теплового стресу може бути зумовлене дефіцитом субстрату, пригніченням мікросомальних ферментних систем, активацією апоптичних процесів і порушенням мембранного транспорту. Узгодженість отриманих результатів із клінічними даними [179], де активність ГТТ розглядається як маркер оксидативного стресу за хронічних уражень печінки, додатково підтверджує патогенетичну значущість виявлених змін.

Активація каталази та СОД в умовах ГТТ має компенсаторний характер і вказує на напруження антиоксидантного захисту у відповідь на надлишкове утворення активних форм кисню. Водночас зниження рівня АТФ у печінці свідчить про порушення енергетичного метаболізму, що, ймовірно, пов'язано з ушкодженням мітохондрій під впливом оксидативного стресу та інгібуванням ферментів дихального ланцюга [197]. Таким чином, ГТТ спричиняє не лише мембранні, а й глибокі мітохондріальні порушення.

Особливо несприятливий характер змін встановлено за застосування парацетамолу. Поглиблення процесів ПОЛ у поєднанні з виснаженням глутатіонової системи та зниженням активності каталази вказує на посилення оксидативного ушкодження гепатоцитів. Відомо, що метаболізм парацетамолу супроводжується утворенням реактивного проміжного метаболіту N-ацетил-п-бензохіноніміну, здатного виснажувати глутатіоновий пул та ініціювати каскад вільнорадикальних реакцій [158]. Ураження мітохондрій, індуковане цим метаболітом, супроводжується надмірним утворенням активних форм кисню, активацією кінази JNK та порушенням цілісності мітохондріальної мембрани [111], що призводить до зниження синтезу АТФ і некротичних змін клітин. Відсутність нормалізації енергетичного балансу на тлі парацетамолу підтверджує його прооксидантний потенціал за умов ГТТ та може розглядатися як експериментальне обґрунтування обмеження його застосування при цій патології.

На відміну від парацетамолу, целекоксиб продемонстрував виразні антиоксидантні властивості. Зменшення інтенсивності ліпопероксидації у поєднанні з підтримкою активності ферментів антиоксидантного захисту та збереженням глутатіонового пулу свідчить про стабілізацію прооксидантно-антиоксидантного балансу. Часткове відновлення рівня АТФ вказує на збереження функціонального стану мітохондрій та підтримку енергетичного метаболізму. За даними літератури, селективні інгібітори ЦОГ-2, окрім протизапальної дії, здатні знижувати генерацію вільних радикалів у тканинах запалення, підтримувати активність антиоксидантних ферментів і стабілізувати мітохондріальні мембрани [45, 46], що узгоджується з отриманими результатами.

Відсутність значущих кореляцій між активністю ГТТ та рівнем відновленого глутатіону в групах целекоксибу і парацетамолу свідчить про модифікацію механізмів регуляції глутатіонової системи під впливом експериментальної фармакотерапії.

Таким чином, за умов ГТТ целекоксиб, на відміну від парацетамолу, обмежує розвиток оксидативного стресу та підтримує енергетичний метаболізм.

З огляду на значну кількість проведених експериментів та велику сумарну вибірку тварин у групах целекоксибу ( $n = 52$ ) і парацетамолу ( $n = 50$ ) здійснено метааналітичну узагальнену порівняльну оцінку їхньої термопротекторної ефективності щодо групи КП ( $n = 63$ ). Такий підхід дозволив мінімізувати вплив міжсерійної варіабельності та максимально об'єктивізувати відмінності між препаратами. У цьому метааналізі підвищення температури тіла в групі КП становило в середньому  $4,24 \pm 0,12$  °C. Обидва досліджувані препарати достовірно зменшували ступінь гіпертермії порівняно з контрольною патологією ( $p < 0,01$ ). На тлі целекоксибу підвищення температури становило  $2,72 \pm 0,16$  °C (зниження на 35,8 % відносно КП). Парацетамол обмежував гіпертермію до  $3,40 \pm 0,18$  °C (зниження на 19,8 %). Порівняльний аналіз між групами продемонстрував статистично значущу перевагу целекоксибу над парацетамолом ( $p < 0,01$ ). Таким чином, за інтегральним показником гіпертермії целекоксиб продемонстрував більш виразний термопротекторний потенціал.

Отримані результати дозволяють припустити, що в умовах ГТТ інгібування ЦОГ-2 має суттєве значення для обмеження ступеня гіпертермії. Виразніший ефект целекоксибу порівняно з парацетамолом може бути пов'язаний із впливом на периферичні механізми запальної відповіді, зменшенням ендотеліальної дисфункції та пригніченням продукції прозапальних простагландинів у тканинах-мішенях [44]. Водночас достовірна термопротекторна ефективність парацетамолу підтверджує участь центральних механізмів регуляції температури у формуванні патологічної гіпертермії при ГТТ [112].

Наприкінці доцільно узагальнити особливості термопротекторного ефекту целекоксибу та парацетамолу на рівні окремих органів та систем організму на моделі ГТТ (табл. 4).

**Узагальнення вплив целекоксибу та парацетамолу на маркери стану організму на моделі ГТТ у щурів**

Показники	Парацетамол	Целекоксиб
1	2	3
Локомоторна / орієнтовно-дослідницька активність	Помірний ефект, часткове відновлення активності	Позитивний вплив, підтримка активності на рівні ІК
М'язовий тонус і координація рухів	Без змін	Без змін
Больова чутливість	Виразна аналгетична дія	Помірна аналгетична дія
Фізична витривалість	Часткова нормалізація витривалості	Збереження та поліпшення витривалості щодо ІК
Гемостаз	Запобігання активації коагуляційного каскаду, зниження D-димеру	Запобігання активації коагуляційного каскаду, зниження D-димеру
Серцево-судинна система	Зниження СП, стабільна ЧСС	Зниження СП, тенденція до брадикардії, подовження інтервалу QT
Нирки, водно-сольовий обмін	Збереження гіпонатріємії та гіперкаліємії, недостатній захисний ефект	Нормалізація натріємії та каліємії, виразний захисний ефект

1	2	3
Гематокрит	Зменшення гемоконцентрації	Зменшення гемоконцентрації
Печінка	Незначний вплив на активність мітросомальних ферментів та гіперпротеїнемію	Нормалізація активності мітросомальних ферментів, зниження протеїнемії
Стрес-реакція	Захисний вплив на тимус та наднирники, поява гіперемії слизової оболонки шлунка	Захисний вплив на тимус та наднирники, відсутність гіперемії слизової оболонки шлунка
HSP-70	Часткове зниження вмісту	Ефективне зниження вмісту
ЦОГ-2	Незначне збільшення вмісту ферменту	Виразне зниження вмісту ферменту
IL-1 $\beta$ , IL-4	Часткова протизапальна активність	Пригнічення прозапальних цитокінів, відновлення компенсаторних протизапальних механізмів
Прооксидантно- антиоксидантний баланс	Прооксидантна дія, посилення оксидативного стресу	Виразний антиоксидантний ефект
Енергетичний обмін	Не впливає на зменшений вміст АТФ у печінці	Достовірно збільшує вміст АТФ у печінці

У підсумку слід зазначити, що результати дослідження свідчать про виразніший комплексний термопротекторний ефект целекоксибу за ГТТ. На відміну від парацетамолу, целекоксиб ефективніше підтримує функціональний стан ЦНС, серця, печінки та нирок, водно-сольовий баланс, знижує рівень системної запальної та стрес-реакції на органічному і молекулярному рівнях, а також сприяє відновленню прооксидантно-антиоксидантного балансу. Завдяки багатовекторній дії та безпечності застосування целекоксиб демонструє значний терапевтичний потенціал і може розглядатися як перспективний засіб для комплексної профілактики та корекції наслідків ГТТ. Проте термопротекторні властивості парацетамолу можуть зумовлювати його застосування при ГТТ за наявності протипоказань до застосування целекоксибу.

## ВИСНОВКИ

1. Запропоновано добре відтворювану експериментальну модель гострої теплової травми у дорослих щурів шляхом теплової експозиції при  $+55\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв. Цей вплив викликає значну гіпертерію (підвищення ректальної температури на  $4,24 \pm 0,12\text{ }^{\circ}\text{C}$  за результатами 63 спостережень) та значні порушення з боку центральної нервової, вісцеральних систем і гемостазу, що відповідає тепловому удару, але не спричиняє загибелі тварин. Від вихідної температури тіла її приріст не залежить (кореляційний зв'язок через 15 і 30 хв слабкий), проте прямий додатний зв'язок між гіпертерією на 15 та на 30 хв ( $r = 0,59$ ) дозволяє прогнозувати термочутливість щурів за результатами малотравматичної 15-хвилинної теплової експозиції. Ця модель є інформативною та добре придатною для скринінгу та поглибленого дослідження термопротекторних засобів.

2. Існують статеві відмінності термочутливості щурів: самці чутливіші до високої температури довкілля, що виявляється виразнішою гіпертерією порівняно з самкам (збільшення температури відповідно на  $5,03 \pm 0,39\text{ }^{\circ}\text{C}$  та  $3,72 \pm 0,22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,01$ ). Термопротекторний ефект глюкозаміну гідрохлориду (50 мг/кг у шлунок) виразніший у самців: приріст температури в них на 32,8 % менше, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ), проти 17,7 % у самок ( $p < 0,05$ ).

3. За результатами скринінгу найбільший термопротекторний ефект з-поміж 6 досліджених інгібіторів ЦОГ мають високоселективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб (8,4 мг/кг у шлунок) та слабкий неселективний інгібітор ЦОГ-3 парацетамол (125 мг/кг у шлунок). Решта (еторикоксиб, німесулід, диклофенак та ацетилсаліцилова кислота) значного термопротекторного ефекту не виявляють, а ацетилсаліцилова кислота навіть достовірно гальмує відновлення температури тіла. Отже, термопротекторний ефект інгібіторів ЦОГ не є прямим віддзеркаленням антипіретичної чи протизапальної активності та не визначається винятково селективністю щодо ЦОГ, що вказує на складніший механізм захисної дії за гострої теплової травми.

4. Гостра теплова травма спричиняє порушення функціонального стану центральної нервової системи, що виявляється зниженням орієнтовно-дослідницької активності, пригніченням емоційних реакцій та їх вегетативного супроводу в тесті відкритого поля, а також достовірним зменшенням фізичної витривалості, при цьому м'язовий тонус і координація рухів залишаються відносно стабільними. Целекоксиб запобігає пригніченню поведінкової активності та відновлює фізичну витривалість у тесті плавання з навантаженням до рівня інтактних тварин. Парацетамол не чинить істотного впливу на поведінкові реакції, але запобігає зниженню фізичної витривалості. М'язовий тонус та координація рухів у ротарод-тесті істотно не змінюються. У тесті «гаряча пластина» в контрольних тварин відзначається тенденція до зниження больової чутливості, целекоксиб і парацетамол зберігають притаманний їм анальгетичний ефект. За сукупністю показників целекоксиб демонструє виразніший нейропротекторний ефект.

5. У найгострішому періоді гострої теплової травми не відзначається суттєвих змін основних показників коагулограми, проте виявляється понад дворазове підвищення рівня D-димеру ( $p < 0,001$ ), що свідчить про активацію тромбоутворення. Парацетамол достовірно знижує D-димер ( $p < 0,01$ ), а целекоксиб повністю нормалізує його вміст, демонструючи виразніший антитромботичний ефект у найгострішому періоді теплової травми, що свідчить про поліпшення гемореологічних властивостей.

6. Гостра теплова травма супроводжується порушенням функціонального стану вісцеральних систем. На електрокардіограмі подовжується інтервал QT, тенденційно збільшується тривалість QRS та підвищується систолічний показник ( $p < 0,01$ ), що вказує на погіршення скоротливої функції. Парацетамол достовірно зменшує тривалість QRS ( $p < 0,05$ ) та усуває подовження QT. Целекоксиб не усуває подовження QT, однак повністю нормалізує систолічний показник, що свідчить про нормалізацію скоротливої функції міокарда.

7. Порушення функції нирок виявляються розвитком олігурії, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, гіпонатріємією ( $121,9 \pm 1,0$  ммоль/л), що відрізняє модельну патологію в щурів від гострої теплової травми людини, та гіперкаліємією ( $6,21 \pm 0,11$  ммоль/л), зменшенням співвідношення  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  у сечі, що свідчить про посилення мінералокортикоїдного контролю видільної функції нирок. Парацетамол у частини тварин індукує гостру ниркову недостатність із виразною азотемією та олігурією, що свідчить про його потенційну нефротоксичність за гострої теплової травми, хоча достовірно збільшує знижене співвідношення  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  у сечі ( $p < 0,01$ ). Целекоксиб нормалізує обмін  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  та не посилює ниркову дисфункцію. Гостра тепла травма спричиняє гіповолемію, що підтверджується підвищенням гематокриту з  $38,7 \pm 1,6$  % до  $49,5 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ), а загальний об'єм позаклітинної рідини (за об'ємом розподілу тіоціанату калію) при цьому майже не змінюється, що вказує на втрату води насамперед із судинного простору. Обидва препарати достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшують гіповолемію. Гостра тепла травма супроводжується гіперпротеїнемією, що віддзеркалює гемоконцентрацію, та зниженням активності гамма-глутамілтрансферази без змін решти рутинних печінкових маркерів. Парацетамол частково коригує білковий обмін, тоді як целекоксиб забезпечує повнішу нормалізацію протеїнемії та активності гамма-глутамілтрансферази.

8. Гостра тепла травма супроводжується стрес-реакцією зі специфічними ознаками тріади Сельє. Достовірно зменшується маса тимуса, тенденційно — наднирників, що відрізняє цю патологію від інших видів стрес-реакції та може свідчити про швидко прогресуючий характер стресу з виснаженням наднирників; виразки та ерозії у шлунку спостерігаються не у всіх щурів. На тлі парацетамолу нормалізується маса тимуса та наднирників, але достовірно збільшується кількість тварин із гіперемією слизової оболонки шлунка. На тлі целекоксибу показники тріади Сельє відповідають інтактному контролю.

9. За гострої теплової травми восьмикратно зростає білок теплового шоку HSP70, тенденційно — рівень ЦОГ-2, значно ( $p < 0,001$ ) підвищуються інтерлейкін-1 $\beta$  та інтерлейкін-4 у крові та печінці, активується пероксидне окиснення ліпідів і знижується антиоксидантний захист; виразно ( $p < 0,001$ ) зменшується вміст АТФ у печінці. Целекоксиб значно ефективніше за парацетамол знижує рівень HSP70, достовірно зменшує рівень ЦОГ-2, більш повно нормалізує цитокіновий профіль, обмежує ліпопероксидацію та сприяє відновленню енергетичного обміну в печінці, в той час як парацетамол поглиблює оксидативний стрес та не відновлює вміст АФТ.

10. Термопротекторна дія целекоксибу не залежить від блокади холінергічних, адренергічних, опіюїдних, гістамінових та серотонінових рецепторів, що свідчить про провідну роль простагландинзалежних механізмів у реалізації його ефекту. Термопротекторний ефект парацетамолу послаблюється на тлі антагоністів  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів (пропранолол), 5-HT<sub>2</sub>-серотонінових (ципрогептадин) і опіюїдних (наллоксон) рецепторів, що вказує на участь зазначених рецепторів у механізмі його термопротекторної дії. Виявлено власні термопротекторні властивості у пропранололу та доксазозину, менш виразні — у налоксону, біластину та ципрогептадину.

11. За сукупністю отриманих результатів целекоксиб демонструє виразніший термопротекторний ефект порівняно з парацетамолом, забезпечуючи достовірно менше підвищення температури тіла ( $p < 0,001$  за результатами мета-аналізу), ефективнішу корекцію системної запальної відповіді, стрес-реакції, порушень гемостазу, функціонального стану центральної нервової системи, серця, нирок і печінки, а також прооксидантно-антиоксидантного балансу. Ці результати обґрунтовують перспективність застосування насамперед целекоксибу як засобу патогенетично спрямованої фармакологічної корекції гострої теплової травми. Термопротекторні властивості парацетамолу можуть зумовлювати його застосування при гострій тепловій травмі за наявності протипоказань до застосування целекоксибу.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Бондарев Є. В. Порівняльна характеристика фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату на моделі гострого загального охолодження у мишей. *Фармаком.* 2013. № 3. С. 63–70.
2. Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії. *Клінічна фармація.* 2010. Т.14, №4. С.47–49.
3. Волощук Н. І., Юхимчук А. В. Статеві особливості виживання тварин за гострої холодової травми та корекції глюкозаміну гідрохлоридом. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2023. Т. 17, № 4. С. 248–254.
4. Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу, що захищає організм від системного впливу високих температур: пат. 110629 Україна: А61К31/726 А61Р43/00. № а201308217; заявл. 01.07.2013; опубл. 25.01.2016, Бюл. № 2.
5. Капелька І. Г., Штриголь С. Ю. Порівняльне дослідження фригопротекторних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів на моделі гострого загального охолодження. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2019. Т. 13, № 5. С. 338–343.
6. Кришталь М. В., Хоженко А. І., Сірман В. М. Патофізіологія нирок: навч. посіб. Одеса: Фенікс, 2020. 144 с.
7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги: наказ МОЗ України від 05.06.2019 № 1269. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v1269282-19> (дата звернення: 17.12.2025).
8. Скринінг низки інгібіторів каскаду арахідонової кислоти на фригопротекторні властивості / І. Г. Капелька та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2020. Т. 14, № 2. С. 122–128.
9. Штриголь С. Ю. Субдіафрагмальний кавальний стеноз у щурів у динаміці як модель набрякового синдрому та її чутливість до високонатрієвої дієти.

*Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2023. № 1–2 (71–72). С. 172–189.

10. A cyclooxygenase-2 inhibitor alters Th1/Th2 cytokine balance and suppresses autoimmune myocarditis in rats / J. Suzuki et al. *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2006. Vol. 40, No. 5. P. 688–695.
11. A Review of platelet-rich plasma use in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs for guideline development / T. Leach et al. *Cureus.* 2024. Vol. 16, No. 10.
12. Abdullah M., Ehaideb S., Roberts G., Bouchama A. Insights into pathophysiology and therapeutic strategies for heat stroke: Lessons from a baboon model. *Experimental physiology.* 2024. Vol. 109, No. 4. P. 484–501.
13. Acetaminophen and meloxicam inhibit platelet aggregation and coagulation in blood samples from humans / A. K. Martini et al. *Blood coagulation and fibrinolysis.* 2014. Vol. 25, No. 8. P. 831–837.
14. Acetaminophen: Antipyretic or hypothermic in mice? In either case, PGHS-1b (COX-3) is irrelevant / Sh. Li et al. *Prostaglandins & other lipid mediators.* 2008. Vol. 85, No. 3–4. P. 89–99.
15. Acute whole-body cooling for exercise-induced hyperthermia: a systematic review / B. P. McDermott et al. *Journal of athletic training.* 2009. Vol. 44, No. 1. P. 84–93.
16. Adelborg K., Larsen J. B., Hvas A. M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British journal of haematology.* 2021. Vol. 192, No. 5. P. 803–818.
17. Adelizzi R. A. COX-1 and COX-2 in health and disease. *The Journal of the American Osteopathic Association.* 1999. Vol. 99, No. 11. P. 7–12.
18. Al-Rashed F., Calay D., Lang M. Celecoxib exerts protective effects in the vascular endothelium via COX-2-independent activation of AMPK-CREB-Nrf2 signalling. *Scientific reports.* 2018. Vol. 8, No.1. P. 1-17.

19. Alari A., Letellier N., Benmarhnia T. Effect of different heat wave timing on cardiovascular and respiratory mortality in France. *Science of the total environment*. 2023. Vol. 892.
20. Alchin J., Dhar A., Siddiqui K., Christo P.J. Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older. *Current medical research and opinion*. 2022. Vol. 38, No. 5. P. 811–825.
21. AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity / S. W. Saliba et al. *Journal of neuroinflammation*. 2017. Vol. 14, No. 1. P. 1–11.
22. Amorim F., Schlader Z. The kidney under heat stress: a vulnerable state. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2025. Vol. 34, No. 2. P. 170–176.
23. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation / S. Paik et al. *Cellular & molecular immunology*. 2021. Vol. 18, No. 5. P. 1141–1160.
24. Anderson B. J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric anesthesia*. 2008. Vol. 18, No. 10. P. 915–921.
25. Ansari A. R., Liu H. Acute thymic involution and mechanisms for recovery. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*. 2017. Vol. 65, No. 5. P. 401–420.
26. Arachidonic acid metabolism and kidney inflammation / T. Wang et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20, No. 15.
27. Armario A. The forced swim test: historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2021. Vol. 128. P. 74–86.
28. Atha W. F. Heat-related illness. *Emergency medicine clinics of North America*. 2013. Vol. 31, No. 4. P. 1097–1108.

29. Bannwarth B. Gastrointestinal safety of paracetamol: is there any cause for concern? *Expert opinion on drug safety*. 2004. Vol. 3, No. 4. P. 269–272.
30. Bauman J., Spano S., Storkan M. Heat-related illnesses. *Emergency medicine clinics of North America*. 2024. Vol. 42, No. 3. P. 485–492.
31. Becker J. A., Stewart L. K. Heat-related illness. *American family physician*. 2011. Vol. 83, No. 11. P. 1325–1330.
32. Belza A., Gille M. B., Schultz J. S., Kondrup J. The  $\beta$ -adrenergic antagonist propranolol partly abolishes thermogenic response to bioactive food ingredients. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009. Vol. 58, No. 8. P. 1137–1144.
33. Bent R., Mol L., Grabbe S., Bros M. Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies? *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, No. 8.
34. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin / L. Chung et al. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2005. Vol. 30, No. 5. P. 471–477.
35. Bondarev Ye. V. Study of the effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid on the behavioral reactions and the physical endurance of rats in a model of acute local cold trauma. *News of pharmacy*. 2019. Vol. 1, No. 97. P. 53–57.
36. Botting R. M. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clinical infectious diseases*. 2000. Vol. 31, No. 5. P. 202–210.
37. Botting R., Ayoub S.S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2005. Vol. 72, No. 2. P. 85–87.
38. Bouchama A., Knochel J. P. Heat stroke. *The New England journal of medicine*. 2002. Vol. 346, No. 25. P. 1978–1988.

39. Calvello E. J., Hu K., Khoujah D. Management of the hyperthermic patient. *British journal of hospital medicine (London, England: 2005)*. 2011. Vol. 72, No. 10. P. 571–575.
40. Cardiovascular and bleeding risks associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs after myocardial infarction / D. O. Kang et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76, No. 5. P. 518–529.
41. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis / S. E. Nissen et al. *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 375, No. 26. P. 2519–2529.
42. Cashman J. N. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 1996. Vol. 52, No. 5. P. 13–23.
43. Celecoxib administration reduced mortality, mesenteric hypoperfusion, aortic dysfunction and multiple organ injury in septic rats / E. K. Ozer et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2017. Vol. 86. P. 583–589.
44. Celecoxib alleviates denervation-induced muscle atrophy by suppressing inflammation and oxidative stress and improving microcirculation / L. Zhang et al. *Biochemical pharmacology*. 2022. Vol. 203.
45. Celecoxib ameliorates diabetic sarcopenia by inhibiting inflammation, stress response, mitochondrial dysfunction, and subsequent activation of the protein degradation systems / C. Deng et al. *Frontiers in pharmacology*. 2024. Vol. 15.
46. Celecoxib reduces hepatic vascular resistance in portal hypertension by amelioration of endothelial oxidative stress / Y. Tai et al. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2021. Vol. 25, No. 22. P. 10389–10402.
47. Cellular compartmentalization, glutathione transport and its relevance in some pathologies / H. Vázquez-Meza et al. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2023. Vol. 12, No. 4.
48. Changes of pro- and antioxidant indicators in experimental animals under acute small bowel obstructions / S. R. Pidruchna et al. *Journal of medicine and life*. 2021. Vol. 14, No. 1. P. 32–36.

49. Classic and exertional heatstroke / A. Bouchama et al. *Nature reviews. Disease primers*. 2022. Vol. 8, No. 1.
50. Comparative analysis of the effect of diclofenac sodium and etoricoxib on energy metabolism in rat liver in the acute general cooling model / S. Yu. Shtrygol', O. Koiro, O. Kudina et al. *Medicni perspektivi*. 2022. Vol. 27, No. 4. P. 51–57.
51. Control of exploration, motor coordination and amphetamine sensitization by cannabinoid CB1 receptors expressed in medium spiny neurons / A. V. Bonm et al. *European journal of neuroscience*. 2021. Vol. 54, No.3. P. 4934–4952.
52. Costrini A. Emergency treatment of exertional heatstroke and comparison of whole body cooling techniques. *Medicine and science in sports and exercise*. 1990. Vol. 22, No. 1. P. 15–18.
53. COX-2-PGE2-EPs in gynecological cancers / Y. Ye et al. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020. Vol. 301, No. 6. P. 1365–1375.
54. Curcumin alleviates heatstroke-induced liver injury in dry-heat environments by inhibiting the expression of NF- $\kappa$ B, iNOS, and ICAM-1 in rats / X. Yang et al. *PloS one*. 2024. Vol. 19, No. 9.
55. Curcumin ameliorates heatstroke-induced lung injury by activating the PI3K/AKT pathway / Y. Wu et al. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2025. Vol. 398, No. 4. P. 4617–4632.
56. Curcumin's protective role in heatstroke-induced acute liver injury: targeting pyroptosis and enhancing SIRT1 expression / Y. Wu et al. *Global challenges (Hoboken, NJ)*. 2024. Vol. 8, No. 12. P. 1–9.
57. Damanhour Z. A., Tayeb O. S. Animal models for heat stroke studies. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 1992. Vol. 28, No. 3. P. 119–127.
58. Dantrolene. Pharmacological and therapeutic aspects / M. U. Gerbershagen et al. *Der Anaesthetist*. 2003. Vol. 52, No. 3. P. 238–245.

59. Danzig R. M., Raunig J. M., Acholonu C. J. Exertional heat illness — from identifying heat rash to treating heat stroke. *Pediatric annals*. 2024. Vol. 53, No.1. P. 17–21.
60. Desai Y., Khraishah H., Alahmad B. Heat and the heart. *The Yale journal of biology and medicine*. 2023. Vol. 96, No. 2. P. 197–203.
61. Dinarello C. A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological reviews*. 2018. Vol. 281, No. 1. P. 8–27.
62. Disseminated intravascular coagulation caused by exertional heat stroke: a case report and literature review / L. Zhang et al. *Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 2024. Vol. 45, No. S1. P. 68–72.
63. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / ed. by F. J. Hock. Berlin; Heidelberg: Springer, 2014. 2071 p.
64. Dynamic resistance training decreases sympathetic tone in hypertensive ovariectomized rats / G. L. Shimojo et al. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2015. Vol. 48, No. 6. P. 523–527.
65. Effect of arachidonic acid cascade inhibitors on body temperature and cognitive functions in rats in the Morris water maze after acute cold injury/ I. Kapelka et al. *Pharmazie*. 2021. Vol. 76, No.7. P. 313–316.
66. Effect of celecoxib and infliximab against multiple organ damage induced by sepsis in rats: a comparative study / S. R. Senousy et al. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 7.
67. Effects of acute heat stress on liver damage, apoptosis and inflammation of pikeperch (*Sander lucioperca*) / E. Liu et al. *Journal of thermal biology*. 2022. Vol. 106.
68. Effects of Ibuprofen during Exertional Heat Stroke in Mice / C. K. Garcia et al. *Medicine and science in sports and exercise*. 2020. Vol. 52, No. 9. P. 1870–1878.
69. Effects of isorhamnetin on liver injury in heat stroke-affected rats under dry-heat environments via oxidative stress and inflammatory response / X. Yang et al. *Scientific reports*. 2024. Vol. 14, No.1.

70. Efficacy and safety of bilastine in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. / A. Singh Randhawa et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 12.
71. Eikelboom R. Naloxone, naltrexone and body temperature. *Life sciences*. 1987. Vol. 40, No. 11. P. 1027–1032.
72. Elinder C. G. Heat-induced kidney disease: Understanding the impact. *Journal of internal medicine*. 2025. Vol. 297, No. 1. P. 101–112.
73. Endothelial glycocalyx injury is involved in heatstroke-associated coagulopathy and protected by N-acetylcysteine / N. Peng et al. *Frontiers in immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1–17.
74. Epstein Y., Roberts W. O. The pathophysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2011. Vol. 21, No. 6. P. 742–748.
75. Epstein Y., Shani Y., Moran D. S., Shapiro Y. Exertional heat stroke — the prevention of a medical emergency. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2000. Vol. 11, No. 4. P. 395–401.
76. Epstein Y., Yanovich R. Heatstroke. *The New England journal of medicine*. 2019. Vol. 380, No. 25. P. 2449–2459.
77. Evaluation of analgesic interaction between morphine, dexmedetomidine and maropitant using hot-plate and tail-flick tests in rats / S. R. Karna et al. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2019. Vol. 46, No. 4. P. 476–482.
78. Exertional heat injury: effects of adding cold (4°C) intravenous saline to prehospital protocol / G. Mok et al. *Current sports medicine reports*. 2017. Vol. 16, No. 2. P. 103–108.
79. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors / C. K. Garcia et al. *BMJ medicine*. 2022. Vol. 1, No. 1.
80. Expert consensus on standardized diagnosis and treatment for heat stroke. *Military medical research*. 2016. Vol. 3, No. 1.

81. Exploring the mechanisms of heat wave vulnerability at the urban scale based on the application of big data and artificial societies / C. He et al. *Environment international*. 2019. Vol. 127. P. 573–583.
82. Ferrer R., Iba T. Molecular mechanisms of heatstroke: pathophysiology and cell death pathways. *Juntendo medical journal*. 2025. Vol. 71, No. 5. P. 308–312.
83. Finch C. F., Huang S. S., Gamage P. Mitigating the risk of heat-related injury. *Injury prevention: journal of the international society for child and adolescent injury prevention*. 2024. Vol. 30, No. 1.
84. Gagalo I., Szreder Z. The effect of doxazosin, urapidil and indoramin pretreatment on fever produced by *E. coli* lipopolysaccharide in rabbits. *General pharmacology*. 1991. Vol. 22, No. 5. P. 923–927.
85. Gallo E., Quijal-Zamorano M., Méndez Turrubiates R. F., et al. Heat-related mortality in Europe during 2023 and the role of adaptation in protecting health / E. Gallo et al. *Nature medicine*. 2024. Vol. 30, No. 11. P. 3101–3105.
86. Gardner J., Caley L., Poche M., Trammell S. Heat-related illness. *Nursing*. 2024. Vol. 54, No. 7. P. 16–23.
87. Garner S. E., Fidan D., Frankish R. R., Judd M. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. Vol. 6, No. 6.
88. Gastric mucosal damage in water immersion stress: mechanism and prevention with GHRP-6 / S. Guo et al. *World journal of gastroenterology*. 2012. Vol. 18, No. 24. P. 3145–3155.
89. Gaudio F. G., Grissom C. K. Cooling methods in heat stroke. *The Journal of emergency medicine*. 2016. Vol. 50, No. 4. P. 607–616.
90. Gauer R., Meyers B. K. Heat-related illnesses. *American family physician*. 2019. Vol. 99, No. 8. P. 482–489.
91. Global, regional, and national burden of mortality associated with non-optimal ambient temperatures from 2000 to 2019: a three-stage modelling study / Q. Zhao et al. *The Lancet planetary health*. 2021. Vol. 5, No. 7. P. 415–425.

92. Glucocorticoids do not protect against the lethal effects of experimental heatstroke in baboons / A. Bouchama et al. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2007. Vol. 27, No. 5. P. 578–583.
93. Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation / J. S. Hwang et al. *The journal of biological chemistry*. 2019. Vol. 294, No. 2. P. 608–622.
94. Glucosamine suppresses oxidative stress and induces protective autophagy in osteoblasts by blocking the ROS/Akt/mTOR signaling pathway / L. Huang et al. *Cell biology international*. 2022. Vol. 46, No. 5. P. 829–839.
95. Graham B. S., Lichtenstein M. J., Hinson J. M., Theil G. B. Nonexertional heatstroke. Physiologic management and cooling in 14 patients. *Archives of internal medicine*. 1986. Vol. 146, No. 1. P. 87–90.
96. Graham G. G., Scott K. F. Mechanism of action of paracetamol. *American journal of therapeutics*. 2005. Vol. 12, No. 1. P. 46–55.
97. Guo F., Wu Y., Liu J. Curcumin nanoparticles in heat stroke management. *Journal of nanobiotechnology*. 2024. Vol. 22, No. 1. P. 1–27.
98. Hadad E., Cohen-Sivan Y., Heled Y., Epstein Y. Clinical review: Treatment of heat stroke: should dantrolene be considered? *Critical care (London, England)*. 2005. Vol. 9, No. 1. P. 86–91.
99. Hadwan M. H. New method for assessment of serum catalase activity. *Indian journal of science and technology*. 2016. Vol. 9, No. 4. P. 1–5.
100. Hart P. H., Cooper R. L., Finlay-Jones J. J. IL-4 suppresses IL-1 beta, TNF-alpha and PGE2 production by human peritoneal macrophages. *Immunology*. 1991. Vol. 72, No. 3. P. 344–349.
101. Havenith G. Clothing and thermoregulation. *Current problems in dermatology*. 2003. Vol. 31. P. 35–49.
102. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities / C. Hu et al. *MedComm*. 2022. Vol. 3, No. 3. P. 1–39.

103. Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases / G. P. Kenny et al. *Canadian Medical Association journal*. 2010. Vol. 182, No. 10. P. 1053–1060.
104. Heat stress induces oxidative stress and activates the KEAP1-NFE2L2-ARE pathway in reproduction-related cells / H. Bai et al. *Animal science journal*. 2025. Vol. 96, No. 1.
105. Heat stress-induced neuroinflammation and aberration in monoamine levels in hypothalamus are associated with temperature dysregulation / N. R. Chauhan et al. *Neuroscience*. 2017. Vol. 358. P. 79–92.
106. Heat Stroke as a cause of liver failure and evaluation of liver transplant / P. N. Martins et al. *Experimental and clinical transplantation*. 2022. Vol. 20, No. 6. P. 621–626.
107. Heat stroke-induced central nervous system injury: Mechanisms and therapeutic perspectives / W. Yang et al. *Journal of thermal biology*. 2025. Vol. 132.
108. Heat stroke: Pathogenesis, diagnosis, and current treatment / Z. Zhang et al. *Ageing research reviews*. 2024. Vol. 100, No.10.
109. Heat-related illness in emergency and critical care: recommendations for recognition and management with medico-legal considerations / G. Savioli et al. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 10. P. 1–16.
110. Hifumi T., Kondo Y., Shimizu K., Miyake Y. Heat stroke. *Journal of intensive care*. 2018. Vol. 6, No. 30. P. 1–8.
111. Hinson J. A., Roberts D. W., James L. P. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handbook of experimental pharmacology*. 2010. Vol. 196. P. 369–405.
112. Hoek A. E., Dollee N., Prins G., Alisma J. Heat illness. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2023. Vol. 167.
113. Horowitz M., Robinson S. D. Heat shock proteins and the heat shock response during hyperthermia and its modulation by altered physiological conditions. *Progress in brain research*. 2007. Vol. 162, P. 433–446.

114. Huang Y., Cai H., Han Y., Yang P. Mechanisms of Heat Stress on Neuroendocrine and Organ Damage and Nutritional Measures of Prevention and Treatment in Poultry. *Biology*. 2024. Vol. 13, No. 11.
115. Hyperthermia and cardiovascular strain during an extreme heat exposure in young versus older adults / G. P. Kenny et al. *Temperature (Austin, Tex.)*. 2016. Vol. 4, No. 1. P. 79–88.
116. Iba T., Connors J. M., Levi M., Levy J. H. Heatstroke-induced coagulopathy: biomarkers, mechanistic insights, and patient management. *EClinicalMedicine*. 2022. Vol. 44. P. 1-9.
117. Iba T., Helms J., Levi M., Levy J. H. Inflammation, coagulation, and cellular injury in heat-induced shock. *Inflammation research*. 2023. Vol. 72, No. 3. P. 463–473.
118. IL-4 down-regulates IL-1 and TNF gene expression in human monocytes / R. Essner et al. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 1989. Vol. 142, No. 11. P. 3857–3861.
119. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist / R. Corcóstegui et al. *Drugs in R&D*. 2006. Vol. 7, No. 4. P. 219–231.
120. Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke / A. Bouchama et al. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 2005. Vol. 98, No. 2. P. 697–705.
121. Interleukin 4 inhibits the production of some acute-phase proteins by human hepatocytes in primary culture / P. Loyer et al. *FEBS letters*. 1993. Vol. 336, No. 2. P. 215–220.
122. Józwiak-Bebenista M., Nowak J. Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2014. Vol. 71, No. 1. P. 11–23.
123. Kenny G. P., Wilson T. E., Flouris A. D., Fujii N. Heat exhaustion. *Handbook of clinical neurology*. 2018. Vol. 157. P. 505–529.

124. Khan A., Mubeen M. Heat stroke in the era of global warming: a call for urgent action. *Annals of global health*. 2025. Vol. 91, No. 1.
125. Kidney damage from nonsteroidal antiinflammatory drugs — Myth or truth? Review of selected literature / S. Drożdżal et al. *Pharmacology research & perspectives*. 2021. Vol. 9, No. 4. P. 1–7.
126. Koko V., Djordjeviae J., Cvijiaie G., Davidoviaie V. Effect of acute heat stress on rat adrenal glands: a morphological and stereological study. *The journal of experimental biology*. 2004. Vol. 207, No. 24. P. 4225–4230.
127. Koner B.C., Banerjee B.D., Ray A. Effects of stress on gamma glutamyl transpeptidase (GGT) activity in lymphoid system of rats: modulation by drugs. *Indian journal of experimental biology*. 1997. Vol. 35, No. 3. P. 222–224.
128. Konopelski P., Ufnal M. Electrocardiography in rats: a comparison to human. *Physiological research*. 2016. Vol. 65, No. 5. P. 717–725.
129. Koval A., Shtrygol' S. 1-(5-Aetyl-3-methyl-6-phenyl-5h-[1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazin-7-yl)-ethanone: dose-dependence of analgesic effect, lack of opioidergic mechanism of action, effect on behavioral reactions and acute toxicity. *Acta Medica Leopoliensia*. 2023. Vol. 29, No. 3-4. P. 192-203.
130. Krishna S., Kim R., Pochtar E., Papaioannou, H. Heat-related illness and sun safety strategies for pediatric populations. *Current opinion in pediatrics*. 2024. Vol. 36, No. 6. P. 702–709.
131. Krohn A. R., Sikka R., Olson D. E. Heat illness in football: current concepts. *Current sports medicine reports*. 2015. Vol. 14, No. 6. P. 463–471.
132. Kumar V., Roy S., Behera B. K., Das B. K. Heat shock proteins (HSPs) in cellular homeostasis: a promising tool for health management in crustacean aquaculture. *Life (Basel, Switzerland)*. 2022. V. 12, No. 11. P. 1–29.
133. L-Arginine alleviates heat stress-induced intestinal epithelial barrier damage by promoting expression of tight junction proteins via the AMPK pathway / Z. Xia et al. *Molecular biology reports*. 2019. Vol. 46, No. 6. P. 6435–6451.

134. Laitano O., Clanton T. L., Leon L. R. Heat stroke: physiological challenges and breakthroughs. *Experimental physiology*. 2022. Vol. 107, No. 10. P. 1109–1110.
135. Leon L. R. Heat stroke and cytokines. *Progress in brain research*. 2007. Vol. 162. P. 481–524.
136. Leon L. R., Bouchama, A. Heat stroke. *Comprehensive physiology*. 2015. Vol. 5, No. 2. P. 611–647.
137. Lepper P. M., Dufour J. F. Elevated transaminases — what to do if everything was done? *Praxis*. 2009. Vol. 98, No. 6. P. 330–334.
138. Liu D., Zhong Z., Karin M. NF- $\kappa$ B: A double-edged sword controlling inflammation. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 6. P. 1–13.
139. Liu J. F., Chen P. C., Ling T. Y., Hou, C. H. Hyperthermia increases HSP production in human PDMCs by stimulating ROS formation, p38 MAPK and Akt signaling, and increasing HSF1 activity. *Stem cell research & therapy*. 2022. Vol. 13, No. 1. P. 236.
140. Marchand M., Gin K. The cardiovascular system in heat stroke. *CJC open*. 2021. Vol. 4, No. 2. P. 158–163.
141. Martinez G. S., Imai C., Masumo K. Local heat stroke prevention plans in Japan: characteristics and elements for public health adaptation to climate change. *International journal of environmental research and public health*. 2011. Vol. 8, No. 12. P. 4563–4581.
142. Martínez-Martínez L. M., Rosales-Sotomayor G., Jasso-Baltazar E. A. Acute liver failure: management update and prognosis. *Revista de gastroenterología de México*. 2024. Vol. 89, No. 3. P. 404–417.
143. Masser A. E., Ciccarelli M., Andréasson C. HSF1 on a leash — controlling the heat shock response by chaperone titration. *Experimental cell research*. 2020. Vol. 396, No. 1.
144. Mayer M. P., Bukau B. HSP70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cellular and molecular life sciences*. 2005. Vol. 62, No. 6. P. 670–684.

145. Medicines can affect thermoregulation and accentuate the risk of dehydration and heat-related illness during hot weather / K. Westaway et al. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2015. Vol. 40, No. 4. P. 363–367.
146. Miller K. C. Rethinking the cause of exercise-associated muscle cramping. *Current sports medicine reports*. 2015. Vol. 14. P. 353–354.
147. Mitochondrial functionality modifies human sperm acrosin activity, acrosome reaction capability and chromatin integrity / G. Zhang et al. *Human reproduction*. 2019. Vol. 34, No. 1. P. 3–11.
148. Montford J. R., Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017. Vol. 28, No. 11. P. 3155–3165.
149. Morgan M. M., Ataras K. Morphine restores and naloxone-precipitated withdrawal depresses wheel running in rats with hindpaw inflammation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2021. Vol. 209.
150. Morris N. B., Ravanelli N., Chaseling G. K. The effect of alcohol consumption on human physiological and perceptual responses to heat stress: a systematic scoping review. *Environmental health*. 2024. Vol. 23, No. 1. P. 1–13.
151. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2011. Vol. 301, No. 5. P. 1207–1228.
152. National athletic trainers' association position statement: fluid replacement for athletes / D. J. Casa et al. *Journal of athletic training*. 2000. Vol. 35, No. 2. P. 212–224.
153. NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis / M. Sandler et al. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, No. 1. P. 253–269.

154. Nose H., Kamijo Y. I., Masuki S. Interactions between body fluid homeostasis and thermoregulation in humans. *Handbook of clinical neurology*. 2018. Vol. 156. P. 417–429.
155. O'Connor F. G. Heat-related illnesses. *Annals of internal medicine*. 2025. Vol. 178, No. 7. P. 97–112.
156. Oliveira R. A., Sierra A. P. R., Benetti M., et al. Impact of hot environment on fluid and electrolyte imbalance, renal damage, hemolysis, and immune activation postmarathon / R. A. Oliveira et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. Vol. 9. P. 1–11.
157. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*. 2007. Vol. 87, No. 1. P. 315–424.
158. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease / A. S. Chidiac et al. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2023. Vol. 19, No. 5. P. 297–317.
159. Parkes B., Buzan J. R., Huber M. Heat stress in Africa under high intensity climate change. *International journal of biometeorology*. 2022. Vol. 66, No. 8. P. 1531–1545.
160. Pathophysiological mechanisms by which heat stress potentially induces kidney inflammation and chronic kidney disease in sugarcane workers / E. Hansson et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 6. P. 1–22.
161. Paul A., Alex R., Jacob J. R., Yadav B. Effects of heat stroke on surface ECG: a study on clinical outcomes. *Heart Asia*. 2019. Vol. 11, No. 2. P. 1-5.
162. Périard J. D., DeGroot D., Jay O. Exertional heat stroke in sport and the military: epidemiology and mitigation. *Experimental physiology*. 2022. Vol. 107, No. 10. P. 1111–1121.
163. Petroianu G. Hyperthermia and serotonin: the quest for a "better cyproheptadine". *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, No. 6. P. 33–65.

164. Pharmacological investigation of the nociceptive response and edema induced by venom of the scorpion *Tityus serrulatus* / E. B. Nascimento et al. *Toxicon*. 2005. Vol. 45, No. 5. P. 585–593.
165. Phillis J. W., Horrocks L. A., Farooqui A. A. Cyclooxygenases, lipoxygenases, and epoxygenases in CNS: their role and involvement in neurological disorders. *Brain research reviews*. 2006. Vol. 52, No. 2. P. 201–243.
166. Pretreatment with indomethacin results in increased heat stroke severity during recovery in a rodent model of heat stroke / G. N. Audet et al. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 2017. Vol. 123, No. 3. P. 544–557.
167. Propranolol / A. A. Al-Majed et al. *Profiles of drug substances, excipients and related methodology*. 2017. P. 287–338.
168. Protective effects of celecoxib on ischemia reperfusion-induced acute kidney injury: comparing between male and female rats / F. Kianian et al. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2019. Vol. 22, No. 1. P. 43–48.
169. Protective effects of taraxasterol against ethanol-induced liver injury by regulating CYP2E1/Nrf2/HO-1 and NF- $\kappa$ B signaling pathways in mice / L. Xu et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018. Vol. 2018.
170. Przybyła G. W., Szychowski K. A., Gmiński J. Paracetamol — an old drug with new mechanisms of action. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2021. Vol. 48, No. 1. P. 3–19.
171. Psychotropic drugs use and risk of heat-related hospitalisation / K. Martin-Latry et al. *European psychiatry*. 2007. Vol. 22, No. 6. P. 335–338.
172. Pulegone prevents hypertension through activation of muscarinic receptors and cyclooxygenase pathway in L-NAME-induced hypertensive rats / M. A. Razzaq et al. *Cardiovascular therapeutics*. 2023. P. 1-17.
173. QT prolongation and malignant arrhythmia: how serious a problem? / C. K. Antoniou et al. *European cardiology*. 2017. Vol. 12, No. 2. P. 112–120.
174. Rainsford K. D., Whitehouse M. W. Paracetamol [acetaminophen]-induced gastrototoxicity: revealed by induced hyperacidity in combination with acute or

- chronic inflammation. *Inflammopharmacology*. 2006. Vol. 14, No. 3–4. P. 150–154.
175. Ranasinghe C., Trivedi S., Wijesundara D. K., Jackson, R. J. IL-4 and IL-13 receptors: roles in immunity and powerful vaccine adjuvants. *Cytokine and growth factor reviews*. 2014. Vol. 25, No. 4. P. 437–442.
176. Rat model of acute heatstroke mortality / R. W. Hubbard et al. *Journal of Applied Physiology*. 1977. Vol. 42, No. 6. P. 809–816.
177. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis / L. J. Su et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019. P. 1–13.
178. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review / I. B. Slimen et al. *International journal of hyperthermia*. 2014. Vol. 30, No. 7. P. 513–523.
179. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase and glutathione antioxidant system in patients with liver cirrhosis of various etiology. / M. M. Pomacu et al. *Current health sciences journal*. 2022. Vol. 48, No. 4. P. 436–445.
180. Research progress on the pathogenic mechanisms and treatment strategies of heat stroke / H. Ma et al. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2024. Vol. 36, No. 5. P. 546–551.
181. Resveratrol inhibits ferroptosis in the lung tissues of heat stroke-induced rats via the Nrf2 pathway / L. Du et al. *BMC pharmacology and toxicology*. 2024. Vol. 25, No. 1. P. 1–15.
182. Ricciotti E., FitzGerald G. A. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011. Vol. 31, No. 5. P. 986–1000.
183. Risk factors associated with heat-related illness among sugarcane farmers in Thailand / K. Kiatkitroj et al. *Industrial health*. 2022. Vol. 60, No. 5. P. 447–458.

184. Robust coagulation activation and coagulopathy in mice with experimental acetaminophen-induced liver failure / D. J. Groeneveld et al. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2023. Vol. 21, No. 9. P. 2430–2440.
185. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension rats / J. Robaczewska et al. *Journal of physiology and pharmacology*. 2016. Vol. 67, No. 3. P. 331–337.
186. Running in the heat similarly reduces lipid oxidation and peak oxygen consumption in trained runners and inactive individuals / L. Mougin et al. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 2025. Vol. 138, No. 2. P. 508–517.
187. Santra G. Heat stress nephropathy: an emerging epidemic of global warming. *Journal of the association of physicians of India*. 2024. Vol. 72, No. 10.
188. Sawka M. N., Leon L. R., Montain S. J., Sonna L. A. Integrated physiological mechanisms of exercise performance, adaptation, and maladaptation to heat stress. *Comprehensive physiology*. 2011. Vol. 1, No. 4. P. 1883–1928.
189. Selkirk G. A., McLellan T. M. Physical work limits for Toronto firefighters in warm environments. *Journal of occupational and environmental hygiene*. 2004. Vol. 1, No. 4. P. 199–212.
190. Serum electrolyte concentrations and risk of atrial fibrillation: an observational and mendelian randomization study / Y. Wu et al. *BMC genomics*. 2024. Vol. 25, No. 1. P. 1–12.
191. Sex- and gender-based pharmacological response to drugs / F. Mauvais-Jarvis et al. *Pharmacological reviews*. 2021. Vol. 73, No. 2. P. 730–762.
192. Sex-dependent responses to exertional heat stroke in mice / C. K. Garcia et al. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 2022. Vol. 125, No. 3. P. 841–849.
193. Sharma H. S. Methods to produce hyperthermia-induced brain dysfunction. *Progress in brain research*. 2007. Vol. 162. P. 173–199.

194. Shibasaki M., Crandall C. G. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. 2010. Vol. 2, No. 2. P. 685–696.
195. Shin S. Safety of celecoxib versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older patients with arthritis. *Journal of pain research*. 2018. Vol. 11. P. 3211–3219.
196. Simon L. S. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *The American journal of medicine*. 1999. Vol. 106, No. 5B. P. 37–42.
197. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019. Vol. 24, No. 8.
198. Sivakumar S., Sivakumar G., Sundramoorthy A. K. Effects of glucosamine in the temporomandibular joint osteoarthritis: a review. *Current rheumatology reviews*. Vol. 20, No. 4. P. 373–378.
199. Society of critical care medicine guidelines for the treatment of heat stroke / J. F. Barletta et al. *Critical care medicine*. 2025. Vol. 53, No. 2. P. 490–500.
200. Song X. D., Chen A. H., Luo B. D., Zou F. Pretreatment with aspirin for protection against heat stroke in rats. *Academic journal of the first medical college of PLA*. 2004. Vol. 24, No. 6. P. 631–635.
201. Sorensen C., Hess J. Treatment and prevention of heat-related illness. *New England journal of medicine*. 2022. Vol. 387, No. 15. P. 1404–1413.
202. Speakman J. R. Obesity and thermoregulation. *Handbook of clinical neurology*. 2018. Vol. 156. P. 431–443.
203. Stiller C. O., Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *Journal of internal medicine*. 2022. Vol. 292, No. 4. P. 557–574.
204. Stillman J.H. Heat waves, the new normal: summertime temperature extremes will impact animals, ecosystems, and human communities. *Physiology (Bethesda, Md.)*. 2019. Vol. 34, No. 2. P. 86–100.

205. Szabo S., Yoshida M., Filakovszky J., Juhasz G. "Stress" is 80 years old: from Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. *Current pharmaceutical design*. 2017. Vol. 23, No. 27. P. 4029–4041.
206. Taggart S. M., Girard O., Landers G. J., Wallman K. E. Heat exposure as a cause of injury and illness in mine industry workers. *Annals of work exposures and health*. 2024. Vol. 68, No. 3. P. 325–331.
207. Tan C. L., Knight Z. A. Regulation of body temperature by the nervous system. *Neuron*. 2018. Vol. 98, No. 1. P. 31–48.
208. Taylor N., Stacey M. J., Smith M., Woods D. Exertional heat illness in the military: a voice from the past with lessons for the present. *BMJ military health*. 2020. Vol. 166, No. 5. P. 285–286.
209. Teerawattananon C., Tantayakom P., Suwanawiboon B., Katchamart W. Risk of perioperative bleeding related to highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017. No. 46, Vol. 4. P. 520–528.
210. The "golden hour" for heatstroke treatment / Y. Heled et al. *Military medicine*. 2004. Vol. 169, No. 3. P. 184–186.
211. The 2024 report of the Lancet Countdown on health and climate change: facing record-breaking threats from delayed action / M. Romanello et al. *Lancet (London, England)*. 2024. Vol. 404. P. 1847–1896.
212. The effect of cell therapy on the intensity of lipid peroxidation processes in the liver, kidneys and lungs of rats of different ages under conditions of experimental cranio-skeletal trauma / N. V. Izhytska et al. *Wiadomości lekarskie*. 2024. Vol. 77, No. 11. P. 2127–2134.
213. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the body temperature and cyclooxygenase pathway of the arachidonic acid cascade on the model of acute general cooling (air hypothermia) in rats / S. Yu. Shtrygol', O. Tovchiga, O. Kudina et al. *Česká a Slovenské farmacie*. 2022. Vol. 71. P. 214–223.

214. The effects of heat exposure on tropical farm workers in Malaysia: six-month physiological health monitoring / V. How et al. *International journal of environmental health research*. 2023. Vol. 33, No. 4. P. 413–429.
215. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the course of stress reaction, the functional state of kidneys, liver, and heart on the model of acute general cooling / S. Yu. Shtrygol', O. Koiro, O. Kudina et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. Vol. 2, No. 36. P. 46–55.
216. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings / G. G. Graham et al. *Inflammopharmacology*. 2013. Vol. 21, No. 3. P. 201–232.
217. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced liver injury / F. Wang et al. *Critical care (London, England)*. 2022. Vol. 26, No. 1. P. 1–10.
218. The role of celecoxib as a potential inhibitor in the treatment of inflammatory diseases - a review / J. V. Cruz et al. *Current medicinal chemistry*. 2022. Vol. 29, No. 17. P. 3028–3049.
219. The  $\alpha$ 1-adrenergic receptor antagonist, doxazosin, reduces alcohol drinking in alcohol-preferring (P) rats / M. L. O'Neil et al. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2013. Vol. 37, No. 2. P. 202–212.
220. Therapeutic treatment with L-arginine rescues mice from heat stroke-induced death: physiological and molecular mechanisms / S. Chatterjee et al. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2005. Vol. 24, No. 4. P. 341–347.
221. Thermoregulation and heat stroke prevention in older adults: advances in emerging technologies and interventions / S. Núñez-Rodríguez et al. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2025. Vol. 25, No. 22. P. 1–17.
222. Torbat Esfahani M., Awolusi I., Hatipkarasulu Y. Heat stress prevention in construction: a systematic review and meta-analysis of risk factors and control strategies. *International journal of environmental research and public health*. 2024. Vol. 21, No. 12.

223. Trefts E., Gannon M., Wasserman D.H. The liver. *Current biology*. 2017. Vol. 27, No. 21. P. 1147–1151.
224. Understanding the liver under heat stress with statistical learning: an integrated metabolomics and transcriptomics computational approach / A. H. Hubbard et al. *BMC Genomics*. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 1-16.
225. van den Bemt B. J., Benraad H. B., Rasker J. J. Cardiovascular and gastrointestinal risks associated with selective and non-selective NSAIDs. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2007. Vol. 151, No. 19. P. 1062–1067.
226. 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.
227. Voronova I. 5-HT Receptors and temperature homeostasis. *Biomolecules*. 2021. V. 11, No. 12.
228. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *Journal of intensive care*. 2014. Vol. 2, No. 1. P. 1–8.
229. Walter E., Gibson O. R. The efficacy of steroids in reducing morbidity and mortality from extreme hyperthermia and heatstroke — A systematic review. *Pharmacology research & perspectives*. 2020. Vol. 8, No. 4. P. 1–12.
230. Welc S. S., Clanton T. L., Dineen S. M., Leon L. R. Heat stroke activates a stress-induced cytokine response in skeletal muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 2013. Vol. 115, No. 8. P. 1126–1137.
231. Wexler R. K. Evaluation and treatment of heat-related illnesses. *American family physician*. 2002. Vol. 65, No. 11. P. 2307–2314.
232. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *The American journal of medicine*. 1999. Vol. 106, No. 5B. P. 13–24.

233. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Heat Illness: 2024 Update / K. P. Eifling et al. *Wilderness & environmental medicine*. 2024. Vol. 35, No. 1. P. 112–127.
234. Will J. S., Snyder C. J., Westerfield K. L. N-Acetylcysteine (NAC) for the prevention of liver failure in heat injury-mediated ischemic hepatitis. *Military medicine*. 2019. Vol. 184, No. 9-10. P. 565–567.
235. World Health Organization. Regional Office for Europe. Ukraine: 2025 Summer Risk Assessment. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2025. WHO/EURO:2025-12414-52188-80171.
236. World Meteorological Organization. Atlas of Mortality and Economic Losses from Weather, Climate and Water Extremes (1970–2019). Geneva: WMO, 2021. Report No. 1267.
237. Ye N., Yu T., Guo H., Li J. Intestinal injury in heat stroke. *The Journal of emergency medicine*. 2019. Vol. 57, No. 6. P. 791–797.
238. Yeo T. P. Heat stroke: a comprehensive review. *AACN clinical issues*. 2004. Vol. 15, No. 2. P. 280–293.
239. Zhang D., Zhu J., Wang Z., Liu Z. Pathogenesis and therapeutic strategy of heat stroke-induced acute kidney injury. *International immunopharmacology*. 2025. Vol. 160.
240. Zhang J., Chen R., Yu Z., Xue L. Superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activity assay protocols for caenorhabditis elegans. *Bio-Protocol*. 2017. Vol. 7, No. 16. P. 1–13.

**ДОДАТКИ**

## Додаток А

## Список публікацій здобувача

1. Chuykova P., Shtrygol' S., Taran A., Yudkevych T., Lebedinets I., Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 2, No. 48. P. 4–11. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.301620 (Особистий внесок — аналіз літературних джерел за темою дослідження, виконання більшої частини експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, узагальнення результатів, написання тексту та підготовка рукопису статті до друку).
2. Chuykova P., Shtrygol' S. 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. V. 29, No. 3. P. 11–19. DOI: 10.26641/2307-0404.2024.3.313072 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).
3. Chuikova P.O., Shtrygol' S.Yu., Lebedinets I.O., Lytkin D.V. Effect of paracetamol and celecoxib on the state of hemocoagulation in the most acute period of heat injury in rats. *Medicni perspektivi*. 2025. V. 30, No. 1. P. 22–28. DOI: 10.26641/2307-0404.2025.1.325234 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).
4. Штриголь С.Ю., Чуйкова П.О., Горбач Т.В., Лебединець І.О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан нирок, обмін натрію та калію та об'єм позаклітинної рідини в щурів за гострої теплової травми. *Одеський медичний журнал*. 2025. №3. С. 98–104. DOI: 10.32782/2226-2008-2025-3-16 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).

Продовж. дод. А

5. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів та циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т.19, № 1. С. 68–81. DOI: 10.33250/19.01.068 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку; Штриголь С. Ю. — концептуалізація, організація та методичне забезпечення експериментів, наукове редагування статті).
6. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Електрокардіографічна оцінка впливу парацетамолу та целекоксибу на стан серця за гострої теплової травми в щурів. *Вісник фармації*. 2025. Т. 110, №2. С. 47–54. DOI: 10.24959/nphj.25.181 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку; Штриголь С. Ю. — концептуалізація, організація та методичне забезпечення експериментів, наукове редагування статті).
7. Чуйкова П. О., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В., Лебединець І. О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан печінки та прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів за гострої теплової травми. *Фармацевтичний часопис*. 2025. №2. С. 105–113. DOI: 10.11603/2312-0967.2025.2.15393 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку; Штриголь С. Ю. — концептуалізація, організація та методичне забезпечення експериментів, наукове редагування статті; Горбач Т. В. — участь у виконанні експериментальних досліджень та узагальнення даних; Лебединець І. О. — участь у виконанні експериментальних досліджень).

Продовж. дод. А

8. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю., Горбач Т.В. Вплив целекоксибу та парацетамолу на маркери перебігу стрес-реакції за гострої теплової травми в щурів: тріада Сельє, білок теплового шоку, інтерлейкіни. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т.19, № 4. С. 362–376. DOI: 10.33250/19.04.362 (Особистий внесок — експериментальні дослідження, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку; Штриголь С. Ю. — концептуалізація, організація та методичне забезпечення експериментів, наукове редагування статті; Горбач Т. В. — участь у виконанні експериментальних досліджень та узагальнення даних).
9. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Характеристика моделі гострої теплової травми в щурів. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали V науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю*, м. Харків, 18 травня 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 319.
10. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Експериментальне обґрунтування застосування інгібіторів каскаду арахідонової кислоти як термопротекторних засобів. *Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності: матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*, 9–10 листопада 2023 року. В.: ВНМУ, 2023. С. 156.
11. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Парацетамол та целекоксиб — перспективні термопротектори. *Експериментальна та клінічна фармакологія: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету*, 23–24 жовтня 2024 року. м. Харків, 23–24 жовтня 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 103.

12. Chuykova P.O., Shtrygol S.Yu. Comparative efficacy of celecoxib and paracetamol as thermoprotective agents in an acute heat injury model. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025: abstracts of the international scientific-practical conference, April 10, 2025.* — Kaunas, Lithuania. — Kaunas, 2025. — P. 83.
13. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Пошук та експериментальне вивчення системних термопротекторів при гострій тепловій травмі. *Медицина сьогодні і майбутнього: тенденції, виклики та перспективи розвитку системи охорони здоров'я: міжнародний науково-практичний форум, 05 грудня 2025 року, м. Одеса. Львів — Торунь: Liha-Press, 2025.* С. 207.

### Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю *«Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»* (Харків, 18 травня 2023 р., форма участі — публікація тез);

2. XII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю *«Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності»* (Вінниця, 9–10 листопада 2023 р., форма участі — публікація тез, усна доповідь);

3. Міжнародній науково-практичній конференції *«Експериментальна та клінічна фармакологія»*, присвяченій 100-річчю кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (Харків, 23–24 жовтня 2024 р., форма участі — публікація тез);

4. Міжнародній науково-практичній конференції *«Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025»* (Kaunas, Lithuania, April 10, 2025, форма участі — публікація тез);

5. Міжнародному науково-практичному форумі *«Медицина сьогодення і майбутнього: тенденції, виклики та перспективи розвитку системи охорони здоров'я»* (Одеса, 05 грудня 2025 р., форма участі — публікація тез, усна доповідь).



## ПРОГРАМА 10.11



14:00 - 14:20	<b>ДОРОШКЕВИЧ І.О., ЖАМБА А.О., СТОПІНЧУК О.В., КЛЕКОТ О.О.</b> Ретиноїди в клінічній практиці: за та проти
14:20 - 14:40	<b>ЩЕРБЕНЮК Н.В.</b> Особливості сучасних антигістамінних лікарських засобів
14:40 - 15:00	<b>ЛИСЕНКО Д.А.</b> Особливості використання таргетної терапії у хворих похилого віку
15:00 - 15:20	<b>БІЛАЙ І.М., БІЛАЙ С.І.</b> Клініко-фармакологічні аспекти кверцетину у хворих на уратний нефролітаз, асоційований з метаболічним синдромом
<b>АСПІРАНТИ ТА МОЛОДІ ВЧЕНІ</b>	
15:20 - 15:40	<b>КОХАН Б.І.</b> Боротьба з антибіотикорезистентністю в умовах районної лікарні
15:40 - 16:00	<b>ЧУЙКОВА П.О., ШТРИГОЛЬ С.Ю.</b> Експериментальне обґрунтування застосування інгібіторів каскаду арахідонової кислоти як термопротекторних засобів
16:00 - 16:20	<b>КРАЙДАШЕНКО О.О.</b> Корекція дисбалансу систем протеази-антипротеази при ішемічній хворобі серця, коморбідній з хронічним обструктивним захворюванням легень
16:20 - 16:40	<b>КОЗАК Д.О.</b> Фармаконагляд в педіатричній практиці
16:40 - 17:00	<b>ГОРБАН Б.В., ЗУБ Л.О.</b> Віддалені наслідки медикаментозного лікування коронавірусної хвороби у хворих на хронічну хворобу нирок
17:00 - 17:20	<b>СЕМЕНЕНКО С.І., СЕМЕНЕНКО О.М.</b> Перспективи створення назальної лікарської форми на основі адемоу
17:20 - 17:40	<b>ЮХИМЧУК А. В.</b> Вплив глюкозаміну на стан системи згортання крові у самців та самок щурів за гострої холодової травми
17:40 - 17:50	<b>КАРІМУЛІН Р. Ф., СЕМЕНЕНКО А. І.</b> Вплив різних комбінацій церебропротекторів на перебіг когнітивного дефіциту у пацієнтів з інсультом середнього та важкого ступеня
17:50 - 18:00	<b>ЗАКЛЮЧНЕ СЛОВО</b>

Продовж. дод. Б

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

МІЖНАРОДНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



ПРОГРАМА МІЖНАРОДНОГО  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ФОРУМУ

**«МЕДИЦИНА СЬОГОДЕННЯ І МАЙБУТНЬОГО:  
ТЕНДЕНЦІЇ, ВИКЛИКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ  
СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я»**

*05 грудня 2025 року*

*м. Київ, Україна.*

**ФІЗІОПАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ЕНДОКРИННУ СИСТЕМУ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ.**

*Молодан Ю. О., здобувачка третього освітньо-наукового рівня кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, м. Одеса, Україна.*

**НОВІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЗАПАЛЕННЯ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБІРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЙ КВЕРЦЕТИНУ, ПРОПОКСАЗЕПАМУ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ.**

*Чуйкова П. О., здобувачка третього освітньо-наукового рівня кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна;*

*Штриголь С. Ю., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.*

**ПОШУК ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ СИСТЕМНИХ ТЕРМОПРОТЕКТОРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ТЕПЛОВІЙ ТРАВМІ.**

Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи  
Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна  
А. В. ПАНТЕЛЕЙМОНОВ

«20» січня 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Термопротекторні властивості целекоксибу та парацетамолу за гострої теплової травми
  2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірант П. О. Чуйкова, професор С. Ю. Штриголь
  3. **Джерела інформації:**
    1. Chuykova P., Shtrygol' S., Taran A., Yudkevych T., Lebedinets I., Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. 2 (48), 4–11. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.301620>
    2. Chuykova P., Shtrygol' S. Effect of celecoxib and paracetamol on the functional state of the central nervous system, pain sensitivity, and physical endurance of rats with acute heat injury. Медичні перспективи. 2024. Т. 29, №3, 11-19. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.3.313072>
  4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна з січня 2025 р.
  5. **Результат впровадження:** Розширено уявлення про фармакологічні властивості целекоксибу та парацетамолу, що на відміну від багатьох інших інгібіторів каскаду арахідонової кислоти ефективно запобігають гіпертермії за гострої теплової травми. Отримана інформація свідчить про наявність термопротекторних властивостей у двох зазначених лікарських засобів та про переваги целекоксибу порівняно з парацетамолом, що виявляються позитивним впливом на функціональний стан центральної нервової системи та фізичну витривалість у відновному періоді гострої теплової травми.
  6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, протокол № 6 від 17 січня 2025 р.

#### Відповідальний за впровадження:

Професор закладу вищої освіти  
кафедри хірургічних хвороб медичного факультету  
Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна, доктор медичних наук, професор

Д. В. ОКЛЕЙ

## Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Полтавського  
державного медичного університетуДоктор медичних наук, професор  
Валентин ДВОРНИК

2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Термопротекторні властивості целекоксибу та парацетамолу за гострої теплової травми.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірант П. О. Чуйкова, професор С. Ю. Штриголь.
3. **Джерела інформації:**
  1. Chuykova P., Shtrygol' S., Taran A., Yudkevych T., Lebedynets I., Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. 2 (48), 4–11. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.301620>
  2. Chuykova P., Shtrygol' S. Effect of celecoxib and paracetamol on the functional state of the central nervous system, pain sensitivity, and physical endurance of rats with acute heat injury. Медичні перспективи. 2024. Т. 29, №3, 11–19. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.3.313072>
  3. Chuykova P, Shtrygol' S, Lebedynets I, Lytkin D. Effect of paracetamol and celecoxib on the state of hemocoagulation in the most acute period of heat injury in rats. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, №1, 22–28. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325234>
4. **Де впроваджено:** Полтавський державний медичний університет, кафедра фармакології.
5. **Форма впровадження:** у науково-педагогічний процес кафедри.
6. **Результат впровадження:** Розширено знання про фармакологічні властивості целекоксибу та парацетамолу, що на відміну від багатьох інших інгібіторів циклооксигенази ефективно запобігають гіпертермії за гострої теплової травми (екстремально висока температура довшілля). Підтверджено наявність термопротекторних властивостей у зазначених лікарських засобів та переваги целекоксибу порівняно з парацетамолом, а саме позитивний вплив на функціональний стан центральної нервової системи та фізичну витривалість у відновному періоді гострої теплової травми, поліпшення гемореологічних властивостей. Наведена інформація сприяє поліпшенню підготовки здобувачів вищої освіти з фармакології та підвищенню якості профілактики та лікування гострої теплової травми.

## Продовж. дод. В

7. Строки впровадження: 2024-2025 навчальний рік.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, протокол №17 від «24» квітня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології

Полтавського державного медичного університету

доктор медичних наук, професор



Р. В. Луценко

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
Дніпровського державного медичного  
університету у науково-педагогічній роботі  
доцент \_\_\_\_\_ С. В. Захаров  
\_\_\_\_\_ 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Механізми термопротекторних властивостей целекоксибу та парацетамолу за умов гострої теплової травми.
- 2. Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірантка П. О. Чуйкова, професор С. Ю. Штриголь.
- 3. Джерела інформації:**
  - 1) Chuykova P., Shtrygol S., Taran A., Yudkevych T., Lebedinets I., Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotective remedies. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. 2 (48), 4–11. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.301620>
  - 2) Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів та циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2025. Т.19, № 1. С. 68–81.
- 4. Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації медичного факультету ДДМУ з весняного семестру 2024/2025 навчального року.
- 5. Результат впровадження:** Розширено уявлення про фармакологічні властивості целекоксибу та парацетамолу, механізми дії цих препаратів за гострої теплової травми. Отримана інформація висвітлює термопротекторну активність цих лікарських засобів, що відрізняє їх від інших інгібіторів ЦОГ, та використовується у навчальному процесі для формування глибокого розуміння фармакодинаміки нестероїдних протизапальних засобів і анальгетиків.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.  
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації медичного факультету Дніпровського державного медичного університету (протокол № 14 від «25» квітня 2025 р.)

**Відповідальний за впровадження:**

професор закладу вищої освіти  
кафедри фармакології, загальної  
та клінічної фармації Дніпровського  
державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

Володимир ЖИЛЮК

Підпис *В. Жилюка*  
**ЗАСВІДЧУЮ**  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
«28» 04 2025 р.

Продовж. дод. В



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Термопротекторні властивості целекоксибу та парацетамолу за гострої теплової травми.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірантка П. О. Чуйкова, професор С. Ю. Штриголь.

3. **Джерела інформації:**

1. Chuykova P., Shtrygol S., Taran A., Yudkevych T., Lebedinets I., Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotective remedies. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. №2 (48), С. 4–11. *Scopus Q3*

2. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів та циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т.19, № 1. С. 68–81. *Фахове видання*

3. Штриголь С.Ю., Чуйкова П.О., Горбач Т.В., Лебединець І.О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан нирок, обмін натрію та калію та об'єм позаклітинної рідини в щурів за гострої теплової травми. *Одеський медичний журнал*. 2025. №3. С. 98-104. *Scopus Q4*

4. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Електрокардіографічна оцінка впливу парацетамолу та целекоксибу на стан серця за гострої теплової травми в щурів. *Вісник фармації*. 2025. Т. 110, №2. С. 47-54. *Фахове видання*

5. Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю., Горбач Т.В., Лебединець І.О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан печінки та прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів за гострої теплової травми. *Фармацевтичний часопис*. 2025. №2. С. 105–113. *Фахове видання*

4. **Впроваджено:** В навчальний і науковий процес кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії з «25» грудня 2025 р.

5. **Результат впровадження:** розширено уявлення про термо- та органопротекторні властивості целекоксибу та парацетамолу, механізми дії цих препаратів за гострої теплової травми, що відрізняє їх від інших інгібіторів ЦОГ, та

## Продовж. дод. В

використовується у навчальному процесі для формування глибшого розуміння фармакодинаміки нестероїдних протизапальних засобів і анальгетиків у здобувачів освіти.

**6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету

Протокол № 7 від «25» грудня 2025 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри загальної і клінічної  
фармакології та фармакогнозії,  
доктор медичних наук, професор



Я. В. Рожковський

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
Буковинського державного медичного  
університету з науково-педагогічної  
роботи

доцент  В. М. Удоровський  
„ 05 ” 02 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Термопротекторні властивості целекоксибу та парацетамолу за гострої теплової травми.
2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірантка П. О. Чуйкова, науковий керівник професор С. Ю. Штриголь.
3. Джерела інформації:
  - 1) Chuykova P., Shtrygol S., Taran A., Yudkevych T., Lebedinets I., Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotective remedies. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 2 (48). 4–11. **Scopus Q3**
  - 2) Chuykova P., Shtrygol' S. 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. *Medicini perspektivi*. 2024. V. 29, No. 3. P. 11-19. **Scopus Q4**
  - 3) Chuikova P.O., Shtrygol' S.Yu., Lebedinets I.O., Lytkin D.V. Effect of paracetamol and celecoxib in the state of hemocoagulation in the most acute period of heat injury in rats. *Medicini perspektivi*. **Scopus Q4**
  - 4) Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів та циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т.19, № 1. С. 68–81.
  - 5) Чуйкова П.О., Штриголь С.Ю. Електрокардіографічна оцінка впливу парацетамолу та целекоксибу на стан серця за гострої теплової травми в щурів. *Вісник фармації*. 2025. Т. 110, №2. С. 47-54.
  - 6) Штриголь С.Ю., Чуйкова П.О., Горбач Т.В., Лебединець І.О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан нирок, обмін натрію та калію та об'єм позаклітинної рідини в щурів за гострої теплової травми. *Одеський медичний журнал*. 2025. №3. С. 98-104. **Scopus Q4**
  - 7) Чуйкова П. О., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В., Лебединець І. О. Вплив парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан печінки та прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів за гострої теплової травми. *Фармацевтичний часопис*. 2025. №2. С. 105–113.
4. Де і коли впроваджено: у науково-педагогічний процес кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету з осіннього семестру 2025/2026 навчального року.
5. Результат впровадження: Розширено знання про термо- та органопротекторні властивості целекоксибу та парацетамолу, особливості механізмів їхньої дії препаратів за гострої теплової травми. Наведена інформація пояснює термопротекторну активність цих лікарських засобів, що відрізняє їх від інших інгібіторів ЦОГ, та використовується у навчальному процесі для формування глибшого розуміння фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних засобів та анальгетиків-антипіретиків.
6. Зауваження та пропозиції: не вносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (протокол № 11 від «23» січня 2026 р.)

## Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



І. І. Заморський