

П. О. Чуйкова¹, С. Ю. Штриголь¹, Т. В. Горбач²

Вплив целекоксибу та парацетамолу на маркери перебігу стрес-реакції за гострої теплової травми в щурів: тріада Сельє, білок теплового шоку, інтерлейкіни

¹Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

²Харківський національний медичний університет,
м. Харків

Ключові слова: гостра теплова травма, целекоксиб, парацетамол, тріада Сельє, білок теплового шоку, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-4

Гостра теплова травма (ГТТ) – тяжкий патологічний стан, що виникає внаслідок надмірного впливу високої температури довкілля на організм і супроводжується значними порушеннями гомеостазу, терморегуляції, імунної, нервової, ендокринної, серцево-судинної, видільної, дихальної систем [1]. Актуальність дослідження патогенезу ГТТ та пошуку ефективних засобів її корекції зумовлена кліматичними змінами, зростанням середньорічних температур, збільшенням тривалості теплових хвиль і професійних ризиків, що пов'язані з перегріванням [2].

Фізіологічна відповідь на екстремальний тепловий вплив індукує стресовий каскад, центральною ланкою якого є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (ГННС). Маркери стресу (тріада Сельє: збільшення надниркових залоз, атрофія тимуса й утворення виразок шлунка) віддзеркалюють системну адаптаційну реакцію організму на шкідливий

чинник [3]. У випадках, коли інтенсивність впливу стресуючого чинника перевищує захисну здатність адаптаційних реакцій, на клітинному рівні активується експресія білків теплового шоку (HSP) [4]. Ці білки різної молекулярної маси, зокрема найпоширеніші у ссавців HSP70 (молекулярна маса 70 кДа), виконують низку функцій, зокрема є молекулярними шаперонами, що стабілізують вторинну та третинну структуру білків, запобігаючи їхній агрегації. Транзиторне посилення експресії HSP у відповідь на стресові чинники (несприятливі екологічні умови, захворювання тощо) підтримує функціонування білків і життєздатність клітин, допомагає відновити фізіологічні процеси після стресогенного впливу [5, 6].

Водночас значну роль у патогенезі ГТТ відіграють прозапальні та проти-запальні цитокіни. Прозапальний інтерлейкін-1 β (IL-1 β) бере участь у патогенезі гарячки, стимулює синтез гострофазових білків та активує імуннокомпетентні клітини [7]. IL-1 β відіграє роль у передачі сигналу імунних стимулів від периферії до ЦНС та є медіатором імуніндукованого вивільнення гормону стресу. До цього сигнального

шляху належать гематоенцефалічний бар'єр та індукований центральний синтез простагландинів. IL-1 β бере участь у стрес-реакції, посилюючи синтез кортиколиберину та вироблення адренкортикотропного гормону. Опосередкована IL-1 β активація ГГНС залежить від рецепторів IL-1R1 на негемопоетичних клітинах, таких як ендотеліальні клітини головного мозку, але не залежить від рецепторів на периваскулярних макрофагах [8].

Протизапальний інтерлейкін-4 (IL-4) регулює гуморальну імунну відповідь, сприяє диференціації Т-хелперів II типу та пригнічує синтез запальних медіаторів [9]. Але центральні та периферичні ефекти IL-4 можуть відрізнятися залежно від здоров'я, характеру харчування. У щурів, що споживають багато жирів, уведення IL-4 у шлуночки головного мозку збільшує експресію генів прозапальних цитокінів гіпоталамуса [10]. Після субарахноїдального крововиливу в щурів експресія IL-4 у спинномозковій рідині зростає, а екзогенний IL-4 зменшує неврологічний дефіцит, послаблює клітинний апоптоз, сприяє конверсії фенотипу мікроглії M2 та пом'якшує нейрозапальні реакції [11]. IL-4 виробляють норадренергічні нейрони в *locus coeruleus* (LC) головного мозку, його вивільнення знижується у відповідь на іммобілізаційний стрес. Експресія глюкокортикоїдних рецепторів, тирозингідроксилази та IL-4 відбувається в ідентичних нейронах LC, що вказує на можливу участь ГГНС та симпатико-наднирковомозкової осі в секреції IL-4 у стресовій реакції; існує зворотна залежність між секрецією IL-4 та активацією цих осей [12].

У регуляції запального каскаду бере участь і HSP70, що пов'язано з впливом на шлях ядерного фактора NF- κ B. Зокрема, HSP72 взаємодіє з

комплексом кінази IKK, що необхідно для вивільнення NF- κ B та його переходу в ядро. Отже, білки родини HSP70, окрім збереження структури білка в ускладнених умовах життєдіяльності, запобігають запаленню [13].

Зберігає актуальність пошук ефективних засобів фармакокорекції ГТТ, скерованих на зменшення системного запалення та тяжкості стрес-реакції. Клінічна ефективність більшості застосовуваних препаратів обмежена [14]. Це зумовлює інтерес до пошуку засобів із потенційними термопротекторними властивостями. Привертають увагу інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) з різною селективністю з огляду на їхній вплив на прозапальні механізми: за ГТТ у щурів celecoxib (селективний інгібітор ЦОГ-2) і парацетамол (відносно неселективний інгібітор ЦОГ з переважно центральною дією) ефективніше стримують розвиток гіпертермії порівняно з низкою нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [15]. Проте складові термопротекторного ефекту цих засобів та його механізми, зокрема на рівні впливу на перебіг стрес-реакції за ГТТ, потребують з'ясування. Першу спробу здійснено в цьому дослідженні.

Мета дослідження – оцінити вплив парацетамолу та celecoxibu на системні (тріада Сельє) і молекулярні (HSP70, IL-1 β , IL-4) маркери перебігу стрес-реакції на моделі ГТТ у щурів.

Матеріали та методи. Роботу виконано в Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ). Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні за вільного доступу до води, постійної вологості та температури + 22–23 °C. Експерименти схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (витяг з протоколу від 10.01.2024 № 12) та проведено 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».

На 33 білих щурах-самцях масою 250–300 г відтворювали ГТТ. Вона передбачає тривалість і температуру теплової експозиції, що не веде до загибелі тварин, але викликає виразну гіпертермію [15]. Тварин в індивідуальних пластикових клітках, що не обмежують рухи, вміщували в термостат за + 55 °C на 30 хв. Ректальну температуру вимірювали до та після теплової експозиції електронним термометром Gamma Thermo Base.

Щурів випадковим чином розділили на 4 групи по 8–9 особин. Тваринам груп інтактного контролю (ІК) та контрольної патології (КП) вводили в шлунок 0,5 мл/кг питної води. Ще дві групи склали щури, що отримували парацетамол («Здоров'я», Україна) у дозі 125 мг/кг і цефексид («Pfizer», Німеччина) у дозі 8,4 мг/кг. Зазначені дози є ефективними термопротекторними [15]. Лікарські засоби подрібнювали, суспендували з твіном-80 і вводили внутрішньошлунково через зонд в об'ємі 0,5 мл/100 г маси тіла за 50–60 хв до моделювання ГТТ.

Через 2,5 год після завершення експерименту тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) декапітували, здійснювали забір крові, печінки, тимуса, наднирників і шлунка. Перебіг теплової стрес-реакції оцінювали за критеріями тріади Сельє [3]: роз-

раховували коефіцієнти маси надниркових залоз і тимуса, визначали частоту виразкоутворення в слизовій оболонці шлунка шляхом макроскопічного огляду.

Уміст IL-1 β , (IL-4) та білка теплового шоку HSP70 вимірювали в сироватці крові та гомогенатах печінки методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням сертифікованих наборів реагентів: IL-1 β — Rat IL-1 Beta ELISA Kit (Merck, Німеччина); IL-4 — Quantikine ELISA Rat IL-4 Immunoassay (R&D Systems, США); HSP70 — DOUSET IC ELISA Intracellular Rat Total HSP70 (R&D Systems, США). Оптичну щільність визначали на мікропланшетному фотометрі STAT FAX 303 (США) за довжини хвилі 450 нм. Концентрації досліджуваних біомаркерів розраховували за калібрувальними кривими відповідно до інструкцій виробників наборів.

Результати обробляли статистично (ліцензійна програма Statistica 10.0, StatSoftInc., серійний номер STA999K347156-W). Характер розподілу визначали за тестом Шапіро-Вілка. Позаяк для більшості показників він не був нормальним, для аналізу міжгрупових відмінностей застосовували критерій Краскала-Волліса, а для апостеріорних порівнянь — тест Манна-Вітні. Для аналізу змін всередині групи використовували парний критерій Вілкоксона. Результати наводили як середнє арифметичне зі стандартною помилкою ($M \pm m$) та медіану з 25 % і 75 % персентилями ($Me [Q25; Q75]$). Характер зв'язку між окремими показниками аналізували за коефіцієнтом кореляції Пірсона, характеризуючи напрям і силу зв'язку за Чеддоком.

Результати та їх обговорення. *Температура тіла та загальний стан тварин.* Вихідна ректальна температура

всіх щурів перебувала в межах фізіологічної норми – від 36,1 до 37,1 °С (табл. 1). У групі КП через 30 хв термічного навантаження вона підвищилася в середньому до 41,08 °С (приріст 4,39 °С, $p < 0,01$), що є виразною гіпертермією. Як видно з таблиці 1, парацетамол і целекоксиб суттєво обмежили ступінь гіпертермії: приріст температури у цих групах становив у середньому 3,22 °С та 3,21 °С відповідно ($p < 0,01$ щодо КП), що підтверджує виразні термопротекторні властивості зазначених засобів.

Після ГТТ щури групи КП були здебільшого мляві, малорухливі, з епізодами короткочасного рухового неспокою. Стан тварин із температурою понад 41 °С був тяжкий: вони лежали, в окремих випадках мала місце діарея. На тлі целекоксибу рухова активність була нормальною. Під впливом парацетамолу загальний стан тварин можна характеризувати як проміжний між таким у групах КП та целекоксибу.

Стреспротекторна активність досліджуваних препаратів. У групі ІК коефіцієнт маси наднирників становив $(20,32 \pm 1,90)$ мг/100 г маси тіла, що відповідає фізіологічній нормі (табл. 2).

У групі КП після ГТТ маса наднирників тенденційно знизилася на 22,4 % щодо ІК. Гостре зменшення маси органа, імовірно, зумовлене швидким виснаженням коркового шару. За концепцією Сельє, гострий стрес супроводжується збільшенням маси наднирників. У нашому експерименті зменшення їхньої маси може вказувати на швидко прогресуючий стрес, коли компенсаторні механізми ще не встигли спрацювати або вже вичерпані. Подібні зміни описано в щурів за гострого теплового стресу: після 60 хв впливу значно нижчої, ніж у нашому експерименті, температури 38 °С спостерігалася гіпоплазія пучкової зони (місце синтезу глюкокортикоїдних гормонів, що беруть участь у стрес-реакції), зменшення

Таблиця 1

Температура тіла щурів із моделлю гострої теплової травми за впливу парацетамолу та целекоксибу, °С ($M \pm m$, $Me [Q25; Q75]$)

Температура тіла	Інтактний контроль, n = 8	Контрольна патологія n = 8	Парацетамол, n = 9	Целекоксиб, n = 8
Вихідна		36,69 $\pm$ 0,14 36,7 [36,6; 36,9]	36,71 $\pm$ 0,19 36,6 [36,4; 37,1]	36,46 $\pm$ 0,09 36,5 [36,4; 36,6]
Наприкінці теплової експозиції	36,33 $\pm$ 0,19 36,4 [36,1; 36,7]	41,08 $\pm$ 0,21* 41,1 [40,9; 41,2]	39,93 $\pm$ 0,33* 39,6 [39,2; 40,7]	39,68 $\pm$ 0,13* 39,7 [39,4; 39,9]
Збільшення температури		4,39 $\pm$ 0,24 4,4 [4,1; 4,6]	3,22 $\pm$ 0,32## 3,2 [3,0; 4,1]	3,21 $\pm$ 0,15## 3,2 [3,0; 3,4]

Примітка. Статистично значущі відмінності щодо вихідного стану тієї самої групи: * $p < 0,01$; щодо групи КП: ## $p < 0,01$; n – кількість тварин.

маси та фіброз надниркових залоз, що пов'язують із тяжким швидкоплинним навантаженням на адренкортикальну систему [16]. Очевидно, зменшення маси наднирників відрізняє особливості перебігу стрес-реакції за ГТТ, що потребує додаткового дослідження.

У групах парацетамолу та целекоксибу маса наднирників була вищою, ніж у групі КП [(16,47 ± 1,06) мг/100 г і (18,07 ± 1,39) мг/100 г відповідно], що означає часткову компенсацію функціонального виснаження, зменшену адренергічну мобілізацію та збережену резервну здатність кори надниркових залоз за впливу обох інгібіторів ЦОГ.

Коефіцієнт маси тимуса (табл. 2) у групі КП достовірно знизився до (63,65 ± 5,03) мг/100 г (на 28 % щодо ІК, $p < 0,05$), що свідчить про характерну для стресу атрофію цього органа та посилення глюкокортикоїд-залежної імуносупресії: високий рівень кортикостерону активує апоптоз тимоцитів через глюкокортикоїдні рецептори [17]. На тлі парацетамолу та целекоксибу коефіцієнт маси тимуса тенденційно підвищувався щодо КП [(73,42 ± 8,37) мг/100 г і (67,06 ± 11,48) мг/100 г відповідно], не сягаючи рівня ІК. Це вказує на помірну захисну дію обох засобів, що обмежує глюкокортикоїдну імуносупресію, сприяючи збереженню імунної відповіді.

Таблиця 2

Показники тріади Сельє в щурів із моделлю гострої теплової травми за впливу парацетамолу та целекоксибу ($M \pm m$, $Me [Q25; Q75]$)

Група, кількість тварин	Коефіцієнт маси, мг/100 г		Шлунок: частота	
	наднирників	тимуса	утворень ерозій та виразок	гіперемії слизової оболонки
			відсоток (абсолютна кількість)	
Інтактний контроль, n = 8	20,32 ± 1,90 19,67 [17,71; 22,75]	88,13 ± 8,10 87,34 [70,54; 101,35]	0	0
Контрольна патологія, n = 8	15,76 ± 1,44 16,11 [14,29; 19,00]	63,65 ± 5,03 [#] 59,44 [56,00; 68,54]	12,5 (1/8)	12,5 (1/8)
Парацетамол, 125 мг/кг, n = 9	16,47 ± 1,06 15,91 [14,49; 19,08]	73,42 ± 8,37 70,44 [59,35; 85,79]	0	37,5 (3/8) ^{##}
Целекоксиб, 8,4 мг/кг, n = 8	18,07 ± 1,39 18,0 [15,46; 20,65]	67,06 ± 11,48 65,54 [42,84; 92,15]	0	0

Примітка. Статистично значущі відмінності щодо групи інтактного контролю: [#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$.

У групі КП лише в 1 із 8 щурів (12,5 %) виявлено ерозії та виразки слизової оболонки (табл. 2), що підтверджує початок формування цього компоненту стрес-реакції. Можливо, поява виразок лише в незначній кількості тварин пов'язана з відносно нетривалим впливом стресуючого чинника. На інших експериментальних моделях (водно-імобілізаційний стрес у щурів) виразки та ерозії з'являються після 6 год стрес-навантажень через порушення мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка та гіперсекреції HCl на фоні активації симпатно-адреналової системи [18]. У групах парацетамолу та целекоксибу ерозій і виразок не зареєстровано.

Гіперемія слизової оболонки шлунка є додатковим маркером ступеня uszkodження цього стрес-чутливого органа. У групі КП її частота склала 12,5 %, а на тлі парацетамолу – 37,5 % випадків, що достовірно відрізняється від показника групи ІК ($p < 0,01$) та може свідчити про місцевий подразнювальний або вазоактивний ефект парацетамолу. Такі результати могли б суперечити усталеній думці про відносну безпечність парацетамолу для шлунка [19]. Проте вони підтверджують дані [20], що в щурів з ад'ювантним або індукованим колагеном ІІ артритом, а також із зимозановим запаленням лапи виявлено враження шлунка через 2 год після перорального введення 100 або 250 мг/кг парацетамолу. Дози парацетамолу та час після його введення в нашому та цитованому дослідженні зіставляювані. Відмінність полягає в тому, що ми вивчали вплив цього засобу на шлунок на іншій експериментальній моделі ГГТ, у патогенезі якої також бере участь запалення. Хоча гіперемія слизової оболонки на тлі парацетамолу не супроводжувалася ерозіями та вираз-

ками, вона була виразною та свідчила про подразнення шлунка. Не виключено, що ГГТ сприяє гастротоксичності парацетамолу, що потребує уточнення.

Целекоксиб запобіг гіперемії та виразкоутворенню, що співпадає з даними про його менший гастротоксичний ефект порівняно з іншими НПЗЗ і відсутність пошкодження здорової слизової оболонки [21]. Отже, целекоксиб виявився ефективнішим у запобіганні шлунковим проявам стрес-реакції, імовірно, за рахунок притаманного високоселективним інгібіторам ЦОГ-2 протизапального ефекту без подразнення шлунка [22].

Молекулярні маркери теплового стресу. Після ГГТ у групі контрольної патології спостерігалось різке зростання рівня HSP70 – у сироватці крові у 8 разів, у печінці – у 6 разів щодо показників ІК (табл. 3). Така динаміка свідчить про інтенсивну експресію HSP70, скеровану на підтримання функціонального стану білків за умов гіпертермії. Це зростання можна пояснити активацією транскрипційного фактора теплового шоку (HSF-1), який індукуює експресію HSP70 у відповідь на гіпертермію, оксидативний стрес, денатурацію білків і пошкодження клітинних мембран [23]. Парацетамол знизив приріст HSP70 на 25 % у сироватці та на 50 % у печінці щодо КП. В обох випадках цей показник залишався достовірно вищим за норму ($p < 0,001$), що вказує на часткову захисну дію, але з недостатнім антистресовим ефектом.

Целекоксиб зменшив рівень HSP70 на понад 60 % у сироватці та 80 % у печінці щодо КП ($p < 0,001$) та відповідно на 49 % і на 52 % щодо показників групи парацетамолу ($p < 0,001$). Проте вміст HSP70 на тлі целекоксибу перевищував значення ІК відповідно в 3 рази та в 1,2 разу ($p < 0,001$).

Таблиця 3

Уміст білка теплового шоку HSP70, інтерлейкінів IL-1 β та IL-4 у сироватці крові та гомогенаті печінки щурів після гострої теплової травми під впливом парацетамолу та целекоксибу ($M \pm m$, Me [Q25; Q75])

Показник	Інтактний контроль, n = 8	Контрольна патологія, n = 8	Парацетамол, n = 8	Целекоксиб, n = 8
HSP70, сироватка крові, пг/мл	99,28 $\pm$ 0,84 99,69 [97,86; 100,8]	793,47 $\pm$ 5,17*** 797,63 [785,35; 803,35]	597,06 $\pm$ 4,72***, ### 600,55 [591,07; 605,71]	302,44 $\pm$ 4,26***, ###, \$\$\$ 301,73 [295,94; 311,84]
HSP70, печінка, пг/мл білка	327,17 $\pm$ 2,03 326,72 [323,9; 330,4]	1975,67 $\pm$ 15,77*** 1987,55 [1952,8; 2008,1]	949,30 $\pm$ 5,06***, ### 952,05 [943,8; 958,8]	406,33 $\pm$ 5,97***, ###, \$\$\$ 410,27 [397,2; 418,6]
IL-1 β , сироватка крові, пг/мл	108,02 $\pm$ 1,43 107,92 [105,47; 110,8]	292,09 $\pm$ 2,86*** 292,50 [288,69; 296,08]	202,01 $\pm$ 2,57***, ### 202,30 [198,42; 206,44]	147,40 $\pm$ 1,78***, ###, \$\$\$ 148,10 [144,52; 150,54]
IL-1 β , печінка, пг/мл білка	154,43 $\pm$ 2,27 154,27 [149,55; 159,3]	799,86 $\pm$ 4,35*** 802,31 [790,88; 807,27]	428,13 $\pm$ 4,47***, ### 429,04 [422,18; 432,09]	263,95 $\pm$ 2,29***, ###, \$\$\$ 263,04 [259,22; 268,70]
IL-4, сироватка крові, пг/мл	80,58 $\pm$ 1,31 79,84 [79,06; 81,44]	161,40 $\pm$ 1,29*** 160,05 [159,48; 162,72]	132,77 $\pm$ 1,28***, ### 132,47 [130,48; 135,0]	91,35 $\pm$ 0,72***, ###, \$\$\$ 91,07 [90,21; 92,76]
IL-4, печінка, пг/мл білка	52,93 $\pm$ 0,83 52,78 [51,62; 54,43]	174,35 $\pm$ 2,67*** 173,33 [170,99; 178,91]	101,27 $\pm$ 0,92***, ### 101,30 [99,82; 102,01]	79,78 $\pm$ 0,62***, ###, \$\$\$ 80,06 [79,11; 80,62]

Примітка. Статистично значущі відмінності: ***щодо групи інтактного контролю, $p < 0,001$; ###щодо групи контрольної патології, $p < 0,001$; \$\$\$щодо групи парацетамолу, $p < 0,001$; n – кількість тварин у групі.

Це підтверджує захисний ефект целекоксибу й означає зниження тяжкості клітинного стресу, імовірно через зменшення апоптозу та некрозу клітин печінки (можливо, шляхом стабілізації мембран), зниження вивільнення DAMP-сигналів (молекулярних патернів, асоційованих з ушкодженням – Damage-Associated Molecular Patterns) та пригнічення активації HSF-1, що регулює експресію HSP70 [24].

Інтерлейкіни IL-1 β та IL-4 причетні до патогенезу запального процесу та ГТТ, за якої активується запальний каскад [25]. Порівняно з показниками тварин групи ІК уміст IL-1 β після ГТТ максимально зріс у сироватці крові щурів групи КП майже в 3 рази, у печінці – у 5 разів, що вказує на значну активацію запальної реакції (табл. 3). Таке зростання зумовлено активацією NLRP3-інфламасоми (мультибілковий комплекс вродженого імунітету, активований рецептором NLRP3), що запускається у відповідь на тепловий стрес і призводить до дозрівання IL-1 β за участю каспази-1, та індукцією некрозу й піроптозу гепатоцитів під впливом гіпертермії [25]. Парацетамол зменшив вміст IL-1 β на 31 % у сироватці крові та на 46 % у печінці, що свідчить про помірну протизапальну дію, яку можна пов'язати з гальмуванням синтезу PGE2, хоча й недостатньо ефективну в печінці [26]. Целекоксиб показав найвиразніше зниження IL-1 β на 50 % у сироватці крові та на 67 % у печінці. Це вказує на більш ефективне пригнічення запального каскаду, зменшення активації макрофагів, захист гепатоцитів від цитокін-опосередкованого ушкодження. Подібні результати отримано на моделі сепсису: целекоксиб достовірно знижує IL-1 β у тканинах і сироватці крові в щурів через протизапаль-

ну дію та зменшення оксидативного стресу [27].

Рівень IL-4 після ГТТ також зріс – у групі КП у 2 рази в сироватці крові та в 3 рази в печінці проти показників ІК (табл. 3). Це свідчить про активацію компенсаторних протизапальних механізмів у відповідь на надмірне запалення, що є характерною для феномену CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) – компенсаторної продукції протизапальних медіаторів за системного запалення [28]. На тлі парацетамолу вміст IL-4 знизився на 18 % у сироватці крові та на 42 % у печінці, що вказує на часткове відновлення балансу між про- та протизапальними чинниками. Целекоксиб зменшив рівень IL-4 на 43 % у сироватці крові та 54 % у печінці. Співвідношення IL-1 β /IL-4 в печінці становить 2,9 у групі ІК, 4,6 – у групі КП, що вказує на запалення, 4,2 – у групі парацетамолу (відповідає слабкій протизапальній дії), і 3,3 – у групі целекоксибу, що підтверджує його високу протизапальну активність.

Кореляційний аналіз. Насамперед важливо оцінити зв'язок умісту досліджуваних біомаркерів у сироватці крові, куди вони потрапляють із різних органів, і в печінці (табл. 4).

Сироватковий рівень можна розглядати як системний, печінковий – органний. Спільна закономірність взаємозв'язку сироваткового та печінкового вмісту всіх трьох біомаркерів у різних групах відсутня, значущих кореляцій немає (табл. 4), але є важливими зміни на пряму кореляційних зв'язків залежно від стану тварин і впливу кожного засобу.

Для HSP70 у групі ІК зв'язок відсутній ($r = 0,08$). Це пояснюється низькою експресією HSP70 у нормальних умовах. У групі КП зв'язок помірний зворотний ($r = -0,64$) як

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки між сироватковим і печінковим умістом HSP70 та інтерлейкінів IL-1β, IL-4 в щурів з гострою тепловою травмою під впливом парацетамолу та целекоксибу

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

Примітка. r – коефіцієнт кореляції, p – статистична значущість.

тенденція до збільшення HSP70 у печінці за зменшення в крові. На тлі целекоксибу зв'язок майже зникає, як і в групі ІК (r = 0,13), а парацетамол трансформує його на прямий помітний (r = 0,45): з'являється певний паралелізм змін концентрації HSP70 у печінці та крові.

У випадку обох інтерлейкінів у групі ІК закономірність схожа – зв'язок помірний прямий (r = 0,50 для IL-1β, r = 0,52 для IL-4), але в щурів групи КП у випадку IL-1β він практично повністю зникає (r = -0,06), а у випадку IL-4 трансформується на зво-

ротний (r = -0,53). Якщо целекоксиб формує слабкий або помітний зворотний зв'язок для обох біомаркерів (r = -0,32, r = -0,26 відповідно), то парацетамол зберігає прямий зв'язок, притаманний здоровим щурам групи ІК (r = 0,52, r = 0,51). Протилежні зміни напряму зв'язку сироваткового й органного (печінкового) вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів, очевидно, віддзеркалюють різницю тонких механізмів впливу досліджуваних інгібіторів ЦОГ на запальний каскад.

Значущі кореляції між ступенем гіпертермії та вмістом HSP70 й

інтерлейкінів у сироватці крові відсутні (табл. 5), але напрям зв'язку показовий. Помітний зворотний зв'язок між приростом температури та кількістю HSP70 у групі КП зберігається на тлі парацетамолу, проте целекоксиб трансформує цей зв'язок у помітний прямий: лише за дії високоселективного інгібітора ЦОГ-2 виразність гіпертермії тенденційно відповідає збільшенню сироваткового HSP70. Для пари ΔT –IL-1 β у всіх групах зв'язок слабкий; для пари ΔT –IL-4 у групах КП та парацетамолу – слабкий прямий, а на тлі целекоксибу інвертується на помітний зворотний: що вище рівень сироваткового IL-4, то тенденційно менше гіпертермія.

Аналогічний аналіз для печінки показав, що в групі КП між ступенем гіпертермії та кількістю HSP70 зв'язок помітний прямий, а целекоксиб і парацетамол перетворюють його на зворотний. У парі ΔT –IL-1 β виявлено помітний прямий зв'язок на тлі целекоксибу ($r = 0,625$: зі збільшенням умісту IL-1 β тенденційно зростає гіпертермія), тоді як у групах КП та парацетамолу цей зв'язок слабкий. Щодо пари ΔT –IL-4 у групі КП зв'язок високий зворотний ($r = -0,750$: що вище вміст IL-4, то менше гіпертермія);

целекоксиб трансформує цей зв'язок у статистично значущий високий ($r = 0,827$, $p < 0,05$), що означає достовірний паралелізм ступеня гіпертермії з печінковим рівнем IL-4; парацетамол зберігає прямий характер зв'язку, але значно послаблює його, достовірність втрачається ($r = 0,257$).

Статистично значущих кореляцій між вмістом HSP70 та обох інтерлейкінів під впливом парацетамолу та целекоксибу не виявлено (табл. 6), проте знов-таки привертає увагу характер зв'язку.

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

Таблиця 5

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

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

Примітка. ΔT – ступінь гіпертермії, * $p < 0,05$.

Таблиця 6

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

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

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

У підсумку варто підкреслити, що ГТТ у нелікованих щурів (група КП) викликає стресову й запальну відповідь. Але перебіг теплової стрес-реакції за тріадою Сельє характеризується особливістю: коефіцієнт маси надниркових залоз не зростає, як це зазвичай спостерігається за різних видів гострого стресу, а тенденційно

зменшується, що може свідчити про швидке виснаження наднирників. Невипадковість цього результату підтверджується аналогічним спостереженням на іншій моделі ГТТ [16]. Коефіцієнт маси тимуса у тварин групи КП закономірно знижується, а виразкоутворення в шлунку відбувається не в усіх тварин. Виявлено підвищення HSP70, IL-1β та IL-4 як у крові, так і в печінці.

Парацетамол виявляє термопротекторну дію, зберігає коефіцієнти маси наднирників і тимуса на рівні ІК, запобігає виразкоутворенню, хоча в третині випадків викликає гіперемію слизової оболонки шлунка. Уміст усіх досліджуваних стресових і запальних маркерів у сироватці крові та печінці парацетамол помірно, але статистично значуще знижує. Целекоксиб, який чинить аналогічний термопротекторний ефект і нормалізує всі показники тріади Сельє, демонструє найвищу ефективність щодо молекулярних маркерів, максимально знижуючи рівні HSP70 та обох інтерлейкінів і достовірно перевершуючи парацетамол за цими властивостями. Усе це

свідчить про виразну антистресову та протизапальну дію целекоксибу за ГТТ, зокрема в печінці – одному з ключових органів-мішеней за гіпертермії. Наведені результати підтверджують наші попередні дані, що за ГТТ рівень ЦОГ-2 у сироватці крові щурів групи КП тенденційно збільшується, зокрема на тлі дії парацетамолу, а целекоксиб достовірно зменшує його щодо показників груп КП та парацетамолу, що може брати участь у механізмі термопротекторної активності високоселективного інгібітора ЦОГ-2 [29].

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

Це дослідження, безумовно, має певні обмеження. Перспектива подальшої наукової розвідки полягає в аналізі впливу термопротекторів на гормональне забезпечення теплової стрес-реакції, гістоструктурні зміни стресчутливих органів, уміст HSP70 у головному мозку, нейрозапалення тощо, розширення кола досліджуваних запальних медіаторів.

Висновки

1. Модель ГТТ у щурів супроводжується розвитком виразної гіпертермії, значним підвищенням умісту білка теплового шоку HSP70, цитокінів (IL-1 β та IL-4) у сироватці крові та печінці, а також тенденційним зниженням маси надниркових залоз (що відрізняє тепловий стрес від інших видів стресу), зменшенням маси тимуса та неінтенсивним виразкоутворенням у слизовій оболонці шлунка.
2. Парацетамол (125 мг/кг) і целекоксиб (8,4 мг/кг) виявляють виразну термопротекторну дію, достовірно зменшуючи ступінь гіпертермії.
3. Стреспротекторні ефекти препаратів за теплового стресу підтверджено за тріадою Сельє: обидва засоби зберігають коефіцієнти маси наднирників і тимуса в межах норми, запобігають утворенню виразок, проте парацетамол у третині випадків викликає, а целекоксиб усуває гіперемію слизової оболонки шлунка.
4. Обидва препарати зменшують рівень HSP70, IL-1 β та IL-4 у сироватці крові та печінці тварин із ГТТ, але целекоксиб знижує їхній уміст достовірно сильніше, ніж парацетамол ($p < 0,001$). Ступінь гіпертермії на тлі целекоксибу прямо корелює з умістом IL-4 у печінці ($r = 0,827$, $p < 0,05$).
5. Целекоксиб за ГТТ демонструє виразніший порівняно з парацетамолом протизапальний і стреспротекторний ефект, що виявляється глибшим пригніченням цитокінової відповіді на ГТТ, зниженням HSP70 і нормалізацією показників тріади Сельє. Це експериментально обґрунтовує переваги целекоксибу перед парацетамолом як термопротектора.

1. 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>.
2. 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>.
3. «Stress» is 80 years old: from Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. S. Szabo, M. Yoshida, J. Filakovszky, G. Juhasz. *Current pharmaceutical design*. 2017. V. 23, No. 27. P. 4029–4041. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170622110046>.
4. Tissieres A., Mitchell H. K., Tracy U. M. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *Journal of Molecular Biology*. 1974. V. 84, No. 3. P. 389–398. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(74\)90447-1](https://doi.org/10.1016/0022-2836(74)90447-1).
5. A proposed mechanisms for the induced of cytotoxic T-lymphocyte production by heat shock fusion proteins. B. K. Cho, D. Pulliser, E. Guillen et al. *Immunity*. 2000. V. 12, No. 3. P. 262–272. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80179-x](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80179-x).
6. Heat shock proteins (Hsps) in cellular homeostasis: a promising tool for health management in crustacean aquaculture. V. Kumar, S. Roy, B. K. Behera, B. K. Das. *Life (Basel, Switzerland)*. 2022. V. 12, No. 11. P. 1777. <https://doi.org/10.3390/life12111777>.
7. Interleukin-1 beta – a friend or foe in malignancies? R. Bent, L. Mol, S. Grabbe, M. Bros. *International journal of molecular sciences*. 2018. V. 19, No. 8. P. 2155. <https://doi.org/10.3390/ijms19082155>.
8. Interleukin-1 β induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis is dependent on interleukin-1 receptors on non-hematopoietic cells. T. Matsuwaki, A. Eskilsson, U. Kugelberg et al. *Brain, behavior, and immunity*. 2014. V. 40. P. 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.015>.
9. Interleukin 4 inhibits the production of some acute-phase proteins by human hepatocytes in primary culture. P. Loyer, G. Ilyin, Z. Abdel Razzak et al. *FEBS letters*. 1993. V. 336, No. 2. P. 215–220. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)80806-6](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80806-6).
10. Central administration of interleukin-4 exacerbates hypothalamic inflammation and weight gain during high-fat feeding. S. Oh-I, J. P. Thaler, K. Ogimoto et al. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2010. V. 299, No. 1. P. 47–53. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00026.2010>.
11. Interleukin-4 modulates neuroinflammation by inducing phenotypic transformation of microglia following subarachnoid hemorrhage. J. Wang, L. Wang, Q. Wu et al. *Inflammation*. 2024. V. 47. P. 390–403. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01917-z>.
12. Decreased interleukin-4 release from the neurons of the *Locus Coeruleus* in response to immobilization stress. H. J. Lee, H. J. Park, A. Starkweather et al. *Mediators of inflammation*. 2016. V. 2016. P. 3501905. <https://doi.org/10.1155/2016/3501905>.
13. Білки теплового шоку – нова ланка в механізмах дії лікарських засобів. Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, О. В. Шумейко, О. О. Нагорна. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Т. 1, № 4. С. 31–41.
14. Pryor R. R., Pryor J. L., McDermott B. P. Persistent knowledge gaps regarding exertional heat stroke treatment. *Journal of athletic training*. 2022. V. 57, No. 8. P. 756–759. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-366-19>.
15. 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>.
16. Effect of acute heat stress on rat adrenal glands: a morphological and stereological study V. Koko, J. Djordjeviae, G. Cvijiae, V. Davidoviae. *The Journal of experimental biology*. 2004. V. 207, No. 24. P. 4225–4230. <https://doi.org/10.1242/jeb.012801>.
17. Ansari A. R., Liu H. Acute thymic involution and mechanisms for recovery. *Archivum immunologiae et therapiarum experimentalis*. 2017. V. 65, No. 5. P. 401–420. <https://doi.org/10.1007/s00005-017-0462-x>.
18. Gastric mucosal damage in water immersion stress: mechanism and prevention with GHRP-6. S. Guo, Q. Gao, Q. Jiao et al. *World journal of gastroenterology*. 2012. V. 18, No. 24. P. 3145–3155. doi:10.3748/wjg.v18.i24.3145.
19. Bannwarth B. Gastrointestinal safety of paracetamol: is the any cause for concern? *Expert Opinion on Drug Safety*. 2004. V. 3, No. 4. P. 269–272. <https://doi.org/10.1517/14740338.3.4.269>.
20. Rainsford K. D., Whitehouse M. W. Paracetamol [acetaminophen]-induced gastrototoxicity: revealed by induced hyperacidity in combination with acute or chronic inflammation. *Inflammopharmacol*. 2006. V. 14. P. 150–154. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1389-8>.
21. Withdrawn: Celecoxib for rheumatoid arthritis. S. E. Garner, D. Fidan, R. R. Frankish et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. V. 6, No. 6, CD003831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003831.pub2>.
22. Shin S. Safety of celecoxib versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older patients with arthritis. *Journal of pain research*. 2018. V. 11. P. 3211–3219. <https://doi.org/10.2147/JPR.S186000>.

-
23. Liu J. F., Chen P. C., Ling T. Y., Hou C. H. Hyperthermia increases HSP production in human PDMCs by stimulating ROS formation, p38 MAPK and Akt signaling, and increasing HSF1 activity. *Stem cell research & therapy*. 2022. V. 13, No. 1. P. 236. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02885-1>.
24. Masser A. E., Ciccarelli M., Andréasson, C. Hsf1 on a leash – controlling the heat shock response by chaperone titration. *Experimental cell research*. 2020. V. 396, No. 1. 112246. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112246>.
25. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. S. Paik, J. K. Kim, P. Silwal et al. *Cellular & molecular immunology*. 2021. V. 18, No. 5. P. 1141–1160. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00670-3>.
26. AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. S. W. Saliba, A. R. Marcotequi, E. Fortwängler et al. *Journal of neuroinflammation*. 2017. V. 14, No. 1. P. 246. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1014-3>.
27. Effect of Celecoxib and Infliximab against multiple organ damage induced by sepsis in rats: a comparative study. S. R. Senousy, M. El-Daly, A. R. N. Ibrahim et al. *Biomedicines*. 2022. V. 10, No. 7. P. 1613. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071613>.
28. NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. M. Sandler, J. Glaubitz, A. Wilden et al. *Gastroenterology*. 2020. V. 158, No. 1. P. 253–269. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.040>.
29. Чуйкова П. О., Штриголь С. Ю. Фармакологічний аналіз ролі низки рецепторних механізмів та циклооксигенази-2 у термопротекторній дії парацетамолу та целекоксибу на моделі гострої теплової травми. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2025. Т. 19, № 1. С. 68–81. <https://doi.org/10.33250/19.01.068>.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Автори щиро вдячні всім захисникам України, віддана боротьба яких зробила можливим це дослідження.

П. О. Чуйкова, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач

Вплив целекоксибу та парацетамолу на маркери перебігу стрес-реакції за гострої теплової травми в щурів: триада Сельє, білок теплового шоку, інтерлейкіни

Гостра тепла травма (ГТТ) є критичним патологічним станом, що виникає внаслідок надмірного впливу високої температури довкілля на організм, супроводжується порушенням гомеостазу та розвитком системної стресової відповіді. Її основний прояв відомий як триада Сельє: гіпертрофія надниркових залоз, атрофія тимуса та виразкові ураження слизової оболонки шлунка. Значну роль у патогенезі ГТТ відіграють молекулярні медіатори стресу та запалення, зокрема білки теплового шоку та цитокіни. Залишається актуальним пошук ефективних засобів фармакологічної корекції теплового ураження, скерованих на зменшення системного запалення та тяжкості стрес-реакції. Як показано раніше, такими засобами можуть бути інгібітори ЦОГ целекоксиб і парацетамол.

Мета дослідження – оцінити вплив парацетамолу та целекоксибу на системні (триада Сельє) і молекулярні (HSP70, IL-1 β , IL-4) маркери перебігу стрес-реакції на моделі ГТТ у щурів.

Експерименти виконано на білих щурах-самцях, яких піддавали впливу температури + 55 °C протягом 30 хв. Вимірювали ректальну температуру перед початком і наприкінці теплової експозиції. Парацетамол у дозі 125 мг/кг або целекоксиб у дозі 8,4 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 60 хв до початку експозиції. Показники стрес-реакції оцінювали за критеріями триади Сельє (коефіцієнти маси надниркових залоз і тимуса, частота виразкоутворення) та рівнем HSP70, IL-1 β і IL-4 у сироватці крові й гомогенатах печінки (методом ІФА).

ГТТ у щурів супроводжувалася гіпертермією, значним підвищенням умісту білка теплового шоку й інтерлейкінів у сироватці крові та печінці, а також системними проявами: тенденційним зниженням маси надниркових залоз (що відрізняє модель теплового стресу), достовірним зменшенням маси тимуса та неінтенсивним виразкоутворенням у слизовій оболонці шлунка. Парацетамол і целекоксиб виявили виразну термопротекторну дію та стреспротекторні властивості: зберігали нормальні коефіцієнти маси надниркових залоз і тимуса, знижували частоту виразкоутворення, зменшували вміст HSP70, IL-1 β та IL-4 у сироватці крові та печінці. Целекоксиб ефективніше знижував запальні та стресові маркери порівняно з парацетамолом, а також запобігав розвитку гіперемії слизової оболонки шлунка. Достовірні кореляційні зв'язки між ступенем гіпертермії та вмістом досліджуваних маркерів у сироватці крові та печінці, а також між їхніми сироватковими та печінковими рівнями відсутні, що підкреслює складний, багатофакторний патогенез гіпертермії за ГТТ. Єдиний статистично значущий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0.827$, $p < 0,05$) виявлено між виразністю гіпертермії та вмістом IL-4 у печінці під впливом целекоксибу. Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування насамперед целекоксибу як термопротекторного засобу за ГТТ.

Ключові слова: гостра теплова травма, celecoxib, парацетамол, триада Сельє, білок теплового шоку, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-4

P. O. Chuykova, S. Yu. Shtrygol', T. V. Horbach

The influence of celecoxib and paracetamol on the markers of stress response under acute heat injury in rats: Selye's triad, heat shock protein, interleukins

Acute heat injury (AHI) is a critical pathological condition caused by excessive exposure of the body to high environmental temperatures, accompanied by homeostasis disruption and the development of a systemic stress response. Its primary manifestation is known as Selye's triad: adrenal gland hypertrophy, thymus atrophy, and ulcerative lesions of the gastric mucosa. Molecular mediators of stress and inflammation, in particular heat shock proteins and cytokines, play a significant role in the pathogenesis of AHI. The search for effective pharmacological agents aimed at reducing systemic inflammation and the severity of the stress response remains relevant. Previous studies have shown that COX inhibitors such as celecoxib and paracetamol may serve as such agents.

The aim of the study was to assess the effects of paracetamol and celecoxib on systemic (Selye's triad) and molecular (HSP70, IL-1 β , IL-4) markers of the stress response in a rat model of AHI.

The experiments were conducted on male white rats exposed to a temperature of + 55 °C for 30 min. Rectal temperature was measured before and after the heat exposure. Paracetamol at a dose of 125 mg/kg or celecoxib at a dose of 8.4 mg/kg was administered intragastrically 60 min before the exposure. Stress-response parameters were assessed based on Selye's triad criteria (relative weights of the adrenal glands and thymus, frequency of ulceration), as well as the levels of HSP70, IL-1 β , and IL-4 in blood serum and liver homogenates (measured by ELISA).

Acute heat injury in rats was accompanied by hyperthermia, a significant increase in the levels of heat shock protein and interleukins in blood serum and liver, as well as systemic manifestations: a tendency toward reduced adrenal gland mass (a specific feature of the heat stress model), significant thymus mass loss, and mild ulcerative lesions in the gastric mucosa. Paracetamol and celecoxib demonstrated marked thermoprotective and stress-protective properties: they preserved normal adrenal and thymus mass indices, reduced the frequency of ulceration, and decreased the content of HSP70, IL-1 β , and IL-4 in blood serum and liver. Celecoxib more effectively reduced inflammatory and stress markers compared to paracetamol and also prevented the development of mucosal hyperemia in the stomach. No statistically significant correlations were found between the degree of hyperthermia and the levels of studied markers in serum and liver, or between their serum and hepatic concentrations, highlighting the complex, multifactorial pathogenesis of hyperthermia in AHI. The only statistically significant direct correlation ($r = 0.827$, $p < 0.05$) was found between the severity of hyperthermia and the level of IL-4 in the liver under the influence of celecoxib. The results obtained provide experimental evidence for the advisability of using celecoxib in particular as a thermoprotective agent in acute heat injury.

Key words: acute heat injury, celecoxib, paracetamol, Selye's triad, heat shock protein, interleukin-1 β , interleukin-4

Надійшла: 17 липня 2025 р.

Прийнята до друку: 18 листопада 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