

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Фармацевтичний факультет
Кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «АНАЛГЕТИЧНА ДІЯ СКОПОЛАМІНУ НА МОДЕЛІ
СОМАТИЧНОГО БОЛЮ ТА РОЛЬ ОПОЇДЕРГІЧНОЇ ЛАНКИ В ЇЇ
МЕХАНІЗМІ»**

Виконав: здобувач вищої освіти

групи Фм21(4.10д)-01

спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

освітньо-професійної програми «Фармація»

Дмитро КИРИЛОВ

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

Сергій ШТРИГОЛЬ

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, д.фарм.н.,
професор

Оксана МІЩЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційну роботу присвячено дослідженню впливу скополаміну гідроброміду, налоксону та їх комбінації на больову чутливість у мишей у тесті «Гаряча пластина». Встановлено виразний антиноцицептивний ефект скополаміну, помірну анальгетичну дію налоксону та значне посилення ефекту при їх поєднанні, що свідчить про взаємодію холінергічної та опіоїдергічної систем.

Ключові слова: скополамін, налоксон, больова чутливість, тест «Гаряча пластина», миші.

ANNOTATION

The qualification work is dedicated to the experimental study of the effects of scopolamine hydrobromide, naloxone, and their combination on pain sensitivity in mice using the hot plate test. Scopolamine showed a pronounced antinociceptive effect, while naloxone demonstrated moderate analgesic activity. Their combined administration significantly enhanced the effect, indicating an interaction between the cholinergic and opioid systems.

Keywords: scopolamine, naloxone, pain sensitivity, hot plate test, mice.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1	8
1.1. Поняття та класифікація болю, гіпер- та гіпоалгезія	8
1.2. Опіоїдєргічна система та її роль в антиноцицепції.....	9
1.3. Холінергічна система в регуляції больової чутливості.....	11
1.4. Фармакологічні підходи до знеболення: класичні та ад'ювантні анальгетики.....	14
1.5. Аналіз даних літератури щодо анальгетичної дії скополаміну.....	20
1.6. Суперечливий вплив налоксону на больову чутливість	21
РОЗДІЛ 2	24
2.1. Експериментальні тварини	24
2.2. Біоетичні аспекти експерименту	24
2.3. Характеристика лікарських засобів	25
2.3.1. Скополаміну гідробромід: фармакологічні властивості	25
2.3.2. Налоксону гідрохлорид: фармакологічні властивості	26
2.4. Обґрунтування вибору доз та шляхів введення препаратів	27
2.5. Методика відтворення соматичного болю (тест «Гаряча пластина») ...	27
2.6. Критерії оцінки ноцицептивної реакції.....	28
2.7. Методи статистичної обробки результатів.....	29
РОЗДІЛ 3	30
3.1. Вплив скополаміну на больову чутливість у мишей.....	30
3.2. Вплив налоксону на больову чутливість у мишей	32
3.3. Вплив комбінованого застосування скополаміну та налоксону на больову чутливість.....	33
РОЗДІЛ 4	37
ВИСНОВКИ.....	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41
ДОДАТКИ	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АХ — ацетилхолін

НПЗП — нестероїдні протизапальні засоби

ПНС — периферична нервова система

ЦНС — центральна нервова система

ЦОГ — циклооксигеназа

МОР — μ -опіоїдні рецептори

ДОР — δ -опіоїдні рецептори

КОР — κ -опіоїдні рецептори

ВСТУП

Актуальність теми. Біль є однією з провідних клінічних проблем сучасної медицини та фармації і залишається найпоширенішою причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою. Незважаючи на широкий спектр наявних анальгетичних засобів, ефективне та безпечне лікування больових синдромів у багатьох випадках залишається ускладненим через побічні ефекти, розвиток толерантності, медикаментозної залежності та обмеження тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів і опіоїдних анальгетиків.

У зв'язку з цим актуальним напрямом експериментальної фармакології є пошук нових підходів до модуляції больової чутливості, зокрема шляхом вивчення ролі альтернативних нейромедіаторних систем. Особливу увагу привертають М-холіноблокатори центральної дії, анальгетичні властивості яких залишаються недостатньо вивченими та мають суперечливі літературні дані. Поряд із повідомленнями про виражений антиноцицептивний ефект скополаміну існують відомості про його відсутність або розвиток гіпералгезії.

Водночас інтерес становить налоксон – класичний антагоніст опіоїдних рецепторів, фармакологічна дія якого не обмежується лише блокадою опіоїдної анальгезії. Дані експериментальних досліджень свідчать про можливість його власного впливу на больову чутливість, що вказує на складний характер взаємодії опіоїдергічної системи з іншими нейромедіаторними механізмами.

Таким чином, дослідження антиноцицептивної дії скополаміну гідроброміду, налоксону гідрохлориду та їх комбінації на моделі соматичного болю є актуальним науковим завданням, що має важливе значення для розширення уявлень про механізми центральної регуляції болю та перспективи створення комбінованих фармакологічних підходів до лікування больових синдромів.

Мета дослідження. Оцінити вплив скополаміну гідроброміду, налоксону гідрохлориду та їх комбінації на больову чутливість у тесті «Гаряча пластина» у мишей та з'ясувати можливу взаємодію холінергічних і опіоїдергічних механізмів антиноцицепції.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети було визначено такі завдання:

- проаналізувати сучасні літературні дані щодо фізіологічних і нейрохімічних механізмів болю та ноцицепції;
- вивчити фармакологічні властивості скополаміну та налоксону;
- дослідити вплив скополаміну на больову чутливість у тесті «Гаряча пластина»;
- оцінити вплив налоксону на показники ноцицептивної реакції;
- дослідити антиноцицептивний ефект комбінованого застосування скополаміну та налоксону;
- провести порівняльний аналіз ефективності досліджуваних схем;
- здійснити статистичну обробку отриманих результатів та їх інтерпретацію.

Об'єкт дослідження. Процеси формування та модуляції больової чутливості у лабораторних тварин.

Предмет дослідження. Антиноцицептивна дія скополаміну гідроброміду, налоксону гідрохлориду та їх комбінації в умовах експериментальної моделі соматичного болю.

Методи дослідження. Поведінкові (тест «Гаряча пластина»), статистичні (непараметричний аналіз за критеріями Манна-Вітні та Вілкоксона).

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати розширюють уявлення про механізми регуляції больової чутливості за участю холінергічної та опіоїдергічної систем і можуть бути використані для обґрунтування комбінованих підходів до знеболення, зокрема із залученням центральних М-холіноблокаторів як ад'ювантних засобів. Дані дослідження

також мають значення для подальших експериментальних робіт у галузі фармакології болю та оптимізації схем анальгезії.

Наукова новизна. Отримані нові дані про вплив скополаміну, налоксону та їх комбінації на больову чутливість, що дозволяє розширити уявлення о взаємодії холінергічної та опіоїдергічної систем в регуляції болю.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи були представлені у статті у фаховому науковому виданні (Кирилов Д. К. та ін. M-cholinoblockers with central action and naloxone: antinociceptive properties and interaction in the hot plate test on mice // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2026. – Т. 20. – №. 1. – С. 13-21) та тезах доповіді (Кирилов Д. К., Гуторка М. О. Вплив скополаміну, налоксону та їх комбінації на больову чутливість у тесті «гаряча пластина» у мишей // *YOUTH PHARMACY SCIENCE: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 10–11 грудня 2025 р., м. Харків. Харків: НФаУ, 2025. С. 302).*

Структура та обсяг роботи. Робота складається зі вступу, 4 розділів, висновків, списку літературних джерел і додатків. Загальний обсяг становить 40 сторінок, включає 1 таблицю, 3 рисунки та 46 посилань на літературні джерела.

РОЗДІЛ 1

БІЛЬ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ

(огляд літератури)

1.1. Поняття та класифікація болю, гіпер- та гіпоалгезія

Згідно з визначенням Міжнародної організації вивчення болю, біль — це неприємне сенсорне та емоційне відчуття, пов'язане з фактичним або потенційним пошкодженням тканин або схоже на таке відчуття [1].

Поняття болю широке. Воно об'єднує три різні явища. По-перше — це система раннього попередження організму про небезпеку, яка дозволяє виявляти пошкоджувальні фактори та уникати їх. Такий біль виникає при контакті з гарячими, холодними або гострими об'єктами, має назву «ноцицептивний біль», характеризується високим порогом та активується інтенсивними подразниками.

Другий вид болю також є адаптивним і захисним. Підвищуючи чутливість органів чуття після неминучого пошкодження тканин, цей біль сприяє загоєнню травмованої частини тіла, створюючи умови, які перешкоджають фізичному контакту та рухам. Біль, викликаний активацією імунної системи внаслідок пошкодження тканин або інфекції, називають «запальним болем».

Третій вид болю не має захисної функції, є дезадаптивним та пов'язаний з неадекватною реакцією нервової системи — «патологічний біль», який не є симптомом якогось розладу, а виникає або в разі пошкодження нервової системи (нейропатичний біль), або за відсутності ураження та запалення (дисфункціональний біль), наприклад при синдромі подразненого кишківника та головному болі напруги [2].

Ноцицептивний біль — біль, що виникає внаслідок фактичного або потенційного пошкодження нервової тканини та зумовлений активацією ноцицепторів. Цей термін використовується для протиставлення нейропатичному болю, тобто використовується для опису болю, що виникає

при нормальному функціонуванні соматосенсорної нервової системи, на противагу аномальному функціонуванню, що спостерігається при невропатичному болю.

З терміном «біль» пов'язана низка термінів, що позначають явища, в основі яких полягає різне сприйняття болю — аналгезія, гіпоалгезія та гіпералгезія.

Аналгезія — відсутність болю у відповідь на подразнення, яке зазвичай було б болючим.

Гіпоалгезія — зменшення болю у відповідь на звичний больовий подразник.

Гіпералгезія — підвищений біль від подразника, який зазвичай викликає біль [1].

1.2. Опіоїдергічна система та її роль в антиноцицепції

Больове відчуття формується внаслідок активації периферичних ноцицепторів, що передають сигнал через нейрони заднього рогу спинного мозку до таламуса та кори головного мозку. Інтенсивність болю корелює з активністю нейронів у цих шляхах [3]. Водночас ноцицептивна реакція не є лише висхідним процесом — паралельно активуються потужні ендogenousні механізми, які функціонують у периферичних тканинах та в спинному мозку. Баланс між збуджувальними та інгібувальними сигналами визначає суб'єктивне сприйняття болю.

Опіоїдергічна система, що складається з власне опіоїдних рецепторів та їх ендogenousних лігандів, є однією з провідних систем регуляції больової чутливості [4].

Опіоїдні рецептори належать до сімейства пов'язаних з G-білком рецепторів. Виділяють три основні їх типи: μ -, δ - та κ -рецептори, або, згідно з класифікацією NC-IUPHAR, MOR, DOR та KOR відповідно [5]. Ці рецептори експресуються в центральних та периферичних нейронах, нейроендокринних клітинах та клітинах імунної системи.

Після зв'язування ліганду відбувається активація Gi/o-білків, що викликає пригнічення аденілатциклази та зниження рівня цАМФ, блокування виходу іонів Ca^{2+} , відкриття калієвих каналів, гіперполяризацію нейронів та зниження їхньої збудливості, а в підсумку — пригнічення передачі больового сигналу.

Ліганди опіоїдних рецепторів — речовини, що здатні зв'язуватися з опіоїдними рецепторами та модулювати їхню активність. Їх класифікують за фармакологічною активністю — характером взаємодії з рецепторами (повні агоністи, часткові агоністи, агоністи-антагоністи), а також за походженням (ендогенні та екзогенні, екзогенні в свою чергу поділяються на природні, напівсинтетичні та синтетичні).

Ендогенні ліганди були виявлені незабаром після відкриття опіоїдних рецепторів, вони походять з трьох прогормональних попередників. Так, проенкефалін розщеплюється з утворенням мет-енкефаліну та лей-енкефаліну, які зв'язуються з рецептором DOR. Динорфін А і В походять від продинорфіну і є агоністами рецептора KOR. Проопіомеланокортин є вихідною сполукою для β -ендорфіну, агоніста рецептора MOR, хоча він здатний виявляти агоністичну активність щодо всіх трьох класичних опіоїдних рецепторів. Два інші ендогенні пептиди, ендоморфін 1 і 2, діють як агоністи рецептора MOR, але їхній попередник поки не ідентифікований. Існує значна взаємодія між ендогенними агоністами та трьома класичними рецепторами.

До екзогенних лігандів природного походження належать алкалоїди маку снопідного (*Papaver somniferum* L.) кодеїн та морфін, до напівсинтетичних — діацетилморфін (героїн), бупренорфін, оксикодон; до синтетичних — фентаніл, метадон тощо. Усі вони є агоністами опіоїдних рецепторів.

Всі опіоїди, що використовуються в клінічній практиці сьогодні, принаймні частково діють на MOR, а деякі з них мають додаткову активність щодо одного або декількох інших опіоїдних рецепторів. Із лікарських засобів,

що використовуються в клінічній практиці, морфін, хоча й вважається архетипним агоністом MOR, з яким порівнюють всі інші анальгетики, також виявляє певну активність щодо рецепторів DOR і KOR. Хоча цей агоністичний вплив на рецептори MOR відповідає за більшість анальгетичних властивостей опіоїдів, ця активність щодо опіоїдних рецепторів також відповідає за велику кількість побічних ефектів, що часто спостерігаються при їх застосуванні. Так, до типових побічних явищ належать ейфорія, сплутаність свідомості, пригнічення дихання та зниження артеріального тиску [6].

До повних антагоністів опіоїдних рецепторів належать налоксон та налтрексон. Налоксон блокує ефекти як екзогенних, так ендогенних опіоїдів у центральній (ЦНС) та периферичній (ПНС) нервовій системі, та використовується для лікування передозування опіоїдів та усунення пригнічення дихання, спричиненого агоністами опіоїдних рецепторів. Його застосовують ін'єкційно. Налоксон викликає швидке припинення анальгезії, відновлює дихання та свідомість, усуває ейфорію та прояви синдрому відміни в залежних осіб. За механізмом дії він є потужним конкурентним антагоністом, який зв'язується з усіма трьома видами опіоїдних рецепторів (з найбільшою афінністю до MOR-рецепторів) [7]. Налтрексон застосовують у формі таблеток для лікування залежності від опіоїдів.

1.3. Холінергічна система в регуляції больової чутливості

Холінергічна система ЦНС є однією з основних нейромедіаторних модулювальних систем головного мозку, медіатором якої виступає ацетилхолін (АХ). Його синтез відбувається в холінергічних нейронах за участі холінацетилтрансферази, після чого АХ накопичується у синаптичних везикулах і вивільняється шляхом кальцій-залежного екзоцитозу.

Ефекти АХ реалізуються через два класи рецепторів: М-холінорецептори (мускаринові) та Н-холінорецептори (нікотинові). У ЦНС провідну роль відіграють переважно М-холінорецептори [8].

Нікотинові рецептори є компонентами пентамерної суперродини ліганд-залежних іонних каналів. Вони складаються з п'яти субодиниць, що оточують іонний канал. Н-холінорецептори в ПНС і та ЦНС беруть участь у передачі сигналів, опосередкованих АХ. Крім того, Н-холінорецептори відіграють значну роль у посередництві болю та декількох реакціях, викликаних нікотинном [9].

М-холінорецептори належать до сімейства рецепторів, пов'язаних з G-білком, та представлені п'ятьма підтипами — М1-М5. Вони локалізуються в двох основних місцях периферичних парасимпатичних нейронів. По-перше, вони розташовані в пресинаптичній частині нервових закінчень, запобігаючи вивільненню нейромедіаторів. По-друге, у вегетативних гангліях, де вони виступають додатковим гальмівним елементом у передачі імпульсів і викликають поступову деполяризацію тіла гангліонарної клітини. Крім цих локацій, мускаринові рецептори широко розповсюджені по всьому головному мозку.

Хімічні сполуки мають здатність взаємодіяти з мускариновими рецепторами двома окремими способами: як агоністи, імітуючи ефекти природного АХ, або як антагоністи, перешкоджаючи нормальним парасимпатичним функціям і сприяючи домінуванню симпатичної активності. Широке поширення мускаринових рецепторів у різних місцях та їхні різні реакції на стимуляцію або інгібування призвели до розвитку різноманітних терапевтичних застосувань.

За типом внутрішньоклітинної сигналізації поділяються на низку підтипів.

М1-подібні (М1, М3, М5) — асоційовані з Gq/11-білками; активують фосфоліпазу С, підвищують уміст внутрішньоклітинних іонів Ca^{2+} і нейрональну збудливість [10].

М2-подібні (М2, М4) — асоційовані з Gi/o білками, пригнічують аденілатциклазу, знижують нейрональну активність та вивільнення медіаторів [8].

Відповідно до впливу на холінорецептори їх ліганди, що застосовують як лікарські засоби, поділяються на холінергічні та антихолінергічні.

Існує дві широкі категорії холінергічних препаратів: прямої та непрямой дії. Агоністи холінергічних рецепторів прямої дії діють шляхом прямого зв'язування з мускариновими рецепторами та їх активації. Прикладами холінергічних засобів прямої дії є ефіри холіну (АХ, метахолін, карбахолін) та алкалоїди (мускарин, пілокарпін). Холінергічні засоби непрямой дії збільшують доступність АХ для холінергічних рецепторів (за рахунок інгібування ацетилхолінестерази — ферменту, що відповідає за гідроліз АХ). Вони поділяються на оборотні (фізостигмін, неостигмін, донепезил, галантамін тощо, що застосовують як лікарські засоби) та необоротні (малатіон, діазинон —інсектициди; табун, зарин, зоман — високотоксичні сполуки, бойові отруйні речовини нервово-паралітичної дії). Застосування холінергічних агоністів має обмеження через їхню здатність викликати побічні ефекти в будь-якому органі, що контролюється парасимпатичною нервовою системою [11].

Антихолінергічні засоби блокують активність нейромедіатора АХ у синапсах ЦНС та ПНС. Таким чином, ці препарати інгібують дію парасимпатичної нервової системи (функція «відпочинку і травлення» вегетативної нервової системи) шляхом селективної блокади зв'язування АХ з його рецепторами в нейронах.

Антихолінергічні засоби мають широкий спектр фізіологічних ефектів, включаючи вплив на кровообіг, дихання, свідомість і зір. Такі препарати корисні для лікування респіраторних розладів (астма, ХОЗЛ), хвороби Паркінсона, серцево-судинних захворювань, імперативного нетримання сечі, психічних розладів, депресії, мідріазу та алергій. Понад 600 лікарських засобів мають певний рівень антихолінергічної активності, і, за винятком декількох препаратів, загалом такі властивості вважають причиною побічних, а не терапевтичних ефектів [12].

Холінергічна система відіграє важливу роль у модуляції ноцицептивних реакцій, впливаючи на передачу та сприйняття больових сигналів на периферичному, спінальному та супраспінальному рівнях нервової системи. АХ виступає нейромодулятором, здатним як пригнічувати, так і посилювати больову чутливість залежно від залучених рецепторів і нейронних контурів.

У ЦНС холінергічні нейрони формують частину низхідних антиноцицептивних шляхів, які регулюють активність нейронів заднього рогу спинного мозку. Активація холінергічних проєкцій змінює збудливість ноцицептивних нейронів і знижує передачу больових сигналів до вищих центрів мозку [13].

Активація центральних М-холінорецепторів змінює синаптичну передачу та пригнічує вивільнення збуджувальних нейромедіаторів у больових шляхах, що сприяє розвитку гіпоалгезії [14].

Особливу роль відіграють $\alpha 7$ -нікотинові рецептори, стимуляція яких знижує нейрозапалення та послаблює хронічний біль через регуляцію нейроімунних процесів [15].

Холінергічна система впливає не лише на сенсорну передачу больового сигналу, але й на афективне сприйняття болю. Через зв'язки з лімбічними структурами АХ модулює поведінкові та емоційні реакції на ноцицептивні стимули [7].

Загалом холінергічна система є важливим компонентом ендogenousного контролю больової чутливості. Через активацію мускаринових і нікотинових рецепторів АХ модулює нейронну активність у больових шляхах, активує низхідні антиноцицептивні контури та зменшує нейрозапальні процеси, що в сукупності сприяє зниженню больового сприйняття.

1.4. Фармакологічні підходи до знеболення: класичні та ад'ювантні анальгетики

Біль є багатокомпонентним процесом, тому його фармакотерапія потребує мультимодального підходу. Сучасна фармакотерапія болю

ґрунтується на комбінованому впливі на різні механізми ноцицепції — периферичну сенситизацію, спинномозкову передачу та центральне сприйняття болю. Основною метою лікування є досягнення ефективної аналгезії при мінімальному ризику токсичності та розвитку залежності.

До класичний анальгетиків належать ненаркотичні (нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) і анальгетики-антипіретики та наркотичні (опіоїдні анальгетики).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є широко застосованими препарати для корекції болю. Основними показанням їх застосування є запальний біль. В основі механізму їхнього дії лежить інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ) та зниження синтезу простагландинів. НПЗП мають порівнянну ефективність при більшості захворювань, однак їхнє використання обмежене ризиком гастроінтестинальних і серцево-судинних ускладнень. Фармакокінетичний профіль різних НПЗП може мати різні ризики та переваги для гострих або хронічних захворювань, що впливає на їх вибір [16].

Метамізол має аналгетичну та спазмолітичну дію, механізм якої пов'язують із центральними неопіоїдними шляхами. Він характеризується кращою гастроінтестинальною переносимістю порівняно з НПЗП [17].

Парацетамол реалізує аналгетичний ефект переважно через центральні механізми, зокрема інгібування ЦОГ у ЦНС та модуляцію нейротрансмітерних систем. Він має сприятливий профіль безпеки, однак у високих дозах може викликати гепатотоксичність. Парацетамол майже не впливає на ЦОГ поза ЦНС, та може бути ефективно використаний у комбінації з НПЗП [18].

Опіоїдні анальгетики використовуються за сильного болю, коли неопіоїдні препарати недостатньо ефективні. В основі механізму полягає активація опіоїдних рецепторів, що викликає пригнічення вивільнення збуджувальних медіаторів та пригнічення висхідної ноцицептивної передачі [19].

Ад'ювантні («допоміжні») анальгетики відіграють ключову роль у лікування певних видів болю, зокрема нейропатичного. Вони включають препарати різних груп, які окремо не виявляють знеболювальні властивості, але у комбінації з класичними анальгетиками здатні посилювати ефект останніх.

До них належать: антидепресанти, протисудомні препарати (габапентиноїди), глюкокортикостероїди, місцеві анестетики, NMDA-антагоністи, $\alpha 2$ -адреноміметики, H1-гістаміноблокатори тощо.

Антидепресанти застосовуються за нейропатичного болю з різною ефективністю. Найбільш вивченими є трициклічні антидепресанти (ТЦА), що вважаються препаратами першої лінії. Вони пригнічують зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну: третинні аміни більше впливають на серотонін, вторинні — на норадреналін. Аналгетичний ефект досягається у нижчих дозах і не залежить від антидепресивної дії, але їх застосування обмежується побічними ефектами.

Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) мають суперечливу ефективність і загалом поступаються ТЦА: помірний ефект показали пароксетин і циталопрам, тоді як флуоксетин неефективний. Побічні ефекти зазвичай легші, але можливі збільшення маси тіла, сексуальна дисфункція та синдром скасування.

Венлафаксин, як селективний інгібітор зворотного захвату серотоніну та адреналіну (СІЗЗСіН), ефективний у високих дозах та порівнянний з ТЦА, але може підвищувати артеріальний тиск. Дулоксетин — єдиний препарат, схвалений FDA для лікування нейропатичного болю; його ефекти дозозалежні, а з побічними реакціями можливі нудота, сонливість і запаморочення.

Найефективнішими антидепресантами є ТЦА (особливо третинні аміни) та СІЗЗСіН; дещо менш ефективні — ТЦА вторинних амінів, тоді як СІЗЗС мають помірну дію, а флуоксетин — неефективний [20].

Прегабалін і габапентин є коаналгетиками вибору за нейропатичного болю поряд з антидепресантами, однак їх застосування в періопераційному

періоді недостатньо обґрунтоване. Клінічні дані свідчать про підвищений ризик побічних ефектів (запаморочення, порушення зору, пригнічення дихання), тому їх рутинне використання при гострому болю не рекомендується [21]. Незважаючи на свою структурну подібність до ГАМК, вони не мають вираженого анксиолітичного та снодійного ефекту.

Призначення має базуватися на оцінці користі та ризиків (особливо в літніх пацієнтів) із регулярним переглядом ефективності та відміною при відсутності клінічного ефекту [22].

NMDA-антагоністи є ефективними ад'ювантними анальгетиками, оскільки глутамат, активуючи NMDA-рецептори в спинному мозку, сприяє розвитку центральної сенсibiliзації. Їх блокада відіграє ключову роль у профілактиці гіпералгезії та лікуванні хронічного болю, а також підвищує ефективність опіоїдів у складі мультимодальної аналгезії.

Кетамін у низьких дозах (зокрема інтраназально) ефективний при нейропатичному болю, тоді як амантадин демонструє ефективність при внутрішньовенному введенні, але менш ефективний перорально. Декстрометорфан у високих дозах має помірний ефект при діабетичній нейропатії, але неефективний при постгерпетичній невралгії. Мемантин характеризується ліпшою переносністю, але не перевершує кетамін за ефективністю.

Системне застосування високоафінних NMDA-антагоністів, зокрема кетаміну, може спричиняти психоневрологічні побічні ефекти (галюцинації, дисоціація, порушення пам'яті), однак за контрольованій інфузії він є безпечним та ефективним.

У комбінації з іншими анальгетиками NMDA-антагоністи підвищують ефективність лікування: поєднання кетаміну з габапентином або опіоїдами демонструє кращі результати за нейропатичного болю [23].

Знеболювальний ефект солей магнію пов'язаний з антагонізмом до NMDA-рецепторів і регуляцією надходження Ca^{2+} у клітину. Введення сульфату магнію в передопераційному періоді зменшує післяопераційне

споживання опіоїдів і інтенсивність болю незалежно від способу введення [21].

Докази ефективності при хронічному болю (мігрень, постгерпетична невралгія) обмежені. Препарати магнію можуть подовжувати дію місцевих анестетиків, зокрема при периневральному введенні. Додатковою перевагою є сприятливий профіль безпеки.

Отже, ін'єкційні форми препаратів магнію є доступними та відносно безпечними засобами, які можуть застосовуватися в мультимодальній періопераційній аналгезії [24].

Клонідин і дексмедетомідин є агоністами α_2 -адренорецепторів із аналгетичними, седативними, анксіолітичними та симпатолітичними властивостями, що робить їх ефективними компонентами мультимодальної аналгезії. Їхня дія пов'язана зі стимуляцією α_2 -рецепторів у задньому розі спинного мозку, що пригнічує ноцицептивні нейрони та зменшує вивільнення речовини Р, а також активацією пресинаптичних α_2 -рецепторів у вазомоторному центрі з подальшим зниженням симпатичної активності.

Тізанідин застосовується за міофасціального болю голови та шиї, зменшуючи спастичність через посилення пресинаптичного гальмування моторних нейронів і зниження м'язових спазмів. Він також зменшує біль, чутливість тканин і покращує сон.

Загалом α_2 -агоністи широко використовуються в анестезіології завдяки седативному ефекту без пригнічення дихання, стабілізації гемодинаміки та зменшенню потреби в анестетиках [25].

Місцеві анестетики мають переваги перед системними анальгетиками, зокрема опіоїдними, у випадках локалізованого болю, позаяк дозволяють цілеспрямовано впливати на його джерело. Часто використовуються як доповнення до системної аналгезії або для регіонарної (зокрема епідуральної) анестезії, що дає змогу зменшити потребу в опіоїдах і НПЗЗ та знизити ризик побічних ефектів.

До поширених місцевих анестетиків належать бупівакаїн, хлоропрокаїн, лідокаїн, прокаїн і тетракаїн. Вони забезпечують знеболення без втрати свідомості шляхом блокади потенціал-залежних натрієвих каналів у нейронах, що перешкоджає проведенню нервових імпульсів у зоні введення [26].

Вважається, що знеболювальний ефект глюкокортикоїдів зумовлений їх протизапальною дією, що включає пригнічення синтезу прозапальних цитокінів і простагландинів, а також індукцію протизапальних цитокінів. Крім того, вважається, що швидкий антигіпералгезивний ефект є результатом негеномних ефектів, які знижують збудливість нервових клітин шляхом зменшення вивільнення глутамату та збільшення вивільнення γ -аміномасляної кислоти [21].

Кортикостероїди є ефективною ад'ювантними знеболювальними засобами при метастатичному кістковому, невропатичному та вісцеральному болю. Вони можуть безпосередньо зменшувати біль, підсилювати ефект опіоїдів і дозволяти знижувати їх дозу, а також чинять додаткові симптоматичні ефекти.

Глюкокортикоїди зменшують біль шляхом пригнічення синтезу простагландинів і зниження судинної проникності, що зменшує запалення та набряк. Завдяки ліпофільності вони проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і впливають на ЦНС і ПНС, зокрема зменшуючи спонтанну активність ушкоджених нервів.

Найчастіше застосовують дексаметазон, а також преднізон і преднізолон. Дексаметазон має більшу потужність, триваліший період напіввиведення та менший мінералокортикоїдний ефект, тоді як преднізолон рідше викликає міопатію [27].

Гістамін — біогенний амін, широко представлений у нервовій системі. Він бере участь у ноцицепції, нейротрансмісії, регуляції сну, пам'яті та гомеостазу. Його роль у болю є подвійною: на периферії він сприяє

сенситизації ноцицепторів, тоді як у ЦНС може виявляти анальгетичні ефекти.

Антагоністи H₁-рецепторів (особливо I покоління, що чинять невибірковий ефект на зазначені рецептори) зменшують біль шляхом блокади гістамін-залежної сенситизації. Вони мають слабку, але клінічно значущу анальгетичну активність, ці ефекти пов'язані з антигістамінною, седативною та антихолінергічною дією [28].

Канабіноїди викликають зростаючий інтерес як потенційні анальгетики, однак доказова база, особливо при гострому болю, залишається обмеженою [21].

Мультимодальна анальгезія є ключовою сучасною стратегією лікування болю. Її основними принципами є одночасний вплив на різні патофізіологічні механізми болю, використання менших доз кожного препарату та отриманню синергічного ефекту від комбінації препаратів. Такі комбінації можуть включати НПЗЗ + парацетамол, опіоїд + ад'ювант тощо.

Сучасна фармакотерапія болю характеризується переходом до індивідуалізованого лікування, мінімізації застосування опіоїдів, активним використанням ад'ювантних засобів [29].

1.5. Аналіз даних літератури щодо анальгетичної дії скополаміну

У літературі наявні суперечливі відомості щодо впливу М-холіноблокаторів на больову чутливість. Використання рослин, що містять холінолітичні тропанові алкалоїди, з анальгетичною метою відоме ще з часів стародавнього Риму. Зокрема, Пліній Старший в «Історії природи» повідомляв про застосування соку мандрагора лікарської або блекоти чорної перед хірургічними втручаннями для знеболення, а Гален використовував коріння мандрагора або насіння блекоти чорної для полегшення зубного болю.

У дослідженні [30] повідомляється, що в тесті «Гаряча пластина» атропіну сульфат спричиняє різноспрямований вплив на больову чутливість:

у дуже низьких (0,001—0,01 мг/кг) та відносно низьких (0,1 мг/кг) дозах викликає центральний антиноцицептивний ефект, зі збільшенням дози до 1 мг/кг не впливає на больову чутливість, а у високих дозах (5 мг/кг) — збільшує її. Проте в ранніх дослідженнях [31] показано, що в гризунів атропін (1 мг/кг) знижує больовий поріг. Отже, результати різних досліджень впливу М-холіноблокаторів на больову чутливість суперечливі, а причина складної залежності цього ефекту від дози залишається незрозумілою.

У статті [32] зазначають, що анальгетичні ефекти пов'язані зі збудженням холінорецепторів, тобто в цьому випадку антиноцицептивні властивості виявляють М-холіноміметики та антихолінестеразні препарати [33] описують підвищену експресію М1- та М2-холінорецепторів на тлі введення скополаміну та зниження больової чутливості. Останнє, ймовірно пов'язано із підсиленням ефекту ендогенного АХ на новосинтезовані рецептори.

Таким чином, результати різних досліджень впливу М-холіноблокаторів на чутливість до болю суперечливі, а причина складного дозозалежного ефекту залишається незрозумілою.

1.6. Суперечливий вплив налоксону на больову чутливість

Вплив налоксону на больову чутливість характеризується неоднозначно. В ультранизьких дозах (1–100 нг/кг) налоксон блокує насамперед високоафінні опіюїдні рецептори, зв'язані з Gs-білком, що значно посилює антиноцицептивну активність морфіну та водночас послаблює толерантність до опіюїдів та залежність [34].

Аналгезію, викликану низькими дозами налоксону, вважають парадоксальною; її виявляли за системного введення налоксону окремо або в комбінації з опіюїдними засобами, підтвердили *in vivo* та *in vitro* на моделі трігемінальної ноцицепції за локального введення в вуса в орофациальному формаліновому тесті в щурів [35].

Обговорюються неопіодні механізми дії налоксону: у низьких дозах він інгібує толл-подібні TLR4 рецептори мікроглії, що беруть важливу участь у гліальній дисрегуляції опіоїдергічних механізмів. Цей вплив налоксону перешкоджає вивільненню прозапальних цитокінів, що сприяє зменшенню больової чутливості на моделі невропатичного болю [36].

Отже, вплив антагоніста опіатних рецепторів налоксону на больову чутливість та характер його модульовального впливу на ефект М-холіноблокаторів, зокрема скополаміну, потребує уточнення.

Висновки до розділу 1

1. Біль є складним багаторівневим нейрофізіологічним процесом, що включає сенсорний і емоційний компоненти та формується внаслідок взаємодії периферичних і центральних механізмів ноцицепції. Зміни больової чутливості виявляються у вигляді гіпералгезії або гіпоалгезії, що виникають внаслідок порушення балансу між ноцицептивною та антиноцицептивними системами.

2. Опіоїдергічна система є ключовим компонентом ендogenousного контролю болю та реалізує антиноцицептивний ефект через активацію μ -, δ - і κ -опіодних рецепторів на периферичному, спінальному та супраспінальному рівнях. Вона забезпечує пригнічення передачі больового сигналу, зниження нейрональної збудливості та активацію низхідних гальмівних шляхів, що визначає її провідну роль у фізіологічній аналгезії.

3. Холінергічна система також бере участь у регуляції больової чутливості, виконуючи функцію нейромодулятора ноцицептивної передачі. Мускаринові холінорецептори ЦНС впливають на активність нейронних мереж, залучених до обробки больових сигналів, а холінергічні шляхи інтегрують сенсорні та афективні компоненти болю. Порушення холінергічної передачі здатне змінювати рівень больової чутливості, що підтверджує участь цієї системи у механізмах антиноцицепції.

4. Сучасні фармакологічні підходи до знеболення базуються на застосуванні класичних анальгетиків — неопіодних і опіодних лікарських

засобів — у поєднанні з ад'ювантними засобами, що впливають на різні патофізіологічні механізми болю. Концепція мультимодальної аналгезії передбачає комбіноване використання препаратів із різними механізмами дії, що дозволяє підвищити ефективність лікування та зменшити ризик побічних ефектів, насамперед пов'язаних із застосуванням опіоїдів.

5. Аналіз даних літератури свідчить, що скополамін як центральний антагоніст мускаринових рецепторів здатний модифікувати больову чутливість шляхом впливу на холінергічні механізми регуляції ноцицепції. Його дія пов'язана з блокадою холінергічної антиноцицептивної системи та зміною активності нейронних структур мозку, залучених до обробки больових стимулів, що дозволяє розглядати препарат як потенційний ад'ювантний нейромодулятор больової відповіді.

6. Встановлено, що вплив налоксону на больову чутливість є неоднозначним і залежить від умов застосування, функціонального стану організму та активності ендогенної опіїдної системи. Поряд із блокадою опіїдної аналгезії, у низці експериментальних і клінічних досліджень описано парадоксальні ефекти налоксону, що свідчить про складну взаємодію між опіїдергічними та іншими нейромедіаторними системами регуляції болю.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні тварини

Дослідження виконано у Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету на 42 дорослих білих рандомбрендних мишах-самцях масою 30–40 г. Відбір тварин за масою тіла забезпечував відносну однорідність експериментальних груп та зменшення індивідуальної варіабельності реакції на ноцицептивні стимули.

Тварин утримували в стандартних умовах віварію по 6 особин в клітці. Температурний режим підтримувався на рівні +21–22 °С, відносна вологість становила близько 60–65 %. Світловий режим відповідав циклу 12 годин світла та 12 годин темряви, що забезпечувало стабільні фізіологічні умови утримання.

Миші мали вільний доступ до гранульованого корму та питної протягом усього дослідження, що забезпечувало стабільність метаболічних процесів і виключали вплив факторів зовнішнього середовища на результати експерименту.

2.2. Біоетичні аспекти експерименту

Дослідження виконано з дотриманням етичних вимог відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), узгоджених із «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1985), Етичним кодексом Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація, 1964), а також положеннями Директиви 2010/63/EU Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються в наукових цілях (Брюссель, 2010), та схвалено комісією з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (витяг із протоколу засідання № 17 від 05 березня 2025 року).

Кількість тварин була мінімізована відповідно до концепції 3R (Replacement, Reduction, Refinement).

2.3. Характеристика лікарських засобів

2.3.1. Скополаміну гідробромід: фармакологічні властивості

Скополаміну гідробромід — алкалоїд, що є неселективним конкурентним антагоністом М-холінорецепторів і виявляє виразну центральну та периферичну парасимпатолітичну дію. Препарат пригнічує активність парасимпатичної нервової системи, впливаючи на очі, серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт, а також секрецію слинних і бронхіальних залоз. Ефект на ноцицепцію є суперечливим і пов'язаний з центральною холінергічною регуляцією

Скополамін чинить седативну, протиблювотну та амнестичну дію, ефективно запобігає заколисуванню, а також застосовується для премедикації перед анестезією. На відміну від атропіну, має більш виражений вплив на ЦНС.

Характеризується низькою біодоступністю при пероральному застосуванні внаслідок ефекту «першого проходження»; швидко досягає максимальної концентрації (приблизно через 30 хв), має короткий період напіввиведення. Метаболізується за участю CYP3A, зокрема шляхом окисного деметилювання, з подальшою кон'югацією (переважно глюкуронідація). Проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри [37].

Доза скополаміну гідроброміду для дорослих при внутрішньом'язовому, внутрішньовенному або підшкірному введенні становить 0,3–0,65 мг; за необхідності ці дози можна повторювати 3-4 рази на день. Як альтернатива, для досягнення протиблювотного ефекту для дорослих рекомендуються парентеральні дози гідроброміду скополаміну 0,2–1 мг, для пригнічення слиновиділення — 0,2–0,6 мг, для досягнення

амнестичного ефекту — 0,32–0,65 мг, а для седації або транквілізації — 0,6 мг [38].

2.3.2. Налоксону гідрохлорид: фармакологічні властивості

Налоксон — конкурентний антагоніст опіоїдних рецепторів, що належить до групи «чистих» антагоністів. Переважно блокує μ -опіоїдні рецептори, витісняючи опіоїдні аналгетики з місць зв'язування. Усуває дію ендогенних опіоїдних пептидів та широкого спектра екзогенних опіоїдів (у т.ч. морфін, фентаніл, кодеїн, метадон тощо); запобігає або зменшує ефекти опіоїдних аналгетиків (пригнічення дихання, седацію, ейфорію, гіпотензію); відновлює дихання при передозуванні; меншою мірою впливає на інші типи опіоїдних рецепторів.

Може провокувати синдром скасування в пацієнтів з опіоїдною залежністю; має незначні власні анальгезувальні властивості; не викликає психотоміметичних ефектів, звикання чи лікарської залежності.

Препарат вводять внутрішньовенно (струминно або краплинно) чи внутрішньом'язово, при цьому дозу підбирають індивідуально залежно від стану пацієнта та клінічної відповіді. Перорально не застосовується через низьку біодоступність (близько 2-3%) та майже повну деактивацію в печінці внаслідок ефекту «першого проходження». [39].

Метаболізується шляхом глюкорунування до налоксон-3-глюкороніду та екскретується нирками [40]

Для усунення пригнічення дихального центру, спричиненого опіоїдами, дорослим застосовують внутрішньовенно у початковій дозі 0,1–0,2 мг (приблизно 1,5–3 мкг/кг маси тіла) з можливістю повторного введення по 0,1 мг кожні 2 хв до повного відновлення дихання і свідомості. При гострому передозуванні опіоїдів дорослим вводять внутрішньовенно у початковій дозі 0,4–2 мг; за відсутності ефекту введення повторюють кожні 2–3 хв. У разі неможливості внутрішньовенного доступу препарат може бути введений внутрішньом'язово в аналогічній дозі [39]

2.4. Обґрунтування вибору доз та шляхів введення препаратів

Мишей випадковим чином поділили на 4 групи. Першій групі (контроль, $n=26$) вводили внутрішньоочеревинно (в/о) 0.9% розчин NaCl в об'ємі 0.1 мл/10 г. Група 2 ($n=6$) отримувала в/о скополаміну гідробромід тригідрат (Thermo Fisher Scientific, China) у дозі 1 мг/кг, група 3 ($n=5$) – 5.0 мг/кг налоксону (Налоксон-ЗН, ТОВ «Здоров'я народу», Україна) в/о. Визначали латентний час ноцицептивної реакції через 30 хв. після введення. Групі 4 ($n=5$) вводили 5.0 мг/кг налоксону, через 30 хв. визначали больову чутливість, потім вводили 1 мг/кг скополаміну та через 30 хв. повторювали вимірювання.

Внутрішньоочеревинний шлях введення обрано як стандартний для доклінічних досліджень у мишей, що забезпечує швидку системну дію та технічну зручність. Об'єм 0,1 мл/10 г (10 мл/кг) відповідає допустимим межам. Доза скополаміну гідроброміду 1 мг/кг використана як фармакологічно активна центральна, з оцінкою ефекту через 30 хв. Доза налоксону 5 мг/кг обрана як стандартна для блокади опіїдних рецепторів у тестах ноцицепції. Послідовне введення препаратів дозволяло оцінити вплив налоксону та його модулювальний ефект щодо дії скополаміну.

2.5. Методика відтворення соматичного болю (тест «Гаряча пластина»)

Метод «гаряча пластина» (Hot Plate test) є експериментальною моделлю термічної ноцицепції, що застосовується для оцінки центрального компоненту знеболювальної дії лікарських засобів. Тест базується на реєстрації поведінкової відповіді лабораторних тварин (мишей або щурів) на дію теплового подразника.

У ході досліду тварину поміщають у прозорий циліндр, встановлений на металевій пластині, нагрітій до температури зазвичай 52–55 °С. Латентний період ноцицептивної реакції визначають як час від моменту розміщення

тварини на поверхні до появи характерної поведінкової відповіді — облизування задніх лап або підстрибування.

Для запобігання термічному ушкодженню тканин максимальний час перебування тварини на пластині обмежують, як правило, 30–60 секундами. Після появи реакції або досягнення граничного часу тварину негайно видаляють з установки.

Введення аналгетичних засобів супроводжується збільшенням латентного періоду реакції, що свідчить про наявність антиноцицептивного ефекту. Метод є чутливим переважно до препаратів із центральним механізмом дії, зокрема опіюїдних аналгетиків, тоді як засоби периферичної дії виявляють значно меншу ефективність на зазначеній моделі.

Визначення антиноцицептивних ефектів скополаміну, налоксону та їхньої комбінації проводили на приладі Hot/Cold Plate, Bioseb, USA (рис. 2.1) за температури пластини 53 °C, що рекомендується для дослідження ефектів більшості анальгетиків [41].



Рис. 2.1. Прилад Hot/Cold Plate

2.6. Критерії оцінки ноцицептивної реакції

Найбільш надійним показником вважається облизування задньої лапи, що віддзеркалює больовий поріг, тоді як стрибок є більш складною реакцією та включає емоційну складову втечі. Окрім облизування задньої лапи, для оцінки ноцицептивної відповіді враховують також інші поведінкові реакції тварин на термічне подразнення. Зазначені поведінкові патерни поділяють на три основні групи: орієнтовно-дослідницькі реакції (обнюхування та переміщення по поверхні), відповідь на ушкоджувальний вплив (облизування передньої лапи) та реакції уникання (вставання на задні лапи, стрибки). При

цьому вставання на задні лапи розглядається як окремий показник тривожної поведінки [41]

Отже, як єдиний надійний критерій ноцицептивної реакції враховували облизування задньої лапи. Додатково враховували також інші поведінкові патерни — облизування передньої лапи, стрибки. У випадку відсутності ноцицептивної реакції на 60-й секунді тварину знімали з гарячої пластини для запобігання опікам; у таких випадках вважали, що латентний час дорівнює 60 с.

2.7. Методи статистичної обробки результатів

Для статистичної обробки результатів (програма Statistica 12.0.) використовували критерій Манна-Вітні у випадку міжгрупових порівнянь та парний критерій Вілкоксона для оцінки значущості змін всередині групи (було – стало). Частоту певних ефектів у групах порівнювали за кутовим перетворенням Фішера (ф-критерій). Результати наведено як $M \pm m$ та як $Me [Q25; Q75]$. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Висновки до розділу 2

У розділі обґрунтовано вибір експериментальної моделі, тварин, препаратів, їх доз і шляхів введення для дослідження антиноцицептивних ефектів. Використання тесту «гаряча пластина» та валідних статистичних методів забезпечує об'єктивну оцінку центральних механізмів знеболення. Розроблена методика є адекватною для вивчення впливу скополаміну, налоксону та їх взаємодії на больову чутливість.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Вплив скополаміну на больову чутливість у мишей

Результати дослідження в тесті «Гаряча пластина» наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Вплив налоксону, скополаміну гідроброміду та комбінації налоксону зі скополаміну гідробромідом на ноцицептивну реакцію мишей у тесті «Гаряча пластина» в динаміці ($M \pm m$, Me [Q25; Q75])

Доза (мг/кг), кіль- кість тварин	Латентний час облизування задньої лапи			Кількість тварин зі збільшен- ням латентного часу, абс./%
	с		зміни, %	
	вихідний	через 30 хв		
Інтактний контроль				
n=26	21,93 ± 2,11 18,20 [15,43; 27,53]	25,53 ± 3,24 20,95 [15,20; 25,23]	+16,4	13/50
Скополаміну гідро бромід				
1,0 (n=6)	22,77 ± 3,96 19,85 [15,53; 28,45]	41,47 ± 6,61 39,35 [30,43; 56,00]*#	+82,1	5/83.3
Налоксон				
5,0 (n=5)	25,52 ± 5,68 17,40 [17,00; 36,80]	35,76 ± 7,05 31,20 [29,60; 40,30] #	+40,1	100 ^
Налоксон + скополаміну гідро бромід				
5,0 + 1,0 (n=5)	25,52 ± 5,68 17,40 [17,00; 36,80]	55,84 ± 4,16 60,00 [60,00; 60,00]**#	+118,8	100 ^

Примітка. Статистично значущі відмінності щодо інтактного контролю: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (критерій Манна-Вітні); ^^ – $p < 0,01$

(критерій Фішера); щодо вихідного показника тієї ж групи: # – $p < 0,05$ (парний критерій Вілкоксона).

Встановлено, що введення скополаміну гідроброміду в дозі 1 мг/кг чинить виразний вплив на показники больової чутливості у мишей у тесті «Гаряча пластина». Зокрема, через 30 хв після введення препарату спостерігалось достовірне збільшення латентного часу (ЛЧ) облизування задньої лапи з $22,77 \pm 3,96$ с до $41,47 \pm 6,61$ с, що відповідає 82,1% приросту щодо вихідного рівня ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.1, середній вихідний ЛЧ облизування задньої лапи в контрольній групі становив $21,93 \pm 2,11$ с. При повторному визначенні через 30 хв цей показник істотно не змінювався: спостерігалась лише тенденція до збільшення на 16,4%, яка не досягала статистичної значущості за парним критерієм Вілкоксона. При цьому незначне підвищення ЛЧ відмічалось лише у 50% тварин, тоді як у решти 50% спостерігалось його певне зниження. Це свідчить про відсутність ефекту звикання мишей до повторного тестування в умовах «гарячої пластини» та підтверджує можливість отримання коректних результатів при оцінці впливу досліджуваних речовин на больову чутливість. Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження [42], у якому також показано відсутність значущих змін ноцицептивної чутливості гризунів при повторних тестуваннях.

У порівнянні з інтактним контролем, де приріст ЛЧ становив лише 16,4%, ефект скополаміну був статистично значущо вищим ($p < 0,01$), що свідчить про наявність власної антиноцицептивної активності препарату.

Важливим є той факт, що у 83,3% тварин спостерігалось збільшення ЛЧ, що характеризує ефект як достатньо стабільний та відтворюваний. Тому дія скополаміну не обмежується окремими індивідуальними реакціями, а має системний характер у більшості експериментальних тварин.

Особливості поведінки мишей на тлі впливу цього антагоніста М-холінорецепторів полягали в значному збільшенні кількості стійок на задніх

лапах до $5,67 \pm 2,55$ проти $2,15 \pm 0,50$ в інтактному контролі ($p < 0,05$), що є маркером спроби втечі та тривожної поведінки гризунів у тесті «Гаряча пластина».

Інші поведінкові патерни у мишей характеризувалися значною варіабельністю. Зокрема, облизування передніх лап навіть під час первинного тестування у вихідному стані спостерігалось не у всіх тварин і суттєво відрізнялося за частотою: середня кількість таких реакцій на одну тварину в різних групах коливалася від $0,17 \pm 0,17$ до $3,60 \pm 1,21$. У випадках, коли цей феномен реєструвався, він виникав як до, так і після облизування задньої лапи, не демонструючи чіткої послідовності. Це відповідає даним [41], згідно з якими облизування передньої лапи не є достатньо надійним критерієм ноцицептивної відповіді у тесті «гаряча пластина».

Не можна виключати внесок неспецифічних центральних ефектів скополаміну, наприклад, седативного, що потенційно може збільшувати ЛЧ відповіді. Проте значна величина ефекту (+82,1%) та його статистична значущість свідчать про те, що даний результат не може бути пояснений виключно неспецифічними змінами поведінки.

Таким чином, отримані дані демонструють, що скополаміну гідробромід чинить виражений антиноцицептивний ефект на моделі ноцицептичного болю, що проявляється достовірним та значним підвищенням порогу больової чутливості. Це підтверджує участь холінергічної системи у регуляції ноцицепції та обґрунтовує доцільність подальшого вивчення ролі центральних М-холінорецепторів як потенційної мішені для аналгетичної терапії.

3.2. Вплив налоксону на больову чутливість у мишей

Як видно з табл. 3.1, у групі тварин, яким вводили налоксон у дозі 5,0 мг/кг, також спостерігалися зміни ноцицептивної чутливості у тесті «гаряча пластина». Через 30 хв після введення препарату ЛЧ облизування задньої

лапи збільшився з $25,52 \pm 5,68$ с до $35,76 \pm 7,05$ с, що відповідає приросту на 40,1% відносно вихідного рівня ($p < 0,05$).

Важливо, що у 100% тварин спостерігалось збільшення ЛЧ, тобто ефект був стабільним і відтворюваним.

Порівняно з інтактним контролем, де зміни були менш вираженими (+16,4%), налоксон демонструє помірний антиноцицептивний ефект. Хоча він слабший, ніж у скополаміну, різниця з контролем залишається суттєвою.

Не можна повністю виключити вплив неспецифічних факторів, зокрема змін поведінки тварин після введення налоксону. Однак те, що ефект спостерігався у всіх тварин групи, свідчить про його системний характер, а не випадковий.

Таким чином, налоксон у дозі 5 мг/кг у даній моделі проявляє помірний антиноцицептивний ефект, що виражається у збільшенні ЛЧ реакції на термічний стимул. Це підкреслює складність ролі опіоїдергічної системи у регуляції болю та вказує на можливість нетипових ефектів антагоністів опіоїдних рецепторів в експериментальних умовах.

3.3. Вплив комбінованого застосування скополаміну та налоксону на больову чутливість

У групі комбінованого введення налоксону (5,0 мг/кг) та скополаміну гідроброміду (1,0 мг/кг) встановлено найбільш виражені зміни показників ноцицептивної чутливості у тесті «гаряча пластина» серед усіх спостережень. Через 30 хв після введення препаратів ЛЧ облизування задньої лапи збільшився з $25,52 \pm 5,68$ с до $55,84 \pm 4,16$ с, що відповідає приросту на 118,8% щодо вихідного рівня ($p < 0,01$). Медіанне значення після введення досягало 60,00 с [60,00; 60,00], що відповідає граничному часу тесту, тобто у частини тварин ноцицептивна реакція у межах дослідження не спостерігалася.

Збільшення ЛЧ спостерігалось у 100% тварин дослідної групи, що свідчить про високий ступінь відтворюваності та стабільності ефекту.

Порівняно з інтактним контролем (+16,4%), а також із введенням налоксону (+40,1%) і скополаміном (+82,1%) окремо, комбіноване застосування препаратів забезпечувало значно виразніше підвищення порогу больової чутливості. Така різниця може свідчити не лише про адитивний, а й про потенційно синергічний характер взаємодії між досліджуваними речовинами.

Варто зазначити, що за застосування скополаміну на тлі дії налоксону значно збільшилася частота стрибків на гарячій пластині (в середньому до $8,00 \pm 2,66$ проти $2,46 \pm 1,28$ в інтактному контролі, $p < 0,05$, та $1,60 \pm 0,60$ на тлі дії налоксону *per se*, $p < 0,05$) як поведінки втечі. Як свідчить останнє значення, виразність цього паттерна в групі налоксону *per se* була незначною та поступалася контрольному показникові, що не відповідає даним [43], згідно з якими під впливом налоксону гризуни схильні реагувати в тесті «Гаряча пластина» переважно поведінкою втечі.

Динаміку збільшення ЛЧ зображено на рис. 3.1 та 3.2.

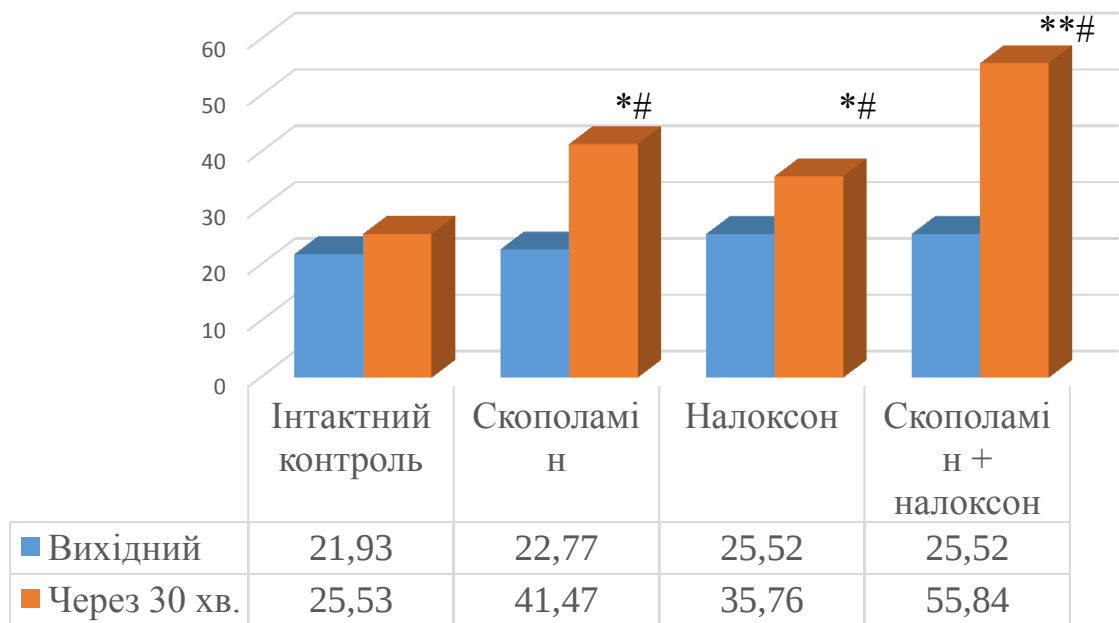


Рис. 3.1. Вплив скополаміну, налоксону та їх комбінації на латентний час облизування задньої лапи мишей, с. Статистична значущість за критерієм Манна-Вітні: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, за критерієм Вілкоксона: # — $p < 0,05$.

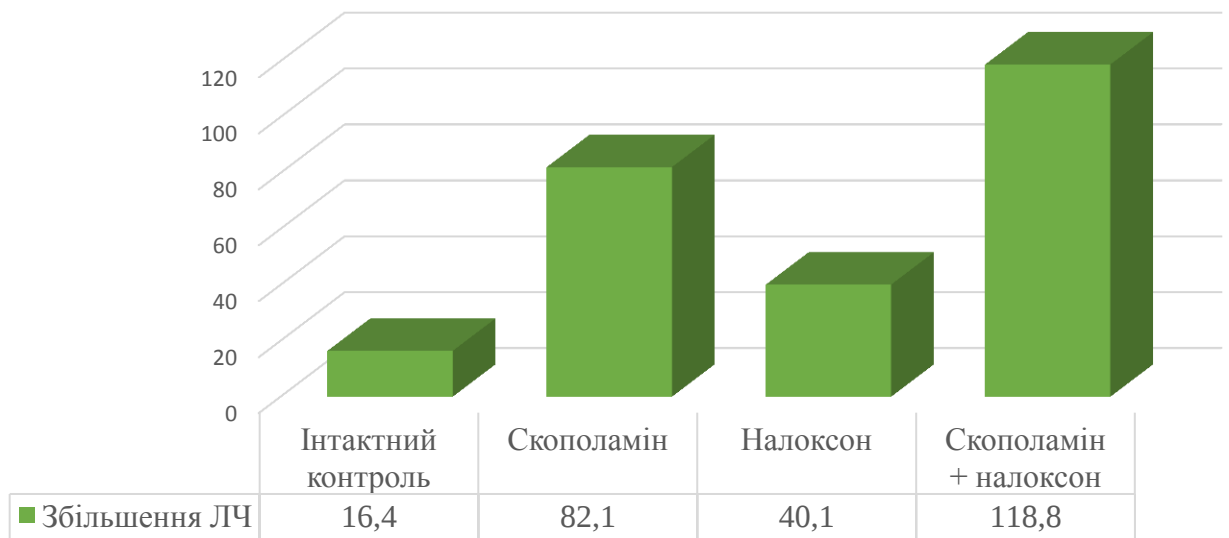


Рис. 3.2. Вплив скополаміну, налоксону та їх комбінації на латентний час облизування задньої лапи мишей, %.

Отже, комбіноване застосування налоксону та скополаміну гідроброміду викликає виражений антиноцицептивний ефект, який значно перевищує дію кожного з препаратів окремо. Це підтверджує складну взаємодію холінергічної та опіоїдергічної систем у регуляції болю та вказує на перспективність подальшого дослідження їх комбінованого впливу як потенційного підходу до модифікації больової чутливості.

Висновки до розділу 3

1. Встановлено, що за повторного тестування тварин не відбувалося статистично значущих змін латентного часу ноцицептивної реакції, що підтверджує відсутність ефекту звикання та забезпечує достовірність оцінки впливу досліджуваних речовин.
2. Скополаміну гідробромід у дозі 1,0 мг/кг проявляє виражену антиноцицептивну дію, що підтверджується достовірним збільшенням латентного часу реакції на 82,1% ($p < 0,05$) відносно вихідного рівня та перевищенням показників інтактного контролю ($p < 0,01$).

3. Налоксон у дозі 5,0 мг/кг чинить помірний антиноцицептивний ефект, що проявляється збільшенням латентного часу на 40,1% ($p < 0,05$) та характеризується високою відтворюваністю (ефект спостерігається у 100% тварин).

4. Комбіноване застосування скополаміну гідроброміду та налоксону призводить до найбільш вираженого підвищення порогу больової чутливості (на 118,8%, $p < 0,01$) із досягненням граничних значень латентного часу у частини тварин.

5. Ефект комбінованого застосування перевищує дію кожного препарату окремо, що свідчить про потенційно синергічний характер взаємодії між холінергічною та опіоїдергічною системами.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Отримані результати дозволяють верифікувати скополамін у гідробромід як засіб із центральною антиноцицептивною активністю. Враховуючи, що тест «Гаряча пластина» переважно віддзеркалює супраспинальні механізми обробки болю, можна припустити, що ефект препарату реалізується на рівні ЦНС. Ймовірним механізмом є блокада центральних М-холінорецепторів, що призводить до зміни балансу нейромедіаторних систем, залучених у регуляцію больової чутливості. Згідно з [33], блокада М1-холінорецепторів у кортикальних та лімбічних структурах сприяє зниженню нейрональної збудливості та пригніченню афективного компоненту болю, тобто зменшує суб'єктивне «переживання» больового стимулів.

Відомо, що холінергічна система бере участь у модуляції больових сигналів як на спинальному, так і на супраспинальному рівнях, тому в цьому контексті антагонізм до мускаринових рецепторів може викликати пригнічення певних проноцицептивних впливів або опосередковано активувати антиноцицептивну систему, зокрема опіоїдергічну. Така взаємодія узгоджується з сучасними уявленнями про мультисистемну регуляцію болю.

Скополамін модифікує нейромедіаторні процеси, що беруть участь у формуванні больової відповіді. Зокрема блокада пресинаптичних М2/М4-рецепторів порушує зворотну регуляцію вивільнення АХ, що змінює баланс між збуджувальними та гальмівними процесами в ЦНС, очевидно, за участі зменшення вивільнення глутамату [44].

Додатково скополамін впливає на когнітивні та емоційні аспекти больового сприйняття: він порушує увагу, пам'ять і процеси навчання, що може знижувати усвідомлення та оцінку болю. У сукупності це створює ефект так званої «функціональної аналгезії», коли інтенсивність больової

реакції зменшується не стільки через пригнічення ноцицептивного сигналу, скільки через зміну його центральної обробки.

Налоксон є класичним антагоністом опіоїдних рецепторів і чинить складний, на перший погляд парадоксальний вплив на больову чутливість. Основний механізм його дії полягає у конкурентному блокуванні опіоїдних рецепторів у ЦНС, що усуває ефекти як екзогенних, так і ендogenous опіоїдів. Оскільки опіоїдна система є ключовою ланкою низхідних антиноцицептивних шляхів, її блокада налоксоном зазвичай асоціюється з підвищенням больової чутливості та зменшенням природної аналгезії. Це підтверджено експериментальними дослідженнями, де налоксон усував стрес-індуковану аналгезію та посилював ноцицептивні реакції [31].

У нашому дослідженні використано дозу налоксону 5 мг/кг, щодо якої описано аналгетичний ефект за рахунок блокування гальмівного впливу МОР на динорфінергічні нейрони, що сприяє підвищенню рівня ендogenous опіоїдів та їхнього агоністичного впливу на каппа-опіоїдні рецептори, до яких налоксон менш споріднений [45]. Подібний механізм знеболювальної дії налоксону в дозі 10 мг/кг на моделі хронічного запального болю, індукованого ад'ювантом Фрейнда, описано в дослідженні [46].

У дослідженні [30] налоксон (1 мг/кг) не вплинув на больову чутливість у тесті «Гаряча пластина» та на антиноцицептивний ефект атропіну порівняно з ізольованим уведенням М-холіноблокатора. Наші результати на моделі ноцицептивного болю («Гаряча пластина») підтверджують наявність у налоксону виразних знеболювальних властивостей у помірно високій дозі 5 мг/кг та на посилення антиноцицептивної дії за комбінації налоксону зі скополаміном.

Таким чином, власні результати свідчать про те, що одночасне втручання у функціонування двох ключових нейромедіаторних систем — холінергічної (через блокаду М-холінорецепторів скополаміном) та опіоїдергічної (через антагонізм налоксону з опіоїдними рецепторами) —

викликає більш глибоку перебудову механізмів центральної обробки больових сигналів.

Можливим поясненням посилення ефекту є зняття налоксоном певних гальмівних впливів ендогенної опіоїдергічної системи на інші антиноцицептивні механізми, що створює умови для більш повної реалізації ефектів скополаміну. У свою чергу, блокада центральних М-холінорецепторів може змінювати баланс нейромедіаторів у напрямку пригнічення ноцицептивної передачі. Таким чином, комбінована дія препаратів може мати мультисистемний характер.

Не виключається також внесок неспецифічних центральних ефектів, зокрема седативної дії скополаміну, що потенційно може впливати на поведінкову реактивність тварин. Однак значна величина ефекту (понад 100% приросту латентного часу), а також досягнення граничних значень тесту «Гаряча пластина» свідчать, що спостережувані зміни не можуть бути пояснені винятково змінами поведінки і віддзеркалюють реальне підвищення порогу больової чутливості.

Висновок до розділу 4

1. М-холіноблокатор скополаміну гідробромід (1 мг/кг) виявляє виразний аналгетичний ефект на моделі соматичного болю в тесті «Гаряча пластина».

2. Опіоїдний антагоніст налоксон (5 мг/кг) спричиняє помірний аналгетичний ефект, що істотно посилюється на тлі блокади М-холінорецепторів скополаміном.

3. Виявлений синергізм скополаміну гідроброміду та налоксону вказує на взаємодію холінергічних та опіоїдергічних механізмів антиноцицептивного ефекту.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі досліджено антиноцицептивний вплив М-холіноблокатора скополаміну гідроброміду, опіоїдного антагоніста налоксону гідрохлориду та їх комбінації на моделі соматичного болю в мишей у тесті «Гаряча пластина»

1. Узагальнено дані літератури щодо болю та знеболення, проаналізовано дані про класичні і ад'ювантні анальгетики та їхню роль у концепцію мультимодальної анальгезії. Показано, що біль є складним багатофакторним явищем, корекція якого потребує різнобічного підходу.

2. Досліджено фармакологічні властивості М-холіноблокатора скополаміну гідроброміду та антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону гідрохлориду. Теоретично обґрунтовано ефекти препаратів на больову чутливість та можливі механізми їх взаємодії.

3. Розроблено протокол експериментального дослідження антиноцицептивної активності препаратів на моделі соматичного болю у тесті «Гаряча пластина», обґрунтовано використання певних маркерів ноцицептивної реакції, визначено основні критерії для проведення статистичного аналізу даних.

4. Встановлено, що скополаміну гідробромід збільшує латентний час облизування задньої лапи на 82,1% ($p < 0,05$), налоксон збільшує зазначений показник ноцицептивної реакції на 40,1% ($p < 0,05$), а комбінація цих препаратів на 118,8% ($p < 0,01$). Це свідчить про виразну статистично значущу антиноцицептивну дію обох досліджуваних лікарських засобів як у комбінації, так і окремо.

5. Результати дослідження доводять наявність анальгетичних властивостей скополаміну гідроброміду та налоксону, що зумовлює перспективи їх використання як ад'ювантних анальгетиків у концепції мультимодальної анальгезії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Terminology. URL: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (Date of access: 16.02.2026).
2. Woolf C. J. What is this thing called pain? *Journal of clinical investigation*. 2010. Vol. 120(11). P. 3742–3744.
3. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nature reviews neuroscience*. 2004. Vol. 5(7). P. 565–575.
4. Stein C. Opioid receptors. *Annual review of medicine*. 2016. Vol. 67. P. 433–451.
5. Opioid receptors in GtoPdb v. 2025.3 / A. Borsodi et al. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*. 2025. Vol. 2025(3). DOI: 10.2218/gtopdb/F50/2025.3.
6. Pathan H., Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *British journal of pain*. 2012. Vol. 6(1). P. 11–16.
7. Theriot J., Sabir S., Azadfar M. Opioid antagonists. 2019. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk537079> (Date of access: 16.02.2026).
8. Carlson A. B., Kraus G. P. Physiology, cholinergic receptors. 2018. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk526134> (Date of access: 16.02.2026).
9. Behavioral and molecular basis of cholinergic modulation of pain: focus on nicotinic acetylcholine receptors / W. Toma et al. *Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System*. Springer International Publishing, 2020. P. 153–166.
10. Tsimpili H., Zoidis G. A new era of muscarinic acetylcholine receptor modulators in neurological diseases, cancer and drug abuse. *Pharmaceuticals*. 2025. Vol. 18(3). P. 369.
11. Pakala R. S., Brown K. N., Preuss C. V. Cholinergic medications. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK538163/> (Date of access: 16.02.2026).

12. Ghossein N., Kang M., Lakhkar A. D. Anticholinergic medications. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555893/> (Date of access: 16.02.2026).
13. Naser P. V., Kuner R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neuroscience*. 2018. Vol. 387. P. 135–148.
14. Role of muscarinic receptors in hypoalgesia induced by crocin in neuropathic pain rats / H. A. Safakhah et al. *Scientific World Journal*. 2020. Vol. 2020. P. 4046256.
15. Targeting $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors for chronic pain / Y. Q. Zhou et al. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022. Vol. 15. P. 970040.
16. Hopkins S., Yang V., Liew D. F. L. Choosing a nonsteroidal anti-inflammatory drug for pain. *Australian prescriber*. 2025. Vol. 48(4). P. 139.
17. Stromer W., Palladini M. Metamizole: A comprehensive approach to its benefit-risk profile. *Evid. Self. Med*. 2022. Vol. 2. P. 1–4.
18. Paracetamol: a review of guideline recommendations / U. Freo et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10(15). P. 3420.
19. Nasser M. A. Pharmacological methods of pain management: narrative review of medication used. *International journal of general medicine*. 2023. Vol. 16. P. 3247–3256.
20. Sansone R. A., Sansone L. A. Pain, pain, go away: antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008. Vol. 5(12). P. 16.
21. Adjuvant analgesics in acute pain—evaluation of efficacy / I. Kummer et al. *Current pain and headache reports*. 2024. Vol. 28(9). P. 843–852.
22. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *British journal of pain*. 2020. Vol. 14(2). P. 104–114.
23. Zhou H. Y., Chen S. R., Pan H. L. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert review of clinical pharmacology*. 2011. Vol. 4(3). P. 379–388.

24. Hobbs N., Turnbull J. Magnesium and Pain. *Anaesthesia Tutorial of the Week (ATOTW)*. 2024. Vol. 531. P. 1–5.
25. Giovannitti Jr J. A., Thoms S. M., Crawford J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesthesia progress*. 2015. Vol. 62(1). P. 31–38.
26. Pain management via local anesthetics and responsive hydrogels / K. R. Bagshaw et al. *Therapeutic delivery*. 2015. Vol. 6(2). P. 165–176.
27. Vyvey M. Steroids as pain relief adjuvants. *Canadian Family Physician*. 2010. Vol. 56(12). P. 1295–1297.
28. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief / I. Obara et al. *British journal of pharmacology*. 2020. Vol. 177(3). P. 580–599.
29. Multimodal Approaches to Pain Management: Analgesics, Adjuvants, and Nonpharmacologic Interventions / S. E. Matta et al. *Primary care companion for CNS disorders*. 2025. Vol. 27(3). P. 24f03885.
30. Investigation into atropine-induced antinociception / C. Ghelardini et al. *British Journal of Pharmacology*. 1990. Vol. 101(1). P. 49.
31. New data concerning the interaction between cholinergic, enkephalinergic and serotonergic systems during analgesia / A. Bartolini et al. *Opiate Receptors and the Neurochemical Correlates of Pain* : Proceedings of the 3rd Congress of the Hungarian Pharmacological Society. Budapest, 2013. P. 171–181.
32. Jones P. G., Dunlop J. Targeting the cholinergic system as a therapeutic strategy for the treatment of pain. *Neuropharmacology*. 2007. Vol. 53(2). P. 197–206.
33. Expression of muscarinic M1 and M2 receptors in the anterior cingulate cortex associated with neuropathic pain / J. M. Ortega-Legaspi et al. *European Journal of Pain*. 2010. Vol. 14(9). P. 901–910.
34. Crain S. M., Shen K. F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain*. 2000. Vol. 84(2-3). P. 121–131.

35. Peripheral antinociceptive effects of low doses of naloxone in an in vivo and in vitro model of trigeminal nociception / A. Capuano et al. *Neuropharmacology*. 2010. Vol. 58(4-5). P. 784–792.

36. Non- σ stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxone and naltrexone: involvement of toll-like receptor 4 (TLR4) / M. R. Hutchinson et al. *European Journal of Neuroscience*. 2008. Vol. 28(1). P. 20–29.

37. Renner U. D., Oertel R., Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Therapeutic drug monitoring*. 2005. Vol. 27(5). P. 655–665.

38. Chemical Hazards Emergency Medical Management (CHEMM). Scopolamine. URL: https://chemm.hhs.gov/countermeasure_scopolamine.htm (Date of access: 25.03.2026).

39. Налоксон (Naloxonium). *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/78/2971/naloxonium/> (дата звернення: 26.03.2026).

40. Naloxone Hydrochloride injection, solution. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=8535cc84-ad4a-4d67-8480-fb5a2e3406f8> (Date of access: 26.03.2026).

41. Ядловський О. Є., Суворова З. С., Науменко М. В. Особливості застосування методу «Гаряча пластина» у фармакологічних дослідженнях. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 3. С. 177–184.

42. The Influence of Non-Nociceptive Factors on Hot-Plate Latency in Rats / A. Gunn et al. *Pain*. 2011. Vol. 12(2). P. 222–227.

43. Janicki P., Libich J. Detection of antagonist activity for narcotic analgesics in mouse hot-plate test. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1979. Vol. 10(4). P. 623–626.

44. Role of cholinergic systems in pain modulation: I. Impact of scopolamine on environmentally induced hypoalgesia and pain reactivity / J. W. Grau et al. *Behavioral neuroscience*. 1991. Vol. 105(1). P. 62.

45. Bianchi M., Panerai A. E. Naloxone-induced analgesia: Involvement of κ -opiate receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1993. Vol. 46(1). P. 145–148.
46. Naloxone-induced analgesia mediated by central kappa opioid system in chronic inflammatory pain / G. J. Lee et al. *Brain research*. 2021. Vol. 1762. P. 147445.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

ВПЛИВ СКОПОЛАМІНУ, НАЛОКСОНУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ
НА БОЛЬОВУ ЧУТЛИВІСТЬ У ТЕСТІ «ГАРЯЧА ПЛАСТИНА» У МИШЕЙ

Кирилов Д.К., Гуторка М.О.

Науковий керівник: Штриголь С.Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

kdmitriy0711@gmail.com

Вступ. Питання анальгетичної дії М-холіноблокаторів залишається дискусійним. Попри багатовіковий досвід застосування тропанових алкалоїдів як знеболювальних засобів, експериментальні дані щодо їхнього впливу на больову чутливість залишаються суперечливими: низка досліджень демонструє дозозалежну антиноцицептивну дію

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

скополаміну та атропіну, тоді як інші – відсутність цього ефекту або навіть гіпералгезію. Це свідчить про складний механізм дії, пов'язаний не лише з М-холінорецепторами, а й з можливим залученням опіоїдєргічної ланки.

Ситуація ускладнюється суперечливими даними щодо впливу класичного опіоїдного антагоніста налоксону на больову чутливість, тобто він може виявляти як анальгетичні, так і гіперальгетичні ефекти залежно від дози.

Тому доцільно дослідити вплив антагоніста М-холінорецепторів скополаміну на больову чутливість, уточнити аналогічні властивості налоксону та оцінити взаємодію цих лікарських засобів.

Мета дослідження. Оцінити вплив скополаміну гідроброміду, налоксону та їх комбінації на больову чутливість в тесті «Гаряча пластина» у мишей.

Матеріали та методи. Дослідження виконано у Навчально-науковому інституті прикладної фармації НФаУ на 42 дорослих білих мишах самців масою 30–40 г. Використано модель соматичного болю, що відтворювали в тесті «Гаряча пластина» (прилад Hot/Cold Plate, Bioseb, USA) за температури поверхні 53°C. Ноцицептивну реакцію оцінювали за латентним часом облизування задньої лапи, що вважають найбільш точним маркером больової чутливості. У випадку відсутності ноцицептивної реакції на 60 с тварину знімали з гарячої пластини для запобігання опікам. У таких випадках вважали, що латентний час дорівнює 60 с.

Мишей випадковим чином поділили на 4 групи. Першій групі (контроль, n=26) вводили внутрішньоочеревинно (в/о) 0.9% розчин NaCl в об'ємі 0.1 мл/10 г. Група 2 (n=6) отримувала в/о скополаміну гідробромід тригідрат (Thermo Fisher Scientific, China) у дозі 1 мг/кг, група 3 (n=5) – 5.0 мг/кг налоксону (Налоксон-ЗН, ТОВ «Здоров'я народу», Україна) в/о. Визначали латентний час ноцицептивної реакції через 30 хв. після введення. Групі 4 (n=5) вводили 5.0 мг/кг налоксону, через 30 хв. визначали больову чутливість, потім вводили 1 мг/кг скополаміну та через 30 хв. повторювали вимірювання.

Результати обробляли статистично за критеріями Манна-Вітні, парним критерієм Вілкоксона та критерієм Фішера у програмі Statistica v12.0.

Результати дослідження. Скополаміну гідробромід збільшив латентний час облизування задньої лапи на 82.1%, що вказує на зменшення больової чутливості. Налоксон, всупереч очікуваній гіперальгезії, теж низив больову чутливість, про що свідчить збільшення латентного часу на 40.1%. Комбінація скополаміну та налоксону показала найбільший антиноцицептивний ефект, збільшивши латентний час облизування задньої лапи на 118.8% (табл. 1.).

Слід зазначити, що за повторного визначення у мишей не відбувалося адаптації до умов тестування – збільшення латентного часу в контрольній групі склало лише 16.4% та спостерігалось у 50% тварин (у 50% час зменшився). Це не має статистичної значущості за критерієм Вілкоксона, тобто не чинить суттєвого впливу на результати вимірювань.

Висновки. Таким чином, М-холіноблокатор скополаміну гідробромід (1 мг/кг) виявляє виразний анальгетичний ефект на моделі соматичного болю в тесті «Гаряча пластина». Опіоїдний антагоніст налоксон (5 мг/кг) спричиняє помірний анальгетичний ефект, який істотно посилюється на тлі блокади М-холінорецепторів скополаміном. Цей синергізм указує на взаємодію холінергічних та опіоїдєргічних механізмів антиноцицептивного ефекту.

Продовження дод. А

Секція 8 «ФАРМАКОЛОГІЯ,
ФАРМАКОТЕРАПІЯ, КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ТА КЛІНІЧНА КОСМЕТОЛОГІЯ»

Таблиця 1. Вплив налоксону, скополаміну гідроброміду та комбінації налоксону зі скополаміну гідробромідом на ноцицептивну реакцію мишей у тесті «Гаряча пластина» в динаміці ($M \pm m$, $Me [Q25; Q75]$)

Доза (мг/кг), кількість тварин	Латентний час облизування задньої лапи			Кількість тварин зі збільшенням латентного часу, абс./%
	с		зміни, %	
	вихідний	через 30 хв		
Інтактний контроль				
n=26	21.93 ± 2.11	25.53 ± 3.24	+16.4	13/50
	18.20 [15.43; 27.53]	20.95 [15.20; 25.23]		
Скополаміну гідробромід				
1.0 (n=6)	22.77 ± 3.96	41.47 ± 6.61	+82.1	5/83.3
	19.85 [15.53; 28.45]	39.35 [30.43; 56.00]*#		
Налоксон				
5.0 (n=5)	25.52 ± 5.68	35.76 ± 7.05	+40.1	100 ^^
	17.40 [17.00; 36.80]	31.20 [29.60; 40.30] #		
Налоксон + скополаміну гідробромід				
5.0 + 1.0 (n=5)	25.52 ± 5.68	55.84 ± 4.16	+118.8	100 ^^
	17.40 [17.00; 36.80]	60.00 [60.00; 60.00]**#		

Примітка. Статистично значущі відмінності щодо інтактного контролю:

* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ (критерій Манна-Вітні); ^^ – $p < 0.01$ (критерій Фішера); щодо вихідного показника тієї ж групи: # – $p < 0.05$ (парний критерій Вілкоксона).



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

Гуторка М.О., Кирилов Д.К.

**Науковий керівник:
Штриголь С.Ю.**

брав(ла) участь у роботі VI Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р.
м. Харків
Україна

D. Kyrlyov, M. Hutorka, D. Hermanova, S. Shtrygol' M-cholinoblockers with central action and naloxone: antinociceptive properties and interaction in the hot plate test on mice

National University of Pharmacy, Kharkiv

Key words: M-cholinoblockers, atropine, scopolamine, platyphylline, naloxone, pain sensitivity, hot plate test, mice

The literature contains controversial information about the effect of M-cholinoblockers on pain sensitivity. The use of plants that contain cholinolytic tropane alkaloids for analgesic purposes has been known since ancient Rome. For example, Pliny the Elder in Naturalis Historia wrote about using the juice of mandrake or black henbane before surgical procedures for pain relief, and Galen used mandrake roots or henbane seeds to ease toothache [1]. Today, these remedies can be considered one group of adjuvant analgesics, but this effect has not been studied enough. The peak of publications on this topic was in the 1970s–1990s, which explains the need to cite many studies from that period.

In study [1], it was reported that in the hot plate test atropine sulfate has different effects on pain sensitivity: in very low (0.001–0.01 mg/kg) and relatively low (0.1 mg/kg) doses it produces a central antinociceptive effect; at a dose of 1 mg/kg it has no effect, and at high doses (5 mg/kg) it increases pain sensitivity. However, early studies [2] showed that atropine (1 mg/kg) lowers the pain threshold in rodents. Thus, the results of different studies on the effect of M-cholinoblockers on pain sensitivity are contradictory,

and the reason for the complex dose-dependent effect remains unclear. More recent publications [3] report that atropine and scopolamine in the hot plate test increase the latency time (LT) of a nociceptive reaction in a dose-dependent way if hind paw licking is used as a criterion, and do not increase it when other behavioral reactions (jumping, etc.) are used.

The mechanism of the analgesic effect of these substances is associated with the blockade of presynaptic M-cholinergic receptors. The antagonism of pirenzepine, dicyclamine, and oxotremorine toward atropine-induced analgesia indicates the participation of M1-type cholinergic receptors in this mechanism. Possible interaction between the cholinergic and opioid systems is also not excluded. The instructions for atropine sulfate state that it reduces the analgesic effect of opiates [4]. But in study [2], naloxone causes hyperalgesia in rodents, which atropine (1 mg/kg) enhances. On the other hand, some publications report analgesic properties of naloxone [5].

Therefore, it is reasonable to verify the dose-dependent effect of several M-cholinoblockers on pain sensitivity, clarify the similar properties of naloxone, and assess the interaction between these agents.

The aim of the study – to determine the effect of atropine sulfate, scopolamine hydrobromide, and platyphylline hydrochloride on a wide

range of doses, as well as naloxone, on pain sensitivity in mice in the hot plate test; and to identify the type of interaction between antagonists of M-cholinergic receptors and opioid receptors in their influence on nociception.

Materials and methods. The study was carried out at the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National Pharmaceutical University (NUPh) on 117 adult male white mice weighing 30–40 g. All studies were carried out in compliance with bioethical standards in accordance with the Law of Ukraine and European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986) [6].

A model of somatic pain was used and reproduced in the hot plate test (Hot/Cold Plate device, Biosoef, USA) at a surface temperature of 53 °C. The nociceptive reaction was evaluated by the LT of hind paw licking, which is considered the most accurate marker of pain sensitivity [3]. Additional behavioral patterns were also recorded – licking of the front paw and jumping. If no nociceptive reaction was observed by the 60th second, the mouse was removed from the plate to prevent burns; in such cases the latency time was assumed to be 60 s.

Two experimental series were performed. In the first series, the effect of the centrally acting M-cholinoblocker scopolamine on pain sensitivity was examined. The mice were randomly divided into 2 groups, Group 1 – control (n = 24); animals received an intraperitoneal (i.p.) injection of 0.9% NaCl solution at a volume of 0.1 ml/10 g. Mice in group 2 (n = 19) received i.p. injections of scopolamine hydrobromide trihydrate (Thermo Fisher Scientific, China) at a dose of 1.5 mg/kg in the same volume.

The LT of the nociceptive reaction was measured 30 min after injection. The large number of observations was necessary to reliably detect the effect on nociception at the level close to the standard deviation of LT.

In the second experimental series, the effects of different doses of three M-cholinergic antagonists, as well as the opioid receptor antagonist naloxone and its combination with scopolamine, on pain sensitivity were assessed. The protocol of this experiment differed from the previous one in that it included measuring LT at baseline and after administration of the tested substances. The animals were randomized into 9 groups, and experiments were conducted on different days. Group 1 – control: mice received i.p. 0.9% NaCl (n = 26); all control animals were combined into one group because their results from different days were similar. Mice in groups 2–4 received i.p. atropine sulfate solution (Darnystia, Ukraine) at doses of 0.1 mg/kg (group 2, n = 7), 1 mg/kg (group 3, n = 6), and 5 mg/kg (group 4, n = 6). The high dose of 5 mg/kg was used because it has been reported [11] to increase pain sensitivity in the hot plate test. Mice in groups 5–6 received i.p. platyphylline hydrochlorate (LLC "Pharmaceutical" Company "Zdorovye") at doses of 0.125 mg/kg (group 5, n = 6) and 1.25 mg/kg (group 6, n = 6). Animals in groups 7–8 received scopolamine hydrobromide at doses of 0.1 mg/kg (group 7, n = 6) and 1.0 mg/kg (group 8, n = 6). These doses of platyphylline hydrochlorate and scopolamine were equimolar to atropine sulfate doses of 0.1 mg/kg and 1 mg/kg. Higher doses of these agents were not used, in particular due to the dose-dependent increase in locomotor activity and anxiety caused by scopolamine at doses of 3 mg/kg and 10 mg/kg [7] (these manifestations may interfere with

the behavioral phenomena considered in the hot plate test), and for bioethical reasons to reduce the number of animals in the study. LT was measured 30 min after administration of the M-cholinoblockers. Mice in group 9 (n = 5) received i.p. naloxone (Naloxone-2N, LLC "Zdorovye Narodu", Ukraine) at a dose of 5 mg/kg [8, 9]; LT was measured after 30 min, then scopolamine hydrobromide (1 mg/kg) was administered, and the LT was measured again after 30 min. Based on the pharmacokinetic parameters of scopolamine in rodents [10], this protocol is appropriate for the purpose of the study. The observation time is due to the fact that within 30 min naloxone exhibits neurotropic effects in mice [11].

For statistical processing (Statistica 12.0), the Mann-Whitney U test was used for between-group comparisons, and the Wilcoxon signed-rank test was used to assess changes within groups (before vs. after). The frequency of certain effects in groups was compared using Fisher's angular transformation (o-test). To determine sample size in the initial scopolamine experiment, the effect size (D) was used. The value of D depends on the expected difference between mean values relative to the standard deviation and equals the desired difference in means divided by the standard deviation (D = required difference in means / standard deviation). Based on this, to detect a statistically significant difference between the control and experimental groups at the level of one standard deviation, D must equal 1. For D = 1, the required sample size is 23 [12]. In later experiments, the sample size was reduced for bioethical reasons and due to the high sensitivity of the method. The results are presented as M ± m and Me [Q25; Q75]. Differences were considered statistically significant at p < 0.05.

Results and discussion. In the first series of experiments, as shown in Table 1, scopolamine at a dose of 1.5 mg/kg produced a clear analgesic effect, increasing the latency time of the nociceptive reaction by an average of 157% (p < 0.01). This provided grounds to proceed to the second series in order to determine the influence of other M-cholinergic antagonists on nociception and the dose-dependence of this effect.

As shown in Table 2, the mean baseline LT for hind paw licking in the

Effect of scopolamine hydrobromide (1.5 mg/kg) on the nociceptive response of mice in the hot plate test (M ± m, Me [Q25; Q75])

Group, number of animals	Latency to hind-paw licking, s	Change relative to control, %
Control, n = 24	M ± m Me [Q25; Q75]	14.0 ± 1.0 13.05 [10.08; 16.38]
Scopolamine hydrobromide, n = 19	M ± m Me [Q25; Q75]	36.02 ± 4.17* 30.0 [22.20; 60.0]*

Note. Statistically significant differences compared to the control: *p < 0.01 (according to the Mann-Whitney criterion).

control group was (21.93 ± 2.11) s, and after repeated measurement 30 min later it did not change significantly; it showed only a tendency to increase by 16.4%, which was not statistically significant according to the Wilcoxon paired test.

A slight increase in LT was observed only in 50% of the animals, while in the other 50% the LT slightly decreased. This means that mice do not develop habituation to repeated testing on the hot plate, and it confirms that reliable results on the effects of the studied substances on pain sensitivity can be obtained. Our results agree with the data in [13], which show that repeated testing does not cause significant changes in pain sensitivity in rodents.

It should be noted that other behavioral patterns of the mice were unstable. For example, licking of the front paws, even during the first testing in the baseline state, was not observed in all animals and varied greatly: the number of such licking events per animal in different groups ranged from (0.17 ± 0.17) (observed only in 1 out of 6 mice) to (3.60 ± 1.21) (the difference was significant at p < 0.01). When this behavior occurred, it happened either before or after hind paw licking, meaning it did not have a regular time pattern. This corresponds to the data in [3], which indicate that front paw licking is not a reliable criterion of nociceptive reaction in the hot plate test.

As shown in Table 2, in the atropine sulfate group at a dose of 0.1 mg/kg, a moderate increase in LT for hind paw licking was observed in 71.4% of cases and showed only a tendency to increase (on average by 17.6% compared to baseline). At a dose of 1 mg/kg, this effect occurred in 50% of cases (an increase of 40%). With a large increase

in dose to 5 mg/kg, the LT increase was statistically significant compared to the control group (p < 0.05), occurred in 100% of the animals, and reached 108% relative to baseline (p < 0.05). Other behavioral patterns (front paw licking, jumping as an escape attempt) were unstable, appeared only in some animals, sometimes repeated and sometimes did not, or appeared for the first time during the second test 30 min after injection. When this response repeated after the administration of an M-cholinoblocker, it usually occurred at a similar or later time than during the baseline test. Front paw licking was more common during the baseline test but not during the final test, and in some cases it appeared as grooming behavior – a sign of restlessness. Thus, using jumping and front paw licking as stable and reliable criteria for nociceptive reaction in studies of M-cholinoblockers appears inappropriate.

Platyphylline hydrochlorate caused a statistically significant increase in LT compared to baseline (p < 0.05) at both doses – by 124.3% at 0.125 mg/kg, and by 72.5% at 1.25 mg/kg (Table 2).

Scopolamine hydrobromide, similarly to the testing at 1.5 mg/kg, caused a statistically significant (p < 0.05) analgesic effect at both lower doses: LT increased by 89.4% at 0.1 mg/kg and by 82.1% at 1 mg/kg (Table 2). A characteristic feature of mouse behavior under the effect of this M-cholinergic antagonist was a significant increase in the number of rearing events on the hind legs: up to (4.50 ± 0.92) at a dose of 0.1 mg/kg compared to (2.15 ± 0.50) in the intact control (p < 0.05), and up to (5.67 ± 2.55) at a dose of 1 mg/kg. This behavior is a marker of escape attempts and anxiety in rodents in the hot plate test [14].

Effect of M-cholinoblockers and naloxone on the nociceptive response of mice in the hot plate test over time (M ± m, Me [Q25; Q75])

Dose, mg/kg; n	Latency to hind-paw licking			Number of animals with increased latency, abs.-%
	s		change, %	
	baseline	after 30 (60 th) min		
Intact control				
n = 26	21.93 ± 2.11 18.20 [15.43; 27.53]	25.53 ± 3.24 20.95 [15.20; 25.23]	+ 16.4	13/50
Atropine sulfate				
0.1, n = 7	18.74 ± 1.99 17.80 [14.60; 21.80]	22.04 ± 2.02 22.0 [19.30; 24.30]	+ 17.6	5/71.4
1.0, n = 6	27.77 ± 3.55 25.65 [23.15; 26.43]	38.88 ± 7.51 37.25 [26.83; 54.50]	+ 40.0	3/50
5.0, n = 6	21.55 ± 3.07 19.60 [17.15; 23.25]	44.82 ± 7.33 50.70 [30.53; 60.0]*	+ 108.0	6/100**
Platyphylline hydrochlorate				
0.125, n = 6	12.25 ± 2.14 10.80 [9.78; 12.73]**	27.48 ± 6.76 23.55 [21.75; 24.23]*	+ 124.3	6/100**
1.25, n = 6	12.93 ± 1.33 12.85 [10.68; 14.73]**	22.30 ± 2.30 21.55 [19.65; 25.48]**	+ 72.5	5/83.3
Scopolamine hydrobromide				
0.1, n = 6	15.07 ± 3.70 11.70 [9.45; 16.50]	28.56 ± 6.55 23.60 [21.93; 27.15]*	+ 89.4	6/100**
1.0, n = 6	22.77 ± 3.96 19.85 [15.53; 28.45]	41.47 ± 6.61 39.35 [30.43; 56.00]**	+ 82.1	5/83.3
Naloxone				
5.0, n = 5	25.52 ± 5.68 17.40 [17.00; 36.80]	35.76 ± 7.05 31.20 [20.60; 40.30]*	+ 40.1	100**
Naloxone + scopolamine hydrobromide				
5.0 + 1.0, n = 5	25.52 ± 5.68 17.40 [17.00; 36.80]	55.84 ± 4.16* 60.0 [50.0; 60.0]**	+ 118.8	100**

Note. Statistically significant differences compared to the control: *p < 0.05, **p < 0.01 (according to the Mann-Whitney criterion); *p < 0.01 (according to Fisher's angular transformation); with the initial state within the group: *p < 0.05 (F-test Wilcoxon criterion); n – number of animals in the group, *after 60 min.

Naloxone showed analgesic activity: 40.1%, p < 0.05 in all animals (Table 2). Scopolamine (1 mg/kg), when administered to these mice under

naloxone action, caused a further increase in the analgesic effect – LT increased in all animals (on average by 118.8% relative to baseline, p < 0.05). Thus, under opioid receptor blockade, the analgesic effect of the M-cholinergic antagonist is potentiated. It should be noted that after scopolamine administration following naloxone, the number of jumps on the hot plate as an escape behavior increased significantly (on average to (8.0 ± 2.66) compared to (2.46 ± 1.28) in the intact control, p < 0.05, and (1.60 ± 0.60) under naloxone *per se*, p < 0.05). As the latter value shows, the intensity of this pattern in the naloxone *per se* group was low and even lower than the control level, which does not correspond to the data in [15], where rodents under naloxone tend to react in the hot plate test mainly with escape behavior.

Thus, all tested M-cholinergic antagonists produced an analgesic effect. Scopolamine and platyphylline showed clear analgesic properties at low doses (0.1–0.125 mg/kg). Atropine, at the lowest tested dose of 0.1 mg/kg, showed only a tendency to reduce pain sensitivity, but this effect increased with the dose and reached its maximum at 5 mg/kg. Therefore, atropine sulfate demonstrates a dose-dependent analgesic action that progressively increases across a wide dose range. These results contradict the data in [1], according to which the analgesic effect of atropine sulfate was observed only at doses of 0.001–0.01 mg/kg, and higher doses produced the opposite effect. The differences may be related to methodological features of the cited study, where the criterion of the nociceptive reaction was licking of any limb – both front and hind. This approach, according to our observations and the data in [3], gives less accurate

results than the latency time of hind paw licking. Another possible reason for the differences may be a pharmacogenetic factor: the cited study used Swiss mice, whereas our study used random-bred animals.

The effect of naloxone on pain sensitivity is complex. At ultralow doses (1–100 ng/kg), naloxone blocks mainly high-affinity opioid receptors associated with Gα-protein, which strongly enhances the antinociceptive activity of morphine and at the same time reduces opioid tolerance and dependence [16]. Analgesia caused by low doses of naloxone is considered paradoxical; it was observed after systemic administration of naloxone *per se* or in combination with opioid drugs and was confirmed *in vivo* and *in vitro* in a trigeminal nociception model after local administration into vibrissae in the orofacial formalin test in rats [17]. Non-opioid mechanisms of naloxone are also discussed: at low doses it inhibits toll-like TLR4 receptors in microglia, which play an important role in glial dysregulation of opioidergic mechanisms. This effect of naloxone prevents the release of pro-inflammatory cytokines, which reduces pain sensitivity in a model of neuropathic pain [18].

We used a higher dose of naloxone (5 mg/kg), for which an analgesic effect has been described due to blocking the inhibitory influence of μ-opioid receptors on dynorphinergic neurons, leading to an increase in endogenous opioids and their agonistic action on ν-opioid receptors, to which naloxone has lower affinity [5]. A similar mechanism of naloxone's analgesic action at 10 mg/kg in a model of chronic inflammatory pain induced by Freund's adjuvant was described in [19]. However, in a stress model induced by forced walking for 6 or 9 days, naloxone (10 mg/kg) reduced stress-

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний

Кафедра фармакології та клінічної фармації

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітньо-професійна програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафедри
фармакології та клінічної
фармації**

Сергій ШТРИГОЛЬ

“01” вересня 2026 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ
Дмитра КИРИЛОВА**

1. Тема кваліфікаційної роботи «Аналгетична дія скополаміну на моделі соматичного болю та роль опіоїдергічної ланки в її механізмі»
керівник кваліфікаційної роботи завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації д. мед. н., проф. Сергій ШТРИГОЛЬ
затверджений наказом НФаУ від “06” жовтня 2025 року № 266
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи травень 2026
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи результати даних наукових публікацій, що висвітлюють сучасні стратегії фармакологічної корекції болю, клінічні дані щодо фармакологічних властивостей скополаміну гідроброміду та налоксону гідрохлориду, стандартизовані методики моделювання болю, зокрема моделі термічного ноцицептивного болю, включаючи маркери ноцицептивної реакції.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити). Здійснити системний аналіз сучасних наукових літературних джерел щодо фізіологічних та нейрохімічних механізмів болю і ноцицепції, зокрема їх класифікації та ролі центральних і периферичних ланок ноцицептивної системи; проаналізувати сучасні фармакологічні підходи до корекції больового синдрому; провести аналіз фармакологічних властивостей скополаміну та налоксону, зокрема їх фармакодинаміки, фармакокінетики та впливу на центральну нервову систему; обґрунтувати доцільність їх використання для модифікації ноцицептивної відповіді; описати методичні підходи до оцінки антиноцицептивної активності у тесті «Гаряча пластина»; експериментально дослідити

вплив скополаміну на показники больової чутливості; оцінити вплив налоксону на ноцицептивну реакцію; визначити ефекти комбінованого застосування скополаміну та налоксону та їх можливу взаємодію; провести порівняльний аналіз ефективності досліджуваних схем; здійснити статистичну обробку отриманих результатів із використанням адекватних методів аналізу; узагальнити результати експериментальних досліджень з метою встановлення можливих механізмів антиноцицептивної дії досліджуваних речовин; сформулювати висновки щодо перспектив застосування скополаміну та налоксону як потенційних засобів модифікації больової чутливості та обґрунтувати доцільність подальших досліджень у даному напрямку.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень)

таблиць – 1, діаграм – 2, малюнків – 1

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації	02.10.2025 р.	02.10.2025 р.
2	Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації	18.10.2025 р.	18.10.2025 р.
3	Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації	29.11.2025 р.	29.11.2025 р.
4	Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації	27.02.2026 р.	27.02.2026 р.

7. Дата видачі завдання: «01» вересня 2025 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Аналіз наукової літератури з питань болю та больової чутливості, механізмів регуляції ноцицепції	Вересень 2025 року – січень 2026 року	Виконано
2	Огляд фармакологічних властивостей скополаміну гідроброміду та налоксону гідрохлориду	Вересень 2025 року – лютий 2026 року	Виконано
3	Опанування методів та проведення експериментального дослідження на моделі ноцицептивного болю	Жовтень 2025 року	Виконано
4	Оцінка больової чутливості мишей у тесті «Гаряча пластина»	Жовтень 2025 року	Виконано

5	Статистична обробка та аналіз отриманих результатів	Жовтень – листопад 2025 року	Виконано
6	Написання розділів кваліфікаційної роботи (матеріали, методи, результати та аналіз)	Січень – березень 2026 року	Виконано
7	Формулювання висновків та оформлення кваліфікаційної роботи, перевірка на плагіат	Березень – квітень 2026 року	Виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Дмитро КИРИЛОВ

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Сергій ШТРИГОЛЬ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 266
По Національному фармацевтичному університету
від 06 жовтня 2025 року

Затвердити теми кваліфікаційних робіт 5 курсу (10 семестр) 2025-2026 н. р., група ФМ21(4,10д), освітньо-професійна програма «Фармація», спеціальність «226 Фармація, промислова фармація», галузь знань «22 Охорона здоров'я», рівень вищої освіти другий (магістерський), денна форма здобуття освіти, термін навчання 4 роки 10 місяців

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра фармакології та клінічної фармації					
1.	Кирилов Дмитро Кирилович	Аналгетична дія скополаміну на моделі соматичного болю та роль опіоїдєргічної ланки в її механізмі.	Analgesic effect of scopolamine on somatic pain models and the role of the opioidergic link in its mechanism.	проф. Штриголь С.Ю.	проф. Міщенко О.Я.



ПІДСТАВА: подання декана фармацевтичного факультету доцента Олександра ГОНЧАРОВА

Вірно: пров. фахівець деканату

Алла СЕРДЮК

ФА2.8-03-317

ВИСНОВОК
експертної комісії про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
«30» квітня 2026 р. № 333723526

Проаналізувавши кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти КИРИЛОВА Дмитра, групи Фм21(4,10д)-01, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми «Фармація» очної (денної) форми здобуття освіти на тему: «Аналгетична дія скополаміну на моделі соматичного болю та роль опіоїдергічної ланки в її механізмі / Analgesic effect of scopolamine on somatic pain models and the role of the opioidergic link in its mechanism», експертна комісія дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Заступник голови Комісії,
заступник директора інституту
в складі ЗВО ННІПФ,
доцент



Олена НОВОСЕЛ

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Дмитра КИРИЛОВА

**на тему: «Аналгетична дія скополаміну на моделі соматичного болю
та роль опіоїдергічної ланки в її механізмі»**

Актуальність теми. Роботу присвячено актуальній темі, що пояснюється значною поширеністю больових синдромів та необхідністю вдосконалення підходів до їх фармакологічної корекції. Відомості щодо впливу М-холіноблокаторів та налоксону на больову чутливість суперечливі, як і роль опіоїдних рецепторів у можливому аналгетичному ефекті М-холіноблокаторів. Дмитро КИРИЛОВ розв'язує це завдання.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Цінність висновків полягає в поглибленні знань про властивості М-холіноблокатора скополаміну та опіоїдного антагоніста налоксону як ад'ювантних анальгетиків, що потрібно для вдосконалення знеболення.

Оцінка роботи. Робота Дмитра КИРИЛОВА є закінченим дослідженням на актуальну тему, в якому використано адекватний метод експериментальної фармакології болю, наведено огляд сучасного стану проблеми. Магістрант виконав роботу самостійно, виявив вельми високий рівень загальної та спеціальної підготовки, цілеспрямованість, відповідальність. Має публікацію у фаховому науковому виданні. Робота заслуговує на позитивну оцінку.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Дмитра КИРИЛОВА відповідає чинним вимогам до робіт ступеня вищої освіти «магістр» і рекомендується до захисту.

Науковий керівник _____ проф. Сергій ШТРИГОЛЬ

«14» травня 2026 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр спеціальності
226 Фармація, промислова фармація**

Дмитра КИРИЛОВА

**на тему: «Аналгетична дія скополаміну на моделі соматичного болю
та роль опіоїдергічної ланки в її механізмі»**

Актуальність теми. Тема дослідження характеризується високою актуальністю, що обумовлено необхідністю поглибленого вивчення нейрохімічних механізмів болю та пошуку нових підходів до підвищення ефективності анальгезії. Особливого значення набуває дослідження ролі холінергічної та опіоїдергічної систем у модуляції ноцицепції, а також можливостей використання М-холіноблокаторів як потенційних ад'ювантів у фармакотерапії болю.

Теоретичний рівень роботи. Автор проаналізував значний обсяг літератури (46 джерел), достатньою кількістю сучасних публікацій. На високому рівні розглянуто проблему болю та сучасні підходи до знеболення. Експериментальна частина дослідження добре узгоджена з різнобічним аналізом теоретичного матеріалу. Наведено належну аргументацію наукових положень, коректні посилання на літературні джерела. Теоретичні положення кваліфікаційної роботи пов'язані з реальними проблемами сучасної фармації та медицини, що потребують розв'язання.

Пропозиції автора з теми дослідження. За результатами автор пропонує подальше поглиблене вивчення скополаміну та налоксону як перспективних ад'ювантних анальгетиків.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. На підставі результатів власних досліджень автор доводить анальгетичні властивості скополаміну та налоксону, а також участь опіоїдергічних

механізмів у знеболювальному ефекті М-холіноблокатора; обґрунтовує важливість подальшого вивчення ролі опіодергічної та холінергічної систем у регуляції болю, а також дослідження нових підходів у концепції мультимодальної анальгезії.

Зауваження та пропозиції. У тексті трапляються нечисленні мовні помилки, що не зменшує наукову та практичну цінність кваліфікаційної роботи. У роботі використано обмежену кількість доз скополаміну та налоксону, доречним було б дослідження дозозалежності ефекту. Основна увага роботі приділена антиноцицептивному ефекту, тоді як побічні ефекти скополаміну (седація тощо) розглянуті обмежено.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота здобувача Дмитра КИРИЛОВА повністю відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційної роботи, заслуговує на позитивну оцінку та може бути представлена до захисту для присвоєння автору кваліфікації «Магістр фармації».

Рецензент _____ проф. Оксана МІЩЕНКО

"15" травня 2026 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 19
засідання кафедри фармакології та клінічної фармації

18 травня 2026 р.

м. Харків

Голова: завідувач кафедри, доктор мед. наук, професор Штриголь С. Ю.

Секретар: кандидат фарм. наук, доцент Ветрова К. В.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Деримедвідь Л.В., доц. Белік Г.В., доц. Ветрова К.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Отрішко І.А., доц. Очкур О.В., доц. Савохіна М.В., доц. Степанова С. І., доц. Таран А.В., ас. Верховодова Ю.В., ас. Підгайна В.В. та здобувачі вищої освіти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

СЛУХАЛИ:

1. Здобувача вищої освіти Кирилова Дмитра Кириловича зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Аналгетична дія скополаміну на моделі соматичного болю та роль опіоїдєргічної ланки в її механізмі».

УХВАЛИЛИ:

1. Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Кирилов Дмитро Кирилович допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Голова

Завідувач кафедри, проф.

Сергій ШТРИГОЛЬ

Секретар, доц.

Катерина ВЕТРОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Дмитро КИРИЛОВ
до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійною програмою Фармація
на тему: «Аналгетична дія скополаміну на моделі соматичного болю та роль опіоїддергічної ланки в її механізмі»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Олександр ГОНЧАРОВ

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Дмитро КИРИЛОВ в повному обсязі виконав кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і допускається до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Сергій ШТРИГОЛЬ

«14» травня 2026 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Дмитро КИРИЛОВ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології на клінічній фармації _____ Сергій ШТРИГОЛЬ

«18» травня 2026 року

Кваліфікаційну роботу захищено

в Екзаменаційній комісії

«10» червня 2026 р.

з оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /