

П. О. Чуйкова, С. Ю. Штриголь

Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів і циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: гостра теплова травма, целекоксиб, парацетамол, механізм дії, рецептори, циклооксигеназа-2

Гострі теплові травми (ГТТ), що супроводжуються надмірним підвищенням температури тіла, становлять серйозну медичну проблему, яка в умовах глобальних кліматичних змін набуває дедалі більшої актуальності. Прогресуюче підвищення температури доквілля, часті теплові хвилі й інтенсивні фізичні навантаження в екстремальних умовах значно збільшують ризик розвитку теплового стресу [1]. За сучасних умов воєнної дії, техногенні катастрофи, на жаль, додатково актуалізують проблему ГТТ, зокрема в Україні.

Зазвичай ГТТ супроводжуються пошкодженням серцево-судинної, нервової й інших систем, що може призвести до тяжких наслідків аж до летальних випадків [2]. Попри значний обсяг досліджень у цій галузі, профілактика та лікування ГТТ залишаються складним завданням. Це підкреслює необхідність пошуку нових ефективних термопротекторних засобів [3, 4]. З-поміж потенційних термопротекторів закономірно привертають увагу засоби, що впливають на терморегуляцію шляхом втручання в каскад арахідонової кислоти. Продуктам циклооксигеназного шляху – простагландинам (Пг), зокрема ПгЕ2, належить значна роль у терморегуляції людини та тварин,

зокрема гризунів, на яких здебільшого виконуються експериментальні дослідження [5]. ПгЕ2 вважається кінцевим медіатором гарячки в преоптичній зоні переднього гіпоталамуса. Він утворюється за участю ензиму простагландин Н₂-синтази або циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), що специфічно індукується пропіретиками. Синтезується ПгЕ2 в гіпоталамусі чи потрапляє туди крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) із джерел поза центральною нервовою системою (ЦНС) – остаточно невідомо, проте вважають, що конститутивна ізоформа цього ензиму ЦОГ-1 не відіграє ролі в підвищенні температури [6].

У наших попередніх скринінгових дослідженнях шістьох інгібіторів ЦОГ різної селективності (парацетамолу, ацетилсаліцилової кислоти, диклофенаку натрію, німесулід, целекоксибу, еторикоксибу) на моделі ГТТ у щурів виявлено потужну термопротекторну дію нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) целекоксибу – високоселективного інгібітора ЦОГ-2, а також аналгетика-антипіретика парацетамолу – неселективного інгібітора ЦОГ, що спричиняє, як прийнято вважати, переважно центральну дію. За ГТТ унаслідок 30-хв перебування за температури + 55 °С ці два засоби найефективніше зменшували ступінь гіпертермії тварин порівняно з ефектом інших зазначених НПЗЗ [7]. Також парацетамол та особливо целекоксиб сприяли

поліпшенню фізичної витривалості та функціонального стану ЦНС [8]. Вони мають відмінні механізми дії: відповідно до класичних уявлень, парацетамол діє переважно шляхом пригнічення синтезу Пг у ЦНС (хоча цим його механізми не обмежуються, а щодо впливу на ізоформи ЦОГ існують різні дані); целекоксиб є високо-селективним інгібітором ЦОГ-2 як у ЦНС, так і на периферії [9, 10]. Але питання щодо механізмів термопротекторної дії залишається відкритим. В експериментах на мишах із гарячкою, що її викликано ліпополісахаридом *E.coli*, доведено, що парацетамол виявляє анти-ЦОГ-2 ефект. Гіпотермія, яку він викликає в нормотермічних мишей, зумовлена іншими механізмами, а ЦОГ-1b (ЦОГ-3) не є причетною до цих механізмів [11].

З іншого боку, у механізмах терморегуляції беруть участь різні рецепторні системи організму. Зокрема, опіоїдні, серотонінові, гістамінові, холіно- та адренорецептори тощо беруть участь у модуляції болю, запалення та терморегуляції [12]. Вони є важливими мішенями для розробки нових терапевтичних підходів до профілактики та лікування температурних уражень. На моделі гострої холодової травми показано, що глюкозаміну гідрохлорид зберігає фригопротекторні властивості на тлі блокади β_1 - та β_2 -адренорецепторів пропранололом і стимуляції α_2 -адренорецепторів клонідином. В умовах блокади М-холіноорецепторів атропіну сульфатом або α_1 -адренорецепторів доксазолином фригопротекторна дія глюкозаміну гідрохлориду не виявляється. Отже, М-холіноореактивні й α_1 -адренореактивні системи залучені до механізмів цієї дії [13]. Наші попередні результати [7, 8] обґрунтовують доцільність подальшого поглибленого вивчення парацетамолу та целекокси-

бу як потенційних термопротекторів, зокрема залучення ЦОГ у механізм цього ефекту, який не можна вважати еквівалентом жарознижувальної дії за гарячки.

Мета дослідження – оцінити на моделі ГТТ у щурів ефективність термопротекторної дії парацетамолу та целекоксибу на тлі блокади М-холіноорецепторів, α_1 -адренорецепторів, β_1 - та β_2 -адренорецепторів, опіоїдних рецепторів, H_1 -гістамінових рецепторів, серотонінових 5-HT₂-рецепторів, а також визначити вплив парацетамолу та целекоксибу на вміст ензиму ЦОГ-2 у сироватці крові щурів із ГТТ.

Матеріали та методи. Експерименти виконано на щурах у Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ). Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні віварію за вільного доступу до води, постійної вологості та температурного режиму + 22–23 °С. Усі експерименти схвалені комісією з питань біоетики НФаУ (витяг з протоколу засідання від 10.01.2024 № 12) та проведені з урахуванням вимог Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами 1998 р.), відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3446-IV зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Директиви Європейського союзу 2010/63 EU «Про захист тварин, які використовуються для наукових цілей».

Модель ГТТ відтворювали на 198 білих щурах самцях масою 250–300 г за раніше запропонованою методикою. Вона передбачає тривалість і температуру теплової експозиції, що не викликає загибель тварин і відповідає сучасним нормам біоетики, але

дозволяє створити виразну гіпертермію [7]. Для цього тварин вміщували в термостат за температури + 55 °C на 30 хв. Вимірювали ректальну температуру перед початком і наприкінці теплової експозиції з використанням електронного термометра Gamma Thermo Base. Парацетамол («Здоров'я», Україна) у дозі 125 мг/кг і целекоксиб («Pfizer», Німеччина) у дозі 8,4 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 30 хв до початку теплової експозиції [7]. Застосовували такі антагоністи рецепторів: М-холіноблокатор атропіну сульфат («Дарниця», Україна), 1 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) [14]; α_1 -адреноблокатор доксазозин («Здоров'я», Україна), 5 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш) [15]; $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор пропранолол («Здоров'я», Україна), 4 мг/кг [16]; H_1 -гістаміноблокатор біластин («Фармак», Україна), 5 мг/кг в/ш [17]; блокатор 5-HT₂-серотонінових рецепторів ципрогептадин («EGIS», Угорщина), 10 мг/кг в/ш [18]; блокатор опіоїдних рецепторів налоксон («Здоров'я народу», Україна), 1 мг/кг в/о [19]. Засоби-аналізатори вводили в/ш крізь зонд у вигляді суспензії з твіном-80 в об'ємі 2 мл/кг, в/о – ампульні розчини за 30 хв до парацетамолу або целекоксибу. Критерієм ефективності термопротекторної дії був ступінь підвищення ректальної температури.

У першій серії досліджень 168 щурів випадковим чином поділили на групи відповідно до засобів, що вони отримували. Група 1 – контрольна патологія (ГТТ) (n = 20); група 2 – целекоксиб + ГТТ (n = 18); група 3 – парацетамол + ГТТ (n = 20); група 4 – атропіну сульфат + ГТТ (n = 6); група 5 – атропіну сульфат + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 6 – атропіну сульфат + парацетамол + ГТТ (n = 6); група 7 – пропранолол + ГТТ (n = 6); група 8 – пропранолол +

целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 9 – пропранолол + парацетамол + ГТТ (n = 6); група 10 – доксазозин + ГТТ (n = 6); група 11 – доксазозин + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 12 – доксазозин + парацетамол + ГТТ (n = 6); група 13 – налоксон + ГТТ (n = 6); група 14 – налоксон + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 15 – налоксон + парацетамол + ГТТ (n = 8); група 16 – біластин + ГТТ (n = 6); група 17 – біластин + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 18 – біластин + парацетамол + ГТТ (n = 6); група 19 – ципрогептадин + ГТТ (n = 6); група 20 – ципрогептадин + целекоксиб + ГТТ (n = 6); група 21 – ципрогептадин + парацетамол + ГТТ (n = 6).

У другій серії досліджень визначали вміст ЦОГ-2 у сироватці крові 30 щурів, що були поділені на 4 групи: інтактний контроль (n = 8), контрольна патологія (ГТТ) (n = 7) та тварини з ГТТ, що отримували парацетамол (n = 7) або целекоксиб (n = 8). Після фінальної термометрії щурів наркотизували тіопенталом натрію (40 мг/кг в/о), декапітували та збирали зразки крові для отримання сироватки, в якій визначали вміст ЦОГ-2 з використанням видоспецифічного набору Rat Cyclooxygenase-2 ELISA Kit (MyBioSource, США) на імуноферментному аналізаторі STAT FAX 303+ (США).

Для статистичної обробки результатів використано ліцензійну програму Statistica 10.0 (StatSoftInc., серійний номер STA999K3 47156-W). Характер розподілу визначали за тестом Шапіро-Вілка. Через те, що розподіл здебільшого не мав нормального характеру, для перевірки статистичної значущості відмінностей між кількома незалежними групами використовували критерій Краскала-Волліса. Для з'ясування, між якими саме групами наявні значущі

відмінності, виконували апостеріорні порівняння за критерієм Манна-Вітні. Результати наводили у вигляді медіан, 25 % і 75 % персентилів (Me [Q25;Q75]), середнього арифметичного зі стандартною помилкою ($M \pm m$).

Результати та їх обговорення. Як видно з таблиці, вихідна температура тіла у тварин усіх груп перебувала в межах фізіологічної норми (36,2–38,3 °C). Після теплової експозиції в усіх тварин відзначено підвищення температури порівняно з початковим станом. Особливо виразною була гіпертермія в групі контрольної патології: середнє збільшення сягнуло 5,29 °C (до 43,2 °C), що відповідає тяжкому перебігу ГТТ.

У разі застосування обох інгібіторів ЦОГ *per se* парацетамол зменшив виразність гіпертермії (приріст температури становив у середньому 3,09 °C, тобто в 1,7 разу менше щодо контрольної патології, $p < 0,01$). Целекоксиб, у свою чергу, теж ефективно перешкоджав перегріванню (приріст температури тіла склав у середньому 3,98 °C – у 1,3 разу менше щодо контрольної патології, $p < 0,01$). Це підтверджує встановлені раніше термопротекторні властивості цих препаратів.

У разі застосування атропіну сульфату температура тіла за ГТТ була максимально високою [(43,15 $\pm$ 0,13) °C проти (42,35 $\pm$ 0,22) °C у групі контрольної патології, $p < 0,01$]. Стан атропінізованих щурів був вкрай тяжкий, 2 тварини після теплової експозиції загинули від гіперпірексії (понад 43 °C). Це можна пояснити насамперед зливом механізмів тепловіддачі за блокади М-холінорецепторів, що заважає підвищенню потовиділення. У зв'язку з дещо вищою вихідною температурою тіла щурів цієї групи ступінь її приросту був лише незначно більше, ніж у групі контрольної патології. Але атропін не

вплинув на термопротекторну активність целекоксибу та парацетамолу: ці інгібітори ЦОГ на тлі блокади М-холінорецепторів сприяли статистично значущому зменшенню гіпертермії тією самою мірою, що й *per se*.

У щурів, що отримували доксазозин, спостерігалось виразне та достовірне ($p < 0,01$ щодо контрольної патології) зменшення ступеня підвищення температури тіла в 1,4 разу. Це свідчить про ефективність α_1 -адреноблокатора в контролі гіпертермії, імовірно, завдяки покращанню циркуляції крові та зменшенню системної судинної резистентності, що впливає на терморегуляцію [20]. За комбінації з доксазозином целекоксиб сильніше, ніж *per se* запобігав підвищенню температури ($p < 0,01$). Це, імовірно, пов'язано з синергізмом між пригнічувальним ефектом целекоксибу на синтез Пг та судинорозширювальним впливом доксазозину.

Пропранолол також виявився досить ефективним термопротектором: температура тіла щурів з ГТТ на тлі цього неселективного β -адреноблокатора зросла лише на (3,32 $\pm$ 0,46) °C, що статистично значуще в 1,6 разу поступається приросту температури в групі контрольної патології ($p < 0,01$). Аналізуючи фізіологічні механізми виявленого ефекту, слід відзначити, що блокада β -адренорецепторів здатна знижувати термогенез, що зменшує теплопродукцію [21], а також спричиняє вазодилатацію [22] й сприяє тепловіддачі. Пропранолол не скасував термопротекторний ефект целекоксибу, який на тлі блокади β -адренорецепторів за ГТТ зменшив ступінь гіпертермії до (3,25 $\pm$ 0,41) °C ($p < 0,01$ проти показника групи контрольної патології). Однак за комбінації пропранололу з парацетамолом термопротекторний ефект не виявився: підвищення температури становило в середньому (5,03 $\pm$ 0,57) °C,

Модуляція термопротекторної активності целекоксибу та парацетамолу в комбінації з антагоністами низки рецепторів за гострої теплової травми в щурів, $M \pm m$, $Me [Q25; Q75]$

Група, кількість тварин	Температура тіла, °C		
	вихідна	через 30 хв теплової експозиції	загальне підвищення
<i>Гостра теплова травма без корекції</i>			
Контрольна патологія, n = 20	37,06 ± 0,09 37,1 [37,0; 37,3]	42,35 ± 0,22** 42,4 [41,8; 43,2]	5,29 ± 0,24 5,7 [4,8; 6,1]
<i>Ефекти інгібіторів циклооксигенази per se</i>			
Целекоксиб, n = 18	37,51 ± 0,11 37,5 [37,2; 37,8]	41,49 ± 0,18**, ## 41,6 [40,9; 41,9]	3,98 ± 0,13## 4,1 [3,6; 4,4]
Парацетамол, n = 20	37,56 ± 0,12 37,6 [37,3; 37,9]	40,64 ± 0,23**, ## 40,9 [39,9; 41,5]	3,09 ± 0,24## 3,6 [2,2; 3,9]
<i>Ефекти інгібіторів циклооксигенази на тлі блокади M-холінорецепторів</i>			
Атропіну сульфат, n = 6	37,82 ± 0,20 38,0 [37,7; 38,1]	43,15 ± 0,13**, ##, °, && 43,2 [43,0; 43,4]	5,33 ± 0,25°, && 5,3 [5,0; 5,8]
Атропіну сульфат + Целекоксиб, n = 6	37,97 ± 0,16 37,9 [37,7; 38,2]	41,65 ± 0,56** 42,2 [40,8; 42,3]	3,68 ± 0,60# 4,0 [2,6; 4,4]
Атропіну сульфат + Парацетамол, n = 6	37,68 ± 0,08 37,7 [37,5; 37,8]	40,35 ± 0,15**, ## 40,5 [40,2; 40,6]	2,67 ± 0,16## 2,8 [2,6; 2,9]
<i>Ефекти інгібіторів циклооксигенази на тлі блокади β_1- та β_2-адренорецепторів</i>			
Пропранолол, n = 6	37,82 ± 0,46 37,8 [37,4; 38,7]	41,13 ± 0,39**, ## 41,3 [40,7; 41,8]	3,32 ± 0,46 ##, \$ 3,1 [2,6; 4,1]
Пропранолол + Целекоксиб, n = 6	37,28 ± 0,19 37,2 [37,0; 37,6]	40,53 ± 0,38**, ## 40,8 [40,2; 40,9]	3,25 ± 0,41## 3,1 [3,0; 3,6]
Пропранолол + Парацетамол, n = 6	36,92 ± 0,27 37,0 [36,5; 37,2]	41,95 ± 0,46** 41,8 [41,2; 42,8]	5,03 ± 0,57 4,8 [4,0; 5,8]
<i>Ефекти інгібіторів циклооксигенази на тлі блокади α_1-адренорецепторів</i>			
Доксазозин, n = 6	36,85 ± 0,20 36,7 [36,6; 37,2]	40,60 ± 0,37**, ## 40,6 [39,9; 41,1]	3,75 ± 0,50## 3,8 [2,8; 4,6]
Доксазозин + Целекоксиб, n = 6	37,83 ± 0,26 38,1 [37,4; 38,3]	40,62 ± 0,39**, ## 40,8 [40,0; 41,0]	2,78 ± 0,40## 2,6 [2,3; 3,4]
Доксазозин + Парацетамол, n = 6	37,92 ± 0,08 37,9 [37,8; 38,1]	40,87 ± 0,34**, ## 40,8 [40,6; 41,0]	2,95 ± 0,39## 2,8 [2,5; 3,3]

Група, кількість тварин	Температура тіла, °C		
	вихідна	через 30 хв теплової експозиції	загальне підвищення
<i>Ефекти інгібіторів циклооксигенази на тлі блокади опіоїдних рецепторів</i>			
Налоксон, n = 6	37,08 ± 0,33 37,3 [37,2; 37,5]	41,08 ± 0,19 ^{**} , ^{##} 41,2 [40,8; 41,4]	4,0 ± 0,38 ^{##} 3,9 [3,4; 4,3]
Налоксон + Целекоксиб, n = 6	37,95 ± 0,24 38,1 [37,5; 38,4]	41,58 ± 0,23 ^{**} , [#] 41,4 [41,3; 41,9]	3,63 ± 0,47 ^{##} 3,4 [2,8; 4,4]
Налоксон + Парацетамол, n = 8	37,38 ± 0,13 37,4 [37,1; 37,6]	41,16 ± 0,36 ^{**} , ^{##} 41,6 [40,8; 41,8]	3,79 ± 0,36 ^{##} 3,9 [3,4; 4,5]
<i>Ефекти інгібіторів циклооксигенази на тлі блокади H₁-рецепторів</i>			
Біластин, n = 6	37,25 ± 0,20 37,5 [37,2; 37,5]	41,60 ± 0,19 ^{**} , [#] 41,7 [41,3; 42,0]	4,35 ± 0,34 [#] 4,3 [3,9; 4,7]
Біластин + Целекоксиб, n = 6	37,0 ± 0,43 36,7 [36,3; 37,5]	41,0 ± 0,28 ^{**} , ^{##} 40,9 [40,6; 41,5]	4,0 ± 0,63 [#] 4,0 [3,3; 4,9]
Біластин + Парацетамол, n = 6	37,03 ± 0,33 37,0 [36,5; 37,6]	40,93 ± 0,24 ^{**} , ^{##} 41,0 [40,7; 41,4]	3,90 ± 0,42 ^{##} 3,9 [3,1; 4,7]
<i>Ефекти інгібіторів циклооксигенази на тлі блокади 5-HT₂-рецепторів</i>			
Ципрогептадин, n = 6	37,78 ± 0,20 37,7 [37,5; 38,0]	42,35 ± 0,31 ^{**} 42,3 [42,0; 42,9]	4,57 ± 0,25 [#] 4,4 [4,2; 5,0]
Ципрогептадин + Целекоксиб, n = 6	37,87 ± 0,16 38,0 [37,7; 38,1]	41,97 ± 0,23 ^{**} 42,2 [41,7; 42,4]	4,10 ± 0,35 ^{##} 4,5 [3,7; 4,6]
Ципрогептадин + Парацетамол, n = 6	38,27 ± 0,16 38,3 [38,0; 38,5]	42,37 ± 0,47 ^{**} 42,8 [41,5; 43,2]	4,10 ± 0,39 ^{##} 4,6 [3,6; 4,7]

Примітка. n – кількість тварин у групі, статистично значущі відмінності: ^{**}щодо вихідного стану тієї самої групи, $p < 0,01$; [#]щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$; ^{##}щодо групи контрольної патології, $p < 0,01$; [§]щодо групи пропранолол + парацетамол, $p < 0,05$; [€]щодо групи атропін + парацетамол, $p < 0,01$; ^бщодо групи атропін + целекоксиб, $p < 0,05$.

не поступаючись показнику групи контрольної патології та достовірно перевершуючи приріст температури на тлі парацетамолу *per se* в середньому на 1,94 °C ($p < 0,01$). З одного боку, цей факт свідчить, що в механізмі термопротекторного ефекту парацетамолу беруть участь β-адренергічні механізми, а їхня блокада призво-

дить до втрати такої дії. Інший висновок з цього спостереження полягає в тому, що тонкі механізми термопротекторного ефекту парацетамолу та целекоксибу, дія якого не залежить від блокади β-адренорецепторів, відрізняються.

За умов застосування специфічного антагоніста опіоїдних рецепторів

налоксону підвищення температури тіла становило $(4,0 \pm 0,38)^\circ\text{C}$, що достовірно ($p < 0,01$) поступається в 1,3 разу показникові групи контрольної патології. Це доводить термопротекторні властивості налоксону та підтверджує дані ранніх публікацій, що блокада опіоїдних рецепторів здатна викликати гіпотермічну реакцію [23]. За комбінації налоксону з цеlexоксидом підвищення температури тіла становить $(3,63 \pm 0,47)^\circ\text{C}$ ($p < 0,01$ щодо контрольної патології), що означає відсутність впливу налоксону на термопротекторний ефект цього НПЗЗ. Налоксон не завадив і термопротекторній дії парацетамолу: температура тіла зросла на $(3,79 \pm 0,36)^\circ\text{C}$, $p < 0,01$ проти контрольної патології, хоча тенденційно зменшив її виразність порівняно з ефектом анальгетика-антипіретика *per se* ($p > 0,05$). Ці результати можуть свідчити на користь певної участі опіоїд-ергічної ланки в механізмі термопротекторного ефекту парацетамолу.

Біластин *per se* знижував підвищення температури до $(4,35 \pm 0,34)^\circ\text{C}$, що в 1,2 разу менше, ніж у групі контрольної патології ($p < 0,05$). Отже, біластин має помірний термопротекторний ефект. Його механізм може бути пов'язаний зі зниженням запальної реакції та стабілізацією терморегуляторних процесів шляхом блокади H_1 -гістамінорецепторів [24]. За комбінації біластину як із цеlexоксидом, так і з парацетамолом термопротекторний ефект дещо посилюється, що вказує на синергізм цих засобів.

Ципрогептадин є блокатором серотонінових рецепторів типу 5-HT_2 та гістамінових H_1 -рецепторів [25, 26]. Застосування ципрогептадину *per se* сприяло помірному зменшенню гіпертермії: температура тіла підвищила-

ся в середньому на $(4,57 \pm 0,25)^\circ\text{C}$, тобто в 1,16 разу менше, ніж у групі контрольної патології ($p < 0,05$). За комбінації ципрогептадину з цеlexоксидом підвищення температури становило $(4,10 \pm 0,35)^\circ\text{C}$ ($p < 0,01$ щодо контрольної патології). Аналогічний результат дало спільне застосування ципрогептадину та парацетамолу $(4,10 \pm 0,39)^\circ\text{C}$, $p < 0,01$ проти показника контрольної патології). Проте ступінь збільшення температури за комбінації ципрогептадину та парацетамолу був достовірно вище ($p < 0,05$), ніж на тлі парацетамолу *per se* $(3,09 \pm 0,24)^\circ\text{C}$). Таким чином, одночасна блокада 5-HT_2 - та H_1 -рецепторів не впливає на термопротекторні властивості цеlexоксиду, але зменшує аналогічний ефект парацетамолу.

Ці результати дають підставу щонайменше для двох висновків. По-перше, із 6 протестованих лікарських засобів, кожен з яких репрезентує певну фармакологічну групу, термопротекторні властивості за ГТТ виявлено в 5 препаратів. Найпотужніші з них – антагоністи різних типів адренорецепторів: пропранолол ($\beta_{1,2}$ -адреноблокатор) та доксазозин (α_1 -адреноблокатор), дещо слабші термопротекторні властивості мають антагоніст опіоїдних рецепторів налоксон, антагоніст H_1 -гістамінорецепторів біластин та антагоніст серотонінових рецепторів типу 5-HT_2 із властивостями H_1 -гістаміноблокатора. На відміну від зазначених засобів, антагоніст М-холінорецепторів атропін сприяє максимальному підвищенню температури тіла за ГТТ, що може бути пов'язано з пригніченням потовиділення як важливого механізму тепловіддачі.

По-друге, результати взаємодії використаних засобів як фармакологічних аналізаторів із цеlexоксидом і парацетамолом дають підставу для

розуміння участі певних медіаторних систем і рецепторів у механізмі термопротекторної дії цих двох антипростагландинових препаратів. Усі 6 фармакологічних аналізаторів не заважають прояву термопротекторних властивостей целекоксибу. Отже, у термопротекторній дії цього високо-селективного блокатора ЦОГ-2 не беруть суттєвої участі М-холінергічні, α_1 -адренергічні, β_1 - та β_2 -адренергічні, опіоїдергічні, H_1 -гістамінергічні та 5-HT₂-серотонінергічні механізми. Але в парацетамолу антигіпертермічні властивості зникають на тлі пропранололу, що вказує на суттєву роль β -адренергічних механізмів у термопротекторному ефекті цього анальгетика-антипіретика. До того ж налоксон тенденційно, а ципрогептадин достовірно зменшують зазначений ефект, що дозволяє припустити участь опіоїдергічної та серотонінергічної ланок у механізмі дії парацетамолу.

ЦОГ-2 – індукцйбельний фермент, що експресується за запалення. ЦОГ-2 забезпечує появу великої кількості субстрату для утворення ПгЕ2 та інших простаноїдів, що беруть активну участь у розвитку та прогресуванні запальної реакції [27] за ГТТ. Тому важливо було визначити вплив целекоксибу та парацетамолу на вміст ЦОГ-2 у крові щурів за ГТТ.

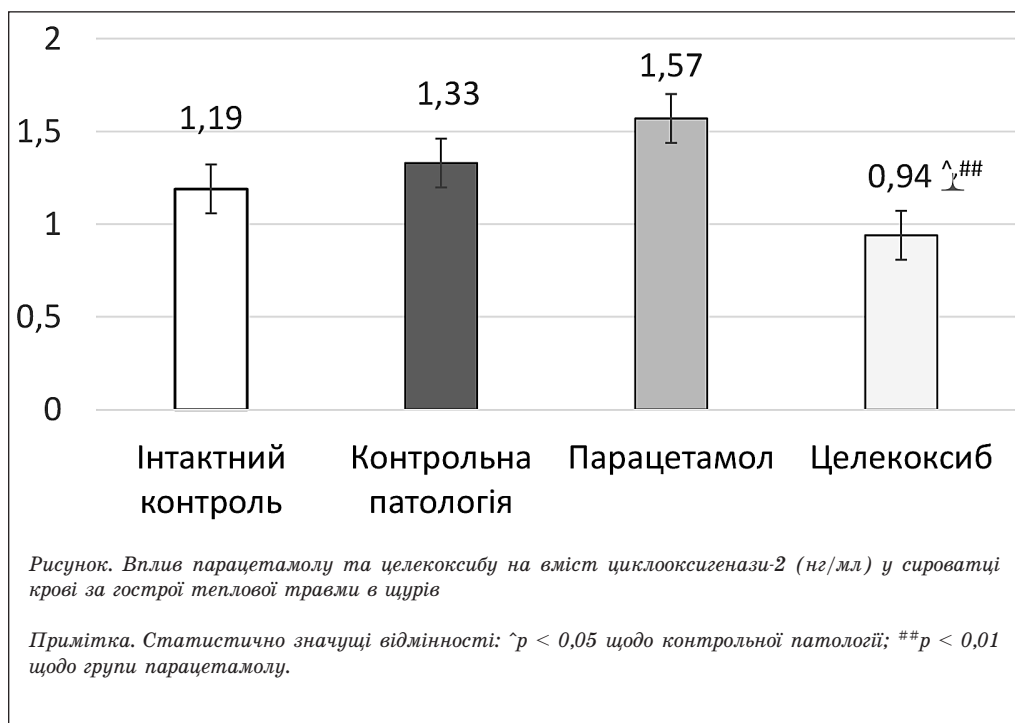
Отримані результати свідчать (рисунок), що після теплової експозиції тенденційно зростає вміст ЦОГ-2 як у групі контрольної патології, так і особливо в групі парацетамолу.

У свою чергу, целекоксиб достовірно зменшує вміст зазначеного ензиму щодо показників груп контрольної патології та парацетамолу (рисунок). Це може бути одною з ланок механізму термопротекторної активності целекоксибу.

Отже, механізми термопротекторного ефекту целекоксибу та парацета-

молу за ГТТ суттєво відрізняються. За використання низки фармакологічних аналізаторів (рецепторних антагоністів) виявлено відсутність участі М-холінергічних, α_1 - та $\beta_{1,2}$ -адренергічних, опіоїдергічних, H_1 -гістамінергічних і 5-HT₂-серотонінергічних механізмів у дії целекоксибу. Проте до термопротекторного ефекту парацетамолу залучені $\beta_{1,2}$ -адренергічні, 5-HT₂-серотонінергічні та меншою мірою опіоїдергічні механізми. З урахуванням зазначеної вище досить очевидної ролі β -адренорецепторів у регуляції температури тіла [21, 22] пояснити, чому $\beta_{1,2}$ -адренергічні механізми відсутні в целекоксибу та наявні в парацетамолу, без додаткових досліджень не виявляється можливим. Щодо наявності опіоїдергічних механізмів дії парацетамолу наші результати узгоджуються з даними [28], відповідно до яких у щурів у тесті «Гаряча пластина» опіоїдергічна ланка залучена до індукції та підтримки антиноцицепції після тижневого застосування як парацетамолу, так і морфіну. На це вказує прогресуюче зменшення кількості опіоїдних μ - (але не κ -) рецепторів у фронтальній корі, хоча на тлі парацетамолу воно виражене менше. Проте в дослідженні на людині показано, що налоксон не пригнічує антиноцицептивну дію парацетамолу, що свідчить про відсутність суттєвого впливу опіоїдної системи на механізм його дії [29].

Щодо ролі серотонінергічних механізмів у дії парацетамолу наші результати підтверджують дані [28, 30] про участь серотонінергічної системи в індукції та підтриманні викликаного парацетамолом антиноцицепції в щурів на моделі «Гаряча пластина», що доводиться зниженням кількості 5-HT₂-рецепторів у фронтальній корі приблизно на 30 % протягом



тижневого застосування цього анальгетика-антипіретика.

Варто зазначити, що механізм дії парацетамолу є багатограним. Цей засіб знижує утворення Пг за введення людині, але *in vitro* слабко інгібує їхній синтез, що опосередкований ЦОГ-1 або ЦОГ-2, хоча пригнічує активність ЦОГ-2 у мікроглії щурів [31]. Існує навіть думка, що в людини парацетамол є селективним інгібітором ЦОГ-2 [32]. Доведено існування близької до ЦОГ-1 ізоформи ЦОГ-3, що її вибірково інгібує парацетамол [33], хоча експресія ЦОГ-3 відбувається лише в ЦНС, і пригнічення цього ензиму не пояснює багатьох периферичних ефектів парацетамолу. Парацетамол інколи вважають атипичним НПЗЗ, позаяк у нього виявлені імуносупресивні властивості *in vivo* [31]. Але останнім часом переважає думка, що цей засіб інгібує всі ізоформи – ЦОГ-1, ЦОГ-2 і ЦОГ-3 [34].

Проте існують інші тонкі механізми, що зумовлюють зазначені ефек-

ти, на жаль, далекі від остаточного з'ясування. Вище наведено дані щодо участі опіоїдергічних (пов'язаних з μ -рецепторами) і серотонінергічних (зумовлених 5-HT₂-рецепторами) ланок механізму дії парацетамолу, що підтверджено нашими результатами. До того ж у головному мозку парацетамол піддається двоетапній метаболічній трансформації, утворюючи N-ацилфеноламін АМ404 [31]. Цей метаболіт перешкоджає функціонуванню декількох мішеней у механізмах болю та терморегуляції, забезпечує зв'язок між парацетамолом та ендоканабіноїдною системою, що включає канабіноїдні (CB) та ванілоїдні рецептори (TRPV1), ендоканабіноїди та ензими, що забезпечують біосинтез і метаболізм останніх. Втручання парацетамолу у функціонування ендоканабіноїдної системи та серотонінергічних шляхів отримує дедалі більше підтверджень, як і вплив на канали транзиторного рецепторного потенціалу

(TRP), вольтажзалежні калієві канали Kv7, інгібування кальцієвих каналів Cav3.2 Т-типу та вплив на синтез оксиду азоту (NO) із L-аргініну [34].

Наші результати доводять, що попри відмінності механізмів дії як целекоксиб, та і парацетамол є ефективними термопротекторами за ГТТ. З'ясування можливої участі зазначених нейрохімічних систем у механізмі термопротекторного ефекту парацетамолу за ГТТ становитиме завдання подальших досліджень.

Висновки

1. В експерименті на щурах в умовах гострої теплової травми целекоксиб у дозі 8,4 мг/кг і парацетамол у дозі 125 мг/кг за в/ш введення виявляють виразну термопротекторну активність, значно знижуючи ступінь підвищення температури тіла.
2. Блокада М-холінорецепторів атропіном погіршує перебіг ГТТ, викликаючи максимальну гіпертерію. Проте термопротекторна активність парацетамолу та целекоксибу на тлі атропіну зберігається, що вказує на відсутність М-холінергічних механізмів у термопротекторній дії обох інгібіторів ЦОГ.

3. Виявлено виразні термопротекторні властивості $\beta_{1,2}$ -адреноблокатора пропранололу та α_1 -адреноблокатора доксазозину, дещо слабші – в антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону, антагоніста H_1 -гістамінових рецепторів біластину й антагоніста серотонінових 5-HT_2 -рецепторів ципрогептадину. Термопротекторний вплив целекоксибу всі зазначені засоби не усувають, а доксазозин навіть посилює.
4. Доксазозин і біластин суттєво не впливають на антигіпертермічний ефект парацетамолу. Пропранолол повністю скасовує його, що свідчить про участь β -адренергічних механізмів у дії парацетамолу. Налоксон тенденційно, а ципрогептадин достовірно послаблює виразність термопротекторної дії аналгетика-антипіретика, що може вказувати на участь опіоїднергічної та серотонінергічної ланок у її механізмі.
5. За ГТТ вміст ензиму ЦОГ-2 у сироватці крові щурів тенденційно збільшується, зокрема на тлі дії парацетамолу. Целекоксиб достовірно зменшує його вміст щодо показників груп контрольної патології та парацетамолу й може брати участь у механізмі термопротекторної активності високоселективного інгібітора ЦОГ-2.

1. Stillman J. H. Heat waves, the new normal: summertime temperature extremes will impact animals, ecosystems, and human communities. *Physiology (Bethesda)*. 2019. V. 34, No. 2. P. 86–100. <https://doi.org/10.1152/physiol.00040.2018>.
2. Bauman J., Spano S., Storkan M. Heat-related illnesses. *Emergency medicine clinics of North America*. 2024. V. 42, No. 3. P. 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2024.02.010>.
3. Knapik J. J., Epstein Y. Exertional heat stroke: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of special operations medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*. 2019. V. 19, No. 2. P. 108–116. <https://doi.org/10.55460/5P2Q-1MBQ>.
4. Sorensen C., Hess J. Treatment and prevention of heat-related illness. *The New England journal of medicine*. 2022. V. 387, No. 15. P. 1404–1413. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2210623>.
5. The influence of environmental and core temperature on cyclooxygenase and PGE2 in healthy humans. C. J. Esh, B. C. R. Christmas, A. R. Mauger et al. *Scientific Reports*. 2021. V. 11. P. 6531. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84563-5>.
6. Blatteis C. M. The onset of fever: new insights into its mechanism. *Progress in Brain Research*. 2007. V. 162. P. 3–14. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62001-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62001-3).

7. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. P. Chuykova, S. Shtrygol', A. Taran et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. V. 2, No. 48. P. 4–11. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.301620>.
8. Chuykova P., Shtrygol' S. The effect of celecoxib and paracetamol on the functional state of the central nervous system, pain sensitivity, and physical endurance in rats with acute heat injury. *Medicni perspektivi*. 2024. V. 29, No. 3. P. 11–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.3.313072>.
9. The role of celecoxib as a potential inhibitor in the treatment of inflammatory diseases – a review. J. V. Cruz, J. M. C. Rosa, N. M. Kimani et al. *Current medicinal chemistry*. 2022. V. 29, No. 17. P. 3028–3049. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210910125229>.
10. Botting R., Ayoub S. S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2005. V. 72, No. 2. P. 85–87. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.10.005>.
11. Acetaminophen: antipyretic or hypothermic in mice? In either case, PGHS-1b (COX-3) is irrelevant. Sh. Li, W. Dou, Y. Tang et al. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2008. V. 85, No. 3–4. P. 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2007.10.007>.
12. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011. V. 30, No. 5. P. 1207–1228. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00109.2011>.
13. Бондарев Е. В., Штрыголь С. Ю. Экспериментальный анализ роли адрено- и холинорецепторов во фригопротекторном действии глюкозамина гидрохлорида. *Вестник фармации*. 2015. Т. 1, № 67. С. 78–82.
14. Pulegone prevents hypertension through activation of muscarinic receptors and cyclooxygenase pathway in L-NAME-induced hypertensive rats. M. A. Razaq, W. Younis, M. N. H. Malik et al. *Cardiovascular therapeutics*. 2023. P. 8166840. <https://doi.org/10.1155/2023/8166840>.
15. The α 1-adrenergic receptor antagonist, doxazosin, reduces alcohol drinking in alcohol-preferring (P) rats. M. L. O'Neil, L. E. Beckwith, C. L. Kincaid et al. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2013. V. 37, No. 2. P. 202–212. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01884.x>.
16. Dynamic resistance training decreases sympathetic tone in hypertensive ovariectomized rats. G. L. Shimojo, R. K. Palma, J. O. Brito et al. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2015. V. 48, No. 6. P. 523–527. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154387>.
17. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. R. Corcóstegui, L. Labeaga, A. Innerarity et al. *Drugs in R&D*. 2006. V. 7, No. 4. P. 219–231. <https://doi.org/10.2165/00126839-200607040-00002>.
18. Pharmacological investigation of the nociceptive response and edema induced by venom of the scorpion *Tityus serrulatus*. E. B. Jr. Nascimento, K. A. Costa, C. M. Bertollo et al. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*. 2005. V. 45, No. 5. P. 585–593. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.12.020>.
19. Morgan M. M., Ataras K. Morphine restores and naloxone-precipitated withdrawal depresses wheel running in rats with hindpaw inflammation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2021. V. 209. P. 173251. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173251>.
20. Gagała I., Szreder Z. The effect of doxazosin, urapidil and indoramin pretreatment on fever produced by *E. coli* lipopolysaccharide in rabbits. *General pharmacology*. 1991. V. 22, No. 5. P. 923–927. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(91\)90231-t](https://doi.org/10.1016/0306-3623(91)90231-t).
21. The β -adrenergic antagonist propranolol partly abolishes thermogenic response to bioactive food ingredients. A. Belza Sparre, M.-B. Gille, S. Schultz et al. *Metabolism*. 2009. V. 58, No 8. P. 1137–1144. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03>.
22. Propranolol. A. A. Al-Majed, A. H. H. Bakheit, H. A. Abdel Aziz et al. *Profiles of drug substances, excipients, and related methodology*. 2017. V. 42. P. 287–338. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2017.02.006>.
23. Eikelboom R. Naloxone, naltrexone and body temperature. *Life Sciences*. 1987. V. 40, No. 11. P. 1027–1032. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90563-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90563-7).
24. Efficacy and safety of bilastine in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. A. Singh Randhawa, N. Mohd Noor, M. K. Md Daud et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. V. 12. P. 731201. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.731201>.
25. Voronova I. 5-HT receptors and temperature homeostasis. *Biomolecules*. 2021. V. 11, No.12. P. 1914. <https://doi.org/10.3390/biom11121914>.
26. Petroianu G. Hyperthermia and serotonin: the quest for a «Better Cyproheptadine». *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23, No. 6. P. 33–65. <https://doi.org/10.3390/ijms23063365>.
27. COX-2-PGE2-EPs in gynecological cancers. Y. Ye, X. Wang, U. Jeschke et al. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020. V. 301, No. 6. P. 1365–1375. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05559-6>.

28. Effect of acute and repeated administration of paracetamol on opioidergic and serotonergic systems in rats. M. Sandrini, G. Vitale, V. Ruggieri et al. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society*. 2007. V. 56, No 4. P. 139–142. <https://doi.org/10.1007/s00011-006-6113-z>.
29. Paracetamol and opioid pathways: a pilot randomized clinical trial. G. Pickering, F. Moustafa, S. Desbrandes et al. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2013. V. 27, No 3. P. 339–345. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.01010.x>.
30. Srikiatkachorn A., Tarasub N., Govitrapong P. Acetaminophen-induced antinociception via central 5-HT_{2A} receptors. *Neurochemistry International*. 1999. V. 34, No. 6. P. 491–498. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(99\)00023-6](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(99)00023-6).
31. The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events. F. J. Caballero, C. M. Navarrete, S. Hess et al. *Biochemical Pharmacology*. 2007. V. 73, No. 7. P. 1013–1023. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.12.001>.
32. Hinz B., Cheremina O., Brune, K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008. V. 22, No. 2. P. 383–390. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8506com>.
33. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. N. V. Chandrasekharan, H. Dai, K. L. T. Roos et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. V. 99, No. 21. P. 13926–13931. <https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>.
34. Przybyła G. W., Szychowski K. A., Gmiński J. Paracetamol – an old drug with new mechanisms of action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2021. V. 48, No. 1. P. 3–19. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13392/>.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Автори висловлюють глибоку подяку всім захисникам України, що зробили можливим виконання цього дослідження. Особлива подяка кандидату біологічних наук Д. В. Литкіну за допомогу в імуноферментних дослідженнях.

П. О. Чуйкова, С. Ю. Штриголь

Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів і циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми

Гострі теплові травми є серйозною проблемою, особливо в умовах глобального потепління, теплових хвиль, воєнних дій і техногенних катастроф. Вони супроводжуються пошкодженням життєво важливих систем організму, що може призводити до летальних наслідків. Ключова роль у терморегуляції належить продуктам метаболізму арахідонової кислоти, зокрема простагландину E₂, що синтезується за участі ензиму циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). У попередніх експериментах ми встановили, що з-поміж низки інгібіторів ЦОГ потужний термопротекторний ефект на моделі гострої теплової травми в щурів демонструють парацетамол і целекоксиб. Обидва препарати зменшують ступінь гіпертермії та поліпшують функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС), однак механізми їхньої дії вимагають уточнення.

Мета дослідження – оцінити на моделі гострої теплової травми в щурів ефективність термопротекторної дії парацетамолу та целекоксибу на тлі блокади М-холінорецепторів, α₁-адренорецепторів, β₁- та β₂-адренорецепторів, опіоїдних рецепторів, H₁-гістамінових рецепторів, серотонінових 5-HT₂-рецепторів, а також визначити вплив парацетамолу та целекоксибу на вміст ензиму ЦОГ-2 у сироватці крові щурів із гострою тепловою травмою.

Експерименти виконано на білих щурах-самцях. Тварин вміщували в термостат за температури + 55 °C на 30 хв. Вимірювали ректальну температуру перед початком та наприкінці теплової експозиції. Парацетамол у дозі 125 мг/кг і целекоксиб у дозі 8,4 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 30 хв до початку теплової експозиції. Засоби-аналізatori (М-холіноблокатор атропіну сульфат, 1 мг/кг; α₁-адреноблокатор доксазозин, 5 мг/кг; β_{1,2}-адреноблокатор пропранолол, 4 мг/кг; H₁-гістаміно-блокатор біластин, 5 мг/кг; блокатор 5-HT₂-рецепторів ципрогептадин, 10 мг/кг; блокатор опіоїдних рецепторів налоксон, 1 мг/кг) вводили за 30 хв до парацетамолу або целекоксибу. Ефективність термопротекторної дії оцінювали за ступенем підвищення ректальної температури. В окремій серії досліджень визначали вміст ЦОГ-2 у сироватці крові щурів.

Целекоксиб і парацетамол виявили типовий термопротекторний вплив. Атропін *per se* збільшив тяжкість теплової травми, але не завадив термопротекторному впливу парацетамолу та целекоксибу, що свідчить про відсутність М-холінергічних механізмів у їхній термопротекторній дії. Виявлено, що пропранолол, доксазозин, налоксон, біластин і ципрогептадин мають власний термопротекторний ефект і не усунили, а доксазозин навіть посилив вплив целекоксибу. Доксазозин і біластин суттєво не вплинули на антигіпертермічний ефект парацетамолу. Пропранолол повністю скасував його, що свідчить про участь β -адренергічних механізмів у дії парацетамолу. Налоксон тенденційно, а ципрогептадин достовірно послабили термопротекторну дію парацетамолу, що може вказувати на участь опіоїдергічної та серотонінергічної ланок в її механізмі. За гострої теплової травми вміст циклооксигенази-2 у сироватці крові контрольних щурів та особливо на тлі дії парацетамолу тенденційно збільшився. Целекоксиб достовірно зменшив його щодо показників груп контрольної патології та парацетамолу, що може брати участь у механізмі його термопротекторної активності.

Таким чином, блокада М-холінорецепторів обтяжує, а блокада α_1 -адренорецепторів, β_1 - та β_2 -адренорецепторів, опіоїдних рецепторів, H_1 -гістамінорецепторів, 5-HT₂-рецепторів полегшує перебіг гострої теплової травми. Механізми, пов'язані з усіма зазначеними рецепторами, не причетні до термопротекторного ефекту целекоксибу. У механізмі термопротекторної дії парацетамолу, на відміну від целекоксибу, β -адренергічна та серотонінергічна (опосередкована 5-HT₂-рецепторами) ланки беруть значну участь, а опіоїдергічна – помірну. Парацетамол тенденційно збільшує, а целекоксиб статистично значуще зменшує вміст ЦОГ-2 у крові щурів із гострою тепловою травмою. Отже, механізми захисного впливу парацетамолу та целекоксибу за гострого впливу високої температури доволі суттєво відрізняються.

Ключові слова: гостра теплова травма, целекоксиб, парацетамол, механізм дії, рецептори, циклооксигеназа-2

P. O. Chuykova, S. Yu. Shtrygol'

Pharmacological analysis of the role of a number of receptor mechanisms and cyclooxygenase-2 on the thermoprotective effect of paracetamol and celecoxib at the model of acute heat injury

Acute heat injuries are a serious problem, especially in conditions of global warming, heat waves, military operations and man-made disasters. They are accompanied by damage to vital body systems, which can lead to lethal consequences. The key role in thermoregulation belongs to the products of arachidonic acid metabolism, in particular prostaglandin E₂, which is synthesized with the participation of the COX-2 enzyme. In previous experiments we established, that among a number of COX inhibitors, paracetamol and celecoxib demonstrate a powerful thermoprotective effect at the model of acute heat injury in rats. Both drugs reduce the degree of hyperthermia and improve the functional state of the CNS, however, the mechanisms of their action require clarification.

The aim of the study – to evaluate the effectiveness of the thermoprotective effect of paracetamol and celecoxib on the background of blockade of M-cholinoreceptors, α_1 -adrenoreceptors, β_1 - and β_2 -adrenoreceptors, opioid receptors, H_1 -receptors, and 5-HT₂ receptors at the model of acute heat injury in rats, as well as to determine the effect of paracetamol and celecoxib on the content of the COX-2 enzyme in the blood serum of rats with acute heat injury.

The experiments were performed on white male rats. The animals were placed in a thermostat at a temperature of + 55° C for 30 min. Rectal temperature was measured before the beginning and after heat exposure. Paracetamol at a dose of 125 mg/kg and celecoxib at a dose of 8.4 mg/kg were administered intragastrically 30 min before the start of heat exposure. The analyzers (M-cholinoblocker atropine sulfate, 1 mg/kg; α_1 -adrenoblocker doxazosin, 5 mg/kg; $\beta_{1,2}$ -adrenoblocker propranolol, 4 mg/kg; H_1 -blocker bilastine, 5 mg/kg; 5-HT₂ receptor blocker cyproheptadine, 10 mg/kg; opioid receptor blocker naloxone, 1 mg/kg) were administered 30 min before paracetamol or celecoxib. The effectiveness of the thermoprotective effect was assessed by the degree of increase in rectal temperature. In a separate series of studies, the content of cyclooxygenase type 2 in the blood serum of rats was determined.

Celecoxib and paracetamol showed a typical thermoprotective effect. Atropine *per se* increased the severity of heat injury, but did not interfere with the thermoprotective effect of paracetamol and celecoxib, which indicates the absence of M-cholinergic mechanisms in their thermoprotective action. It was found that propranolol, doxazosin, naloxone, bilastine and cyproheptadine have their own thermoprotective effect and did not eliminate it, and doxazosin even enhanced the effect of celecoxib. Doxazosin and bilastine did not significantly affect the antihyperthermic effect of paracetamol. Propranolol completely abolished it, which indicates the participation of β -adrenergic mechanisms in the action of paracetamol. Naloxone tended to, and cyproheptadine significantly weakened the thermoprotective effect of paracetamol, which may indicate the participation of opioidergic and serotonergic links in its mechanism. During acute heat injury, the content of cyclooxygenase-2 in the blood serum of control rats and especially against the background of paracetamol treatment tended to increase. Celecoxib significantly reduced it compared to the parameters of the control pathology groups and paracetamol, which may participate in the mechanism of its thermoprotective activity.

Thus, blockade of M-cholinoreceptors aggravates, and blockade of α_1 -adrenoreceptors, β_1 - and β_2 -adrenoreceptors, opioid receptors, H_1 -receptors, 5-HT₂ receptors facilitates the course of acute heat injury. The mechanisms associated with all of the above receptors are not involved in the thermoprotective effect of celecoxib. In the mechanism of thermoprotective action of paracetamol, unlike celecoxib, β -adrenergic and serotonergic (mediated by 5-HT₂ receptors) links play a significant role, and opioidergic – a moderate role. Paracetamol tends to increase, and celecoxib statistically significantly reduces the content of COX-2 in the blood of rats with acute heat injury. Therefore, the mechanisms of protective action of paracetamol and celecoxib during acute exposure to high environmental temperature are significantly different.

Key words: acute heat injury, celecoxib, paracetamol, mechanism of action, receptors, cyclooxygenase-2

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

Надійшла: 10 грудня 2024 р.

Прийнята до друку: 19 лютого 2025 р.

Контактна особа: Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 99 793 66 30. Електронна пошта: shtrygol@ukr.net