

5. Цивунін В. В. Вплив монтелукасту на антиконвульсивний потенціал класичних протиепілептичних засобів: експериментальне дослідження. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т. 19, № 2. С. 172–179.

6. Tsyvunin V. et al. SGLT-2 inhibitors as potential anticonvulsants: empagliflozin, but not dapagliflozin, renders a pronounced effect and potentiates the sodium valproate activity in pentylenetetrazole-induced seizures. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 5 (39). P. 83–90.

7. Цивунін В. В. та ін. Вплив сольових режимів раціону на перебіг судомного синдрому та модуляція ними ефекту вальпроату натрію. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024. Т. 18, № 2. С. 98–106.

DOI <https://doi.org/10.36059/978-966-397-559-7-63>

ПОШУК ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ СИСТЕМНИХ ТЕРМОПРОТЕКТОРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ТЕПЛОВІЙ ТРАВМИ

Чуйкова П. О.

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

Штриголь С. Ю.

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

Вступ. Гостра тепла травма (ГТТ) залишається актуальною медико-соціальною проблемою, особливо в умовах глобального потепління, високих температур довкілля, техногенних катастроф та воєнних дій [1, с. 2450]. Вона супроводжується порушеннями терморегуляції, ураженням центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинної, печінкової та ниркової функцій, змінами гомеостазу й метаболізму [2, с. 3]. Незважаючи на значну поширеність теплових ушкоджень, ефективні фармакологічні засоби системної термопротекції залишаються недостатньо вивченими [3, с. 5].

Мета дослідження. Експериментально обґрунтувати вибір лікарських засобів системної термопротекторної дії шляхом вивчення їхнього впливу

на перебіг ГТТ та функціональний стан основних органів і систем організму.

Матеріали і методи. Експерименти виконано на білих щурах самців масою 250-300 г. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні виварію за вільного доступу до води, постійної вологості та температури повітря +22–23°C. ГТТ відтворювали шляхом 30-хвилинної експозиції за температури +55°C. У скринінгових експериментах порівнювали ефекти низки інгібіторів каскаду арахідонової кислоти (целекоксиб, еторикоксиб, німесулід, диклофенак натрію, ацетилсаліцилова кислота, парацетамол) та глюкозаміну гідрохлориду. Для поглиблених досліджень обрано два засоби, що виявили найвищий термопротекторний ефект – целекоксиб і парацетамол.

Оцінювали динаміку ректальної температури, функціональний стан ЦНС за стандартними поведінковими тестами, фізичну витривалість (плавання до виснаження), гемостаз (коагулограма, D-димер), біохімічні маркери функції печінки та нирок, пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту й енергетичного обміну. Функціональний стан серця визначали електрокардіографічно (ЕКГ) під тіопенталовим наркозом. Водний баланс оцінювали за гематокритом та об'ємом позаклітинної рідини (маркер тіоціанат калію). Для фармакологічного аналізу механізмів дії застосували низку рецепторних антагоністів (атропін, пропранолол, доксазозин, налоксон, біластин, ципрогептадин), вміст ЦОГ-2, білка теплового шоку HSP70, цитокінів (IL-1 β та IL-4) у сироватці крові та печінки визначали імуноферментними методами із використанням видоспецифічних наборів. Результати обробляли статистично (програма *STATISTICA 12.0*), значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

Результати. Запропонована модель ГТТ у щурів характеризувалася добре відтворюваним розвитком виразної гіпертермії (підвищення температури тіла в середньому на $4,24 \pm 0,12^\circ\text{C}$, $n=63$) без летальних наслідків, що робить її придатною для дослідження термопротекторного ефекту. Гіпертермія супроводжувалася типовими патологічними змінами – порушенням поведінкових реакцій, зниженням фізичної витривалості, ураженням усіх протестованих органів і систем. Це підтверджує системний характер ушкоджень за ГТТ та обґрунтовує доцільність фармакокорекції засобами системної дії.

У скринінгу з-поміж протестованих інгібіторів каскаду арахідонової кислоти найбільшу термопротекторну дію мали целекоксиб і парацетамол. Інші інгібітори ЦОГ не забезпечили суттєвого зниження гіпертермії або навіть гальмували відновлення температурного гомеостазу.

І целекоксиб, і парацетамол зменшують гіпертермію, проте їхній вплив на системні прояви ГТТ суттєво різняться. Целекоксиб краще відновлює

функціональний стан ЦНС (насамперед орієнтовно-дослідницьких реакцій) та фізичну витривалість. Парацетамол не поліпшує поведінкові реакції, проте запобігає значному зниженню фізичної витривалості.

За ГТТ виявлялися зміни з боку гемостазу, зокрема підвищення D-димеру (маркер тромбоутворення). Обидва засоби частково нормалізували його, що свідчить про антитромботичний ефект. Після теплової експозиції спостерігали олігурію, гіпонатріємію, гіперкаліємію, гемоконцентрацію та тенденційне зменшення об'єму розподілу тіюціанату калію, що вказує за позиклітинну дегідратацію. Целекоксиб нормалізував електролітний баланс без ознак нефротоксичності, парацетамол не усував порушень водно-сольового гомеостазу і погіршував стан нирок.

Модель ГТТ викликала гіперпротеїнемію внаслідок гемоконцентрації, пригнічення сироваткової гамма-глутамілтрансферази, оксидативний стрес у печінці та зниження енергетичного забезпечення гепатоцитів. Цитолітичні процеси в печінці, судячи за нормальними значеннями АЛТ та АСТ, не посилювалися. У щурів, що отримували целекоксиб, нормалізувалися біохімічні печінкові маркери, активність антиоксидантної системи, рівень АТФ і концентрація сироваткового білка, що свідчить про гепатопротекторний ефект. Вплив парацетамолу на печінку менш сприятливий: зберігалися гіперпротеїнемія та погіршення прооксидантно-антиоксидантного балансу.

Електрокардіографічне дослідження показало, що ГТТ викликає достовірне подовження інтервалу QT, що свідчить про підвищений ризик аритмій. Обидва препарати поліпшують знижену за ГТТ скоротливу функцію міокарда, маркером якої є збільшення систолічного показника. Проте на тлі целекоксибу подовжувався інтервал QT, що вимагає обережності за його клінічного використання в пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями. Парацетамол, навпаки, нормалізував цей показник.

Виявлено відмінності механізмів термопротекторного ефекту досліджуваних засобів: у парацетамолу він має β -адренергічні, серотонін- та опіоїдергічні ланки (пропранолол, ципрогептадин достовірно, а налоксон тенденційно зменшують термопротекторну дію), тоді як ефект целекоксибу пов'язаний насамперед з інгібуванням ЦОГ-2. Пропранолол та доксазозин виявили власні виразні, налоксон, біластин і ципрогептадин – помірні термопротекторні властивості, а атропін *per se* значно погіршив перебіг ГТТ.

За ГТТ значно зростає вміст HSP70, IL-1 β та IL-4 у сироватці крові та печінці, тенденційно знижується маса надниркових залоз (що відрізняє тепловий стрес від інших видів стресу), зменшується маса тимуса та помірно посилюється виразкоутворення у слизовій оболонці шлунка. Стреспротекторні ефекти препаратів за теплового стресу підтверджено

за тріадою Сельє: обидва засоби зберігають коефіцієнти маси наднирників та тимуса в межах норми, запобігають утворенню виразок, проте парацетамол у третині випадків викликає, а целекоксиб усуває гіперемію слизової оболонки шлунка. Обидва інгібітори ЦОГ зменшують HSP70, IL-1 β та IL-4 у сироватці та печінці (целекоксиб достовірно сильніше за парацетамол, $p < 0,001$).

Висновки. Отримані результати підтверджують, що целекоксиб за ГТТ мають виразний системний термопротекторний ефект, поєднуючи антипіретичну, нейро-, гепато-, нефро-, стреспротекторну та антитромботичну дію, пригнічення цитокінової відповіді. Парацетамол ефективно знижує температуру та демонструє кардіологічну безпеку, але поступається целекоксибу за рештою органопротекторних властивостей. Відрізняються тонкі механізми термопротекторної дії обох засобів, які (насамперед целекоксиб) можна розглядати як перспективні фармакокоректори ГТТ. Це обґрунтовує подальше вивчення клінічної ефективності, безпеки та механізмів дії.

Література:

1. Epstein Y., Yanovich R. Heatstroke. *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, No. 25. P. 2449–2459. DOI: 10.1056/NEJMra1810762.
2. Zhang Z., Li X., Liu Y., et al. Heat stroke: Pathogenesis, diagnosis, and current treatment. *Life Sciences*. 2024. Vol. 359. Article 122401. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122401.
3. Xia R., Zhang Y., Wang H., et al. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke. *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. Article 1286556. DOI: 10.3389/fphar.2023.1286556.