

С. Ю. Штриголь¹ <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

П. О. Чуйкова¹ <https://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

Т. В. Горбач² <https://orcid.org/0000-0003-4819-7220>

І. О. Лебединець¹ <https://orcid.org/0000-0001-6901-0045>

ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК, ОБМІН НАТРІЮ ТА КАЛІЮ ТА ОБ'ЄМ ПОЗАКЛІТИННОЇ РІДИНИ В ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 615.276:616.61:616-001.17:599.323.4

С. Ю. Штриголь¹, П. О. Чуйкова¹, Т. В. Горбач², І. О. Лебединець¹

ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК, ОБМІН НАТРІЮ ТА КАЛІЮ ТА ОБ'ЄМ ПОЗАКЛІТИННОЇ РІДИНИ В ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Стаття присвячена дослідженню впливу парацетамолу та целекоксибу на функціональний стан нирок, обмін натрію та калію, об'єм позаклітинної рідини та гематокрит у щурів за гострої теплової травми. В експерименті на щурах досліджено термопротекторну ефективність обох препаратів та їх ренальні ефекти. У нелікованих тварин 30-хвилинна експозиція за +55°C викликала ушкодження нирок, гіпонатріємію, гіперкаліємію, гемоконцентрацію. Парацетамол (125 мг/кг) ефективно зменшував гіпертермію, але погіршував стан нирок, не усував електролітні порушення. Целекоксиб (8,4 мг/кг) редукував гіпертермію та коригував гіпонатріємію та гіперкаліємію без додаткової нефротоксичності. Результати обґрунтовують доцільність використання целекоксибу як термопротектора за гострих теплових травм.

Ключові слова: гостра теплова травма, парацетамол, целекоксиб, нирки, обмін натрію та калію

UDC 615.276:616.61:616-001.17:599.323.4

S. Yu. Shtrygol¹, P. O. Chuykova¹, T. V. Horbach², I. O. Lebedynets¹

EFFECT OF PARACETAMOL AND CELECOXIB ON RENAL FUNCTION, SODIUM AND POTASSIUM METABOLISM, AND EXTRACELLULAR FLUID VOLUME IN RATS UNDER ACUTE HEAT INJURY

¹National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Introduction. Acute heat injury is a life-threatening condition caused by excessive environmental heat exposure. It leads to impaired thermoregulation, dehydration, electrolyte imbalance, renal dysfunction, and systemic inflammation. The limited efficacy of existing pharmacological treatments highlights the need to explore new thermoprotective agents. In a rat model, celecoxib and paracetamol have shown thermoprotective properties, outperforming several NSAIDs. However, their impact on renal function and water-electrolyte balance under heat stress remains unclear. Previous studies have shown that celecoxib and paracetamol have prevented hyperthermia, but only celecoxib improves CNS function during the recovery period.

The aim of the study is to evaluate the effect of paracetamol and celecoxib on renal function, extracellular fluid volume, and hematocrit under acute heat injury.

Materials and methods. The study was conducted on 57 adult white male rats exposed to + 55°C for 30 minutes. Paracetamol (125 mg/kg) and celecoxib (8.4 mg/kg) were administered orally before exposure. Renal function, sodium and potassium metabolism, extracellular fluid volume, and hematocrit were assessed by standard methods.

Results. Heat injury led to hyperthermia, oliguria, reduced glomerular filtration rate, hyponatremia, hyperkalemia, and hemoconcentration. Both drugs reduced hyperthermia. However, paracetamol caused acute renal failure, azotemia, and worsened electrolyte imbalance. Celecoxib corrected ion disturbances, normalized the sodium/potassium ratio, showed no nephrotoxicity, and reduced hemoconcentration. The findings justify the use of celecoxib as a potential thermoprotective agent.

Keywords: acute heat injury, paracetamol, celecoxib, kidneys, sodium-potassium metabolism.

Вступ

Гостра теплова травма (ГТТ) – небезпечний патологічний стан, що виникає внаслідок надмірного впливу високих температур довкілля на організм. Останніми роками середня температура на Землі зростає при-

близно на 0,8°C, що негативно впливає на здоров'я. Почастішали випадки екстремальної спеки – теплові хвилі, що є найпоширенішими причинами смертності, пов'язаної з погодними умовами [1]. Особливо небезпечні вони для окремих груп населення. У зоні підвищеного ризику – люди похилого віку зі зниженою ефективністю терморегуляції. До груп ризику належать і пацієнти з хронічними хворобами (такими як серцева недостатність, бронхолегеневі захворювання, цукровий діабет, ниркова недостатність тощо), а також з над-

© С. Ю. Штриголь, П. О. Чуйкова, Т. В. Горбач та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Матеріали та методи

мірною масою тіла, у яких порушена тепловіддача. Схильні до ГТТ особи, що працюють або тривалий час перебувають на відкритому повітрі у спекотну погоду, зокрема працівники сільського господарства, будівельники, військові, рятувальники [2].

Важливим механізмом підтримання сталої температури тіла є потовиділення, що допомагає розсіювати тепло за випаровування з поверхні шкіри [3]. Організм може виділяти до 10–12 л поту на день, що викликає значні втрати Na^+ та K^+ . Це пов'язано зі зменшенням об'єму плазми та позаклітинної рідини, переміщенням води з клітин до міжклітинного простору. Гіповолемія стимулює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) та активує вивільнення вазопресину, катехоламінів, кортизолу. За ГТТ значно страждають нирки. Знижується їх перфузія та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) через зменшення об'єму циркулюючої крові, що зумовлює ризик гострої ниркової недостатності. Падіння ниркового кровоплину активує механізми вазоконстрикції та додатково зменшує ШКФ. Внаслідок дегідратації і втрати електролітів порушуються функції ниркових каналців, що може спричинити тубулоінтерстиціальне ураження, особливо за гіпоксії тканин [3;4]. За вичерпання механізмів компенсації та подальшого збільшення температури тіла активується пероксидне окиснення ліпідів з ушкодженням клітинних мембран, некрозом тканин, вивільненням запальних медіаторів (цитокінів), системною запальною відповіддю та розвитком поліорганної недостатності [4]. До патологічного процесу залучаються центральна нервова система (енцефалопатія, порушення когнітивних функцій), серцево-судинна система (аритмії, артеріальна гіпотензія, ішемія міокарда) та шлунково-кишковий тракт (ішемічна ентеропатія, підвищена проникність слизової оболонки). Гіпертермія знижує здатність підтримувати водно-електролітний баланс, зневоднення викликає гемоконцентрацію – підвищується гематокрит, збільшується ризик тромботворення [4; 5].

Ефективність лікарських засобів за ГТТ не доведена, що зумовлює необхідність пошуку нових термопротекторів [6]. Запальна відповідь пов'язана з каскадом арахідонової кислоти, що відіграє значну роль у патогенезі теплових уражень. Тому привертають увагу інгібітори циклооксигенази (ЦОГ). На моделі ГТТ у щурів високоселективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб та неселективний інгібітор ЦОГ парацетамол мають термопротекторні властивості, перевершуючи низку нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), зокрема неселективних інгібіторів ЦОГ ацетилсаліцилової кислоти та диклофенаку натрію, помірно селективного (німесулід) та високоселективного інгібіторів ЦОГ-2 еторикоксибу [7]. Але інгібітори ЦОГ можуть негативно впливати на нирки [8]. Постає питання щодо впливу целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан нирок та водно-сольового обміну за ГТТ, що потребує експериментального обґрунтування.

Мета дослідження – оцінити вплив целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан нирок, об'єм позаклітинної рідини та гематокрит за ГТТ.

Експеримент виконано на 57 білих щурах самців масою 250–300 г. Тварин утримували у стандартних поліпропіленових клітках за температури 21–25 °C та відносної вологості 50% у вентильованих приміщеннях із 12-годинним циклом день/ніч і вільним доступом до їжі та води. Протокол дослідження схвалено комісією з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 12 від 10.01.2024 р.), він відповідає вимогам 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 № 3446–IV від 21.02.2006 р. зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Директиви Європейського Союзу 2010/63 EU «Про захист тварин, які використовуються для наукових цілей».

У двох серіях дослідів щурів випадковим чином поділили на 4 групи: 1) інтактний контроль (ІК); 2) контрольна патологія (КП); 3) тварини, яким внутрішньошлунково (в/ш) вводили парацетамол; 4) щури, що отримували целекоксиб. Використано парацетамол (капсули, «Здоров'я», Україна) у дозі 125 мг/кг та целекоксиб (капсули, «Pfizer», Німеччина) у дозі 8,4 мг/кг [7]. Препарати подрібнювали, суспендували за допомоги твіну-80 та вводили кризь зонд в/ш в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тіла за 50–60 хв до моделювання теплової травми. Щури груп ІК та КП отримували в/ш воду питну в такому ж об'ємі. ГТТ моделювали за методикою, що викликає виразну гіпертермію без загибелі тварин [7]. Щурів вміщували у термостат за температури +55 °C на 30 хв. Перед початком та наприкінці теплової експозиції вимірювали ректальну температуру електронним термометром Gamma Thermo Base. За добу до ГТТ тварин адаптували до водного навантаження та умов збирання сечі в обмінних клітках.

У першій серії досліджень через 30 хв після теплового впливу визначали стан видільної функції нирок щурів в умовах водного навантаження. Щурам у шлунок вводили питну поду (3% від маси маси тіла) та вміщували їх в обмінні клітки для збирання сечі за 2 год. По завершенні тварин наркотизували тіопенталом натрію (40 мг/кг внутрішньочеревно), через 5–10 хв. декапітували та збирали зразки крові. У плазмі крові та у сечі визначали вміст креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, сечовини – за реакцією з діацетилмонооксимом з використанням фотоелектроколориметра КФК-3. Вміст іонів Na^+ визначали колориметричним методом (з фосфоназо III) з вимірюванням оптичної густини за довжини хвилі 630–650, іонів K^+ – турбідиметрично з тетрафенілборатом, вимірюючи каламутність суспензії за довжини хвилі 578 нм. Для зазначених аналізів використовували набори реагентів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) та спектрофотометр Scolari PV-128. Вміст білка у сечі визначали сульфосаліциловим методом. Розраховували ШКФ за ендogenous креатиніном, фільтраційний заряд Na^+ , каналцеву реабсорбцію води, абсолютну та відносну реабсорбцію іонів Na^+ та K^+ , їх екскрецію, коефіцієнт Na^+/K^+ сечі, екскрецію креатиніну, сечовини та білка [9; 10].

У другій серії досліджень визначали об'єм позаклітинної рідини та гематокрит, що дозволяло оцінити

наявність зневоднення. Для цього після завершення теплової експозиції та фінальної термометрії тваринам вводили внутрішньочеревно 1 мл 1% розчину калію тіоціанату (KSCN). Через 2 год щурів наркотизували тіопенталом натрію та декапітували. У зразках крові визначали вміст тіоціанату (реактив з FeCl_3 , фотоелектроколориметрія за довжини хвилі 508 нм) з розрахунком об'єму позаклітинної рідини за калібрувальним графіком [10], а також гематокрит за допомоги гематокритної центрифуги CM-70 ELMI.

Результати обробляли статистично (ліцензійна програма Statistica 10.0 StatSoftInc., серійний номер STA999K347156-W). За критерієм Шапіро-Вілкі та значеннями коефіцієнтів асиметрії та ексцесу відхилено гіпотезу нормальності розподілу даних. Статистичну значущість визначали за критерієм Краскела-Волліса з апостеріорними порівняннями за критерієм Манна-Вітні для виявлення, між якими саме групами наявні значущі відмінності. Зміни температури всередині груп оцінювали за парним критерієм Вілкоксона. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Результати наведено як середні арифметичні зі стандартними помилками ($M \pm m$) та медіани з 25% і 75% персентилями ($Me [Q25; Q75]$).

Результати та їх обговорення

Зміни температури тіла та загального стану тварин. Вихідна температура щурів мала близькі значення та коливалась у межах 36,1–37,7 °C, що відповідає фізіологічній нормі цього виду (таблиця 1). Після теплової експозиції у всіх тварин групи КП спостерігалася виразна гіпертермія (середній приріст температури 4,39 °C). І целекоксиб, і парацетамол достовірно ($p < 0,01$) зменшили гіпертермію щодо КП: середнє збільшення температури становило відповідно 3,21 °C та 3,22 °C.

Загальний стан тварин групи КП після теплової експозиції був тяжкий. Окремі щури виявляли руховий неспокій, але переважали млявість, зменшення локомоторної активності. Якщо температура тіла перевищувала 41°C, щури здебільшого лежали, в них спостерігалися напіввідкрі випорожнення. Стан тварин групи целекоксибу відповідно до меншого ступеня гіпертер-

мії був кращий, вони зберігали рухову активність. На тлі парацетамолу щури були більш пригнічені.

Видільна функція нирок за ГТТ зазнавала суттєвих порушень (таблиця 2).

У **тварин групи КП** двогодинний діурез знизився у середньому на 41% щодо ІК ($p < 0,001$), а виведення водного навантаження зменшилося в 1,7 раза ($p < 0,001$). Олігурія в щурів групи КП зумовлена зменшенням ШКФ на 57% щодо ІК ($p < 0,01$), позаяк реабсорбція води не змінювалася. Зниження ШКФ відповідає падінню ниркової екскреції креатиніну на 46,7% ($p < 0,01$ щодо ІК). Фільтраційний заряд Na^+ зменшився на 63,5% ($p < 0,01$) насамперед через зниження ШКФ та певною мірою через гіпонатріємію, притаманну цим тваринам. Абсолютна реабсорбція Na^+ зменшилася на 63,6% ($p < 0,01$), проте відносна зберігалася на досить високому рівні з тенденційним зниженням на 0,4% щодо ІК. У результаті екскреція Na^+ зменшилася на 28% ($p < 0,05$). Екскреція K^+ тенденційно знизилася на 10%. Коефіцієнт Na^+ / K^+ сечі зменшився з $4,01 \pm 0,23$ до $3,10 \pm 0,09$ ($p < 0,01$) у групі ІК. У щурів групи КП зазначені зміни салурезу відбувалися на тлі значних порушень електролітного складу крові. Як уже зазначено, спостерігалася гіпонатріємія (коливання від 115 до 125 ммоль/л, у середньому $121,9 \pm 1,0$, що на 13,7% нижче ніж в ІК, $p < 0,001$). Водночас концентрація іонів K^+ у плазмі збільшилася на 51,5% ($p < 0,001$ щодо ІК), сягнувши у середньому $6,21 \pm 0,11$ ммоль/л (коливання від 5,8 до 6,6 ммоль/л). Спостережувана гіпонатріємія не відповідає типовій для ГТТ людини гіпернатріємії [11] або нормонатріємії у мавп із моделлю ГТТ [12], що може бути пов'язано зі значними втратами Na^+ за ГТТ, зокрема з потом та з випорожненнями. Гіперкаліємія, навпаки, є типовою ознакою [11; 12]. Гіперкаліємія та гіпонатріємія пояснюють причину зменшення співвідношення Na^+ / K^+ сечі, що свідчить про посилення мінералокортикоїдного контролю видільної функції нирок.

На тлі **парацетамолу** в одного щура мала місце анурія, що вказує на розвиток гострої ниркової недостатності. У решти тварин спостерігали слабку тенденцію до збільшення діурезу та виведення водного навантаження щодо показників КП на 11,2% та 17,7% відповідно (таблиця 2), проте щодо ІК вони залиша-

Таблиця 1

Вплив парацетамолу та целекоксибу на ректальну температуру щурів на моделі гострої теплової травми ($M \pm m$, $Me [Q25; Q75]$)

Група, кількість тварин	Ректальна температура, °C		
	вихідна	кінцева	Зміни
Інтактний контроль, n=8	36,33±0,19 36,4 [36,1; 36,7]		
Гостра теплова травма			
Контрольна патологія, n=8	36,69±0,14 36,7 [36,6; 36,9]	41,08±0,21* 41,1 [40,9; 41,2]	4,39±0,24 4,4 [4,1; 4,6]
Парацетамол, n=9	36,71±0,19 36,6 [36,4; 37,1]	39,93±0,33* 39,6 [39,2; 40,7]	3,22±0,32## 3,2 [3,0; 4,1]
Целекоксиб, n=8	36,46±0,09 36,5 [36,4; 36,6]	39,68±0,13* 39,7 [39,4; 39,9]	3,21±0,15## 3,2 [3,0; 3,4]

Статистично значущі відмінності щодо вихідного стану тієї ж групи: * – $p < 0,01$; щодо групи КП: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$; n – кількість тварин

Таблиця 2

Вплив парацетамолу та целекоксибу на видільну функцію нирок та обмін натрію та калію в щурів із гострою тепловою травмою, $M \pm m$, Me [Q25; Q75], $n=6-8$

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Парацетамол, 125 мг/кг	Целекоксиб, 8,4 мг/кг
Діурез, мл/100 г за 2 год	3,04±0,26 3,31 [2,79; 3,44]	1,79±0,18*** 1,65 [1,54; 2,04]	1,99±0,40* 2,55 [1,05; 2,91]	1,89±0,26** 1,81 [1,50; 2,42]
Виведення водного навантаження, %	101,4 ±8,6 110,32 [92,9; 114,63]	59,4 ±6,2*** 55,0 [51,2; 67,9]	66,4±13,2* 84,9 [34,9; 96,9]	63,0±8,8** 60,2 [49,9; 80,8]
ШКФ, мл/хв на 100 г	1,82±0,31 1,96 [1,62; 2,32]	0,78±0,11** 0,73 [0,63; 0,92]	0,78±0,35* 0,49 [0,19; 1,17]	0,79±0,10** 0,76 [0,64; 0,91]
Реабсорбція води, %	98,2±0,45 98,5 [98,4; 98,8]	98,1±0,17 98,1 [97,7; 98,4]	95,6±1,80 97,3 [88,9; 98,8]	98,2±0,20 98,4 [98,0; 98,4]
Фільтраційний заряд Na^+ , мкмоль/хв на 100 г	256,8±45,3 267,1 [228,3; 335,7]	93,8±13,7** 86,9 [74,2; 112,7]	111,4±16,6* 108,5 [85,3; 131, 6]	114,7±49,3 71,0 [47,9; 181,2]
Абсолютна реабсорбція Na^+ , мкмоль/хв	255,4±45,1 265,4 [227,0; 334,2]	92,9±13,7** 85,8 [73,2; 111,9]	110,7±16,5* 107,8 [84,7; 130,1]	113,5±49,1 70,0 [46,5; 179,8]
Відносна реабсорбція Na^+ , %	99,3±0,2 99,4 [99,4; 99,]	98,9±0,1 98,9 [98,7; 99,2]	99,4±0,1 99,4 [99,4; 99,4]	97,7±0,9 98,6 [96,7; 99,2]
Екскреція Na^+ , мкмоль/100 г за 2 год	162,6±14,3 178,8 [150,3; 182,8]	117,2±12,3* 110,1 [97,5; 138,1]	89,2±13,1** 90,9 [70,6; 104,1]	143,9±27,4 167,7 [119,8; 184,6]
Екскреція K^+ , мкмоль/100 г за 2 год	42,4±5,4 44,1 [36,3; 48,1]	38,1±4,4 35,3 [30,4; 44,8]	26,5±4,9* 24,2 [19,5; 30,5]	39,6±7,7 48,2 [30,4; 50,3]
Коефіцієнт Na^+ / K^+ сечі	4,01±0,23 3,98 [3,68; 4,31]	3,10±0,09** 3,17 [2,96; 3,25]	3,54±0,14## 3,41 [3,33; 3,70]	3,65±0,20# 3,48 [3,34; 3,88]
Na^+ плазми крові, ммоль/л	141,3±2,7 140,1 [135,5; 148,9]	121,9±1,0*** 122,3 [119,9; 123,8]	124,4±1,6*** 125,3 [121,2; 126,6]	140,3±1,8### 141,0 [139,1; 142,0]
K^+ плазми крові, ммоль/л	4,10±0,11 4,10 [3,88; 4,33]	6,21±0,11*** 6,25 [5,98; 6,43]	5,27±0,27***### 5,40 [4,95; 5,55]	4,71±0,20***### 4,70 [4,45; 5,10]
Креатинін плазми крові, мкм/л	75,0±5,6 66,7 [65,1; 83,4]	86,3±7,9 76,8 [73,3; 99,3]	129,5±41,3 95,1 [75,5; 131,0]	89,3±9,2 80,1 [74,7; 104,3]
Екскреція креатиніну, мкм/100 г за 2 год	0,015±0,002 0,017 [0,014; 0,019]	0,008±0,001** 0,008 [0,007; 0,011]	0,010±0,003 0,012 [0,004; 0,015]	0,010±0,002 0,009 [0,008; 0,011]
Сечовини плазми крові, мкм/л	4,57±0,25 4,39 [4,25; 4,64]	6,10±0,70 5,84 [4,86; 7,16]	6,36±0,37** 6,56 [5,88; 7,02]	6,53±0,86* 6,12 [5,69; 6,30]
Екскреція сечовини, мкм /100 г за 2 год	0,35±0,07 0,38 [0,19; 0,41]	0,32±0,06 0,28 [0,24; 0,33]	0,22±0,06 0,22 [0,13; 0,32]	0,25±0,04 0,24 [0,18; 0,29]
Білок сечі, г/л	0,10±0,02 0,10 [0,09; 0,12]	0,27±0,08 0,25 [0,11; 0,31]	0,66±0,35 0,21 [0,13; 1,28]	0,16±0,08 0,17 [0,07; 0,24]
Екскреція білк, мг/100 за 2 го	0,29±0,05 0,31 [0,26; 0,38]	0,45±0,12 0,32 [0,25; 0,49]	1,34±0,66 0,66 [0,37; 1,80]	0,27±0,04 0,25 [0,16; 0,35]

Статистично значущі відмінності щодо ІК: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$; щодо групи КП: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$; n – кількість тварин.

лися достовірно зменшеними ($p<0,05$). ШКФ у щурів групи парацетамолу була знижена до рівня КП, і приріст діурезу пояснюється зменшенням реабсорбції води до 95,6±1,80%. Фільтраційний заряд Na^+ незначно збільшувався щодо КП за рахунок незначного (2,1%) підвищення вмісту Na^+ в крові, яке втім не виходило за межі гіпонатріємії – від 119 до 130 ммоль/л (124,4±1,6 ммоль/л проти 141,3±2,7 ммоль/л в ІК, $p<0,001$). Абсолютна та відносна реабсорбція Na^+ на тлі парацетамолу мало відрізнялася від показників КП. Парацетамол та НПЗП можуть викликати гіпонатріємію та синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (АДГ) [13]. Гіпонатріємія на тлі парацетамолу може пояснити спостережуване ізолюване зменшення реабсорбції води: простагландини стимулюють секрецію АДГ, тому потенціювання його ефекту нівелюється за інгібування ЦОГ, а падіння кон-

центрації Na^+ в плазмі крові також служить негативним зворотним зв'язком, що зменшує секрецію АДГ [13]. Екскреція Na^+ на тлі парацетамолу значно знижувалася (на 45,1% щодо ІК, $p<0,01$, та на 30,4% щодо КП). Ниркова екскреція K^+ була на 37,5% менше ніж в ІК ($p<0,05$), хоча вміст K^+ у плазмі крові залишався підвищеним до 5,27±0,27 ммоль/л – на 28,5% щодо ІК ($p<0,001$), сягаючи 5,8 ммоль/л, але зменшувався щодо показника КП на 15,1% ($p<0,001$). Коефіцієнт Na^+/K^+ сечі не мав достовірних відмінностей щодо ІК і зростав щодо показника КП ($p<0,01$), що вказує на зменшення ступеня мінералокортикоїдного контролю електроліто-видільної функції нирок.

У групі *целекоксибу* зберігалася олігурія та зменшена здатність до виведення водного навантаження, зниження ШКФ та реабсорбції води до рівня КП (таблиця 2). Як і парацетамол, целекоксиб незначно

збільшував фільтраційний заряд Na^+ на 22,3%. Водночас відносна реабсорбція Na^+ недостовірно зменшувалася на 1,6%. Екскреція Na^+ та K^+ , коефіцієнт Na^+/K^+ сечі збільшувалися майже до рівня ІК. Целекоксиб відрізнявся від парацетамолу за впливом на електролітний склад крові: попри збільшення натрійурезу, селективний інгібітор ЦОГ-2 повністю усував гіпонатріємію ($140,3 \pm 1,8$ ммоль/л, коливання від 134 до 145 ммоль/л) та майже повністю – гіперкаліємію ($4,71 \pm 0,20$ ммоль/л, $p < 0,05$ щодо ІК, коливання від 3,9 до 5,3 ммоль/л – у межах фізіологічної норми).

Заслугує на увагу протеїнурія. У *групі КП* спостерігалася тенденція до підвищення концентрації білка у сечі в 2,7 раза та його ниркової екскреції в 1,6 раза щодо показників ІК (таблиця 2). Помірна протеїнурія притаманна й людині за теплового шоку [14]. На тлі *парацетамолу* протеїнурія була виразнішою: вміст білка у сечі зріс у 6,6 раза, екскреція білка – в 4,6 раза, що вказує на нефротоксичність. Ці відмінності не були значущими у зв'язку зі значною дисперсією (в окремих щурів екскреція білка сягала 3 мг/100 г за 2 год). У групі *целекоксибу* протеїнурія була на рівні ІК.

Біохімічні маркери ураження нирок. У *щурів групи КП* спостерігали тенденцію до гіперазотемії: рівень креатиніну плазми крові збільшився на 15,1% щодо ІК, сечовини – на 33,5%. Але ниркова екскреція креатиніну в групі КП зменшувалася вдвічі ($p < 0,01$), що пояснюється зменшенням ШКФ. У групі *парацетамолу* середня концентрація креатиніну в плазмі становила $129,5 \pm 41,3$ мкмоль/л. Підвищення показника зі значною дисперсією пояснюється гіперкреатиніємією у двох щурів (143 мкмоль/л та 310 мкмоль/л), що є маркером розвитку гострої ниркової недостатності та вказує на нефротоксичність парацетамолу за ГТТ. Це підтверджує наведені вище результати про анурію в однієї тварини, що отримала парацетамол за ГТТ. Здатність цього засобу викликати гостре пошкодження нирок відома [15]. У решті тварин цієї групи креатинін крові не виходив за межі фізіологічної норми. Екскреція креатиніну тенденційно (в 1,5 раза) зменшувалася щодо ІК. На тлі *целекоксибу* середнє значення креатинінемії майже не відрізнялося від такої в ІК та КП (максимальне значення 122 ммоль/л), а ниркова екскреція креатиніну тенденційно в 1,5 раза поступалася показникові ІК. Концентрація сечовини в плазмі крові

щурів групи КП сягала $9,18$ ммоль/л та у середньому тенденційно збільшувалася на 33,5% щодо ІК, де зазначений показник не перевищував $6,12$ ммоль/л. Під впливом парацетамолу рівень сечовини плазми достовірно збільшувався на 39,2% щодо ІК ($p < 0,01$), сягаючи $11,33$ ммоль/л. У групі *целекоксибу* середнє збільшення становило 42,9% щодо показника ІК ($p < 0,01$) з максимальним значенням $7,62$ ммоль/л. Ниркова екскреція сечовини на тлі обох засобів тенденційно зменшувалася на 28–37% проти ІК.

Гематокрит та об'єм позаклітинної рідини. В *інтактних щурів* гематокрит становив $38,7 \pm 1,6\%$ (таблиця 3). Проте після ГТТ у *групі КП* він значно підвищувався ($49,5 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$) що вказує на дегідратацію та гіповолемію, притаманну цьому патологічному стану [11]. *Парацетамол* сприяв зниженню гематокриту до $42,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,001$ щодо КП), що свідчить про зменшення гіповолемії, однак цей показник залишався вищим, ніж у ІК ($p < 0,05$). Подібний результат ($42,8 \pm 0,8\%$) спостерігався в групі *целекоксибу*.

Об'єм розподілу тіюціанату калію є маркером кількості позаклітинної рідини [10]. У *групі ІК* він відповідає фізіологічній нормі щурів. У *групі КП* середній показник тенденційно зменшився на 4,4% (хоча в одного щура становив лише $19,5$ мл/100 г, що вказує на позаклітинну дегідратацію), отже, з огляду на гематокрит вміст води переважно знизився у внутрішньосудинному секторі. На тлі *парацетамолу* об'єм розподілу тіюціанату калію був тенденційно на 1,1%, а на тлі *целекоксибу* – на 8,4% вище, ніж в ІК, що відповідає меншому ступеню гіпертермії та свідчить про відсутність зменшення вмісту води в міжклітинному просторі.

У підсумку слід відзначити, що за ГТТ у щурів виникає виразна гіпертермія з порушенням функціонування нирок та водно-сольового обміну. Це ішемічне ураження нирок із понад дворазовим зменшенням ШКФ, олігурією та порушенням здатності виводити водне навантаження. За високих температур довкілля виникає дегідратація та гіповолемія (у нашому дослідженні зменшувався насамперед об'єм внутрішньосудинної рідини, на що вказує збільшення гематокриту), а також вторинне зниження ниркової перфузії у зв'язку з відтоком крові від внутрішніх органів до шкіри [16]. Це активує нейрогуморальні механізми, зокрема РААС

Таблиця 3

Вплив *целекоксибу* та *парацетамолу* на гематокрит та об'єм позаклітинної рідини в щурів із гострою тепловою травмою, $M \pm m$; M_e [Q25; Q75]; $n=6$

Група тварин	Гематокрит, %	Об'єм позаклітинної рідини (за тіюціанатом калію), мл/100 г
Інтактний контроль	$38,7 \pm 1,6$ $38,5$ [36,3; 41,5]	$29,6 \pm 3,0$ $28,0$ [25,0; 34,9]
Контрольна патологія	$49,5 \pm 1,5^{***}$ $48,0$ [47,3; 51,0]	$28,3 \pm 3,8$ $29,0$ [21,7; 34,9]
Парацетамол, 125 мг/кг	$42,7 \pm 0,7^{*##}$ $42,5$ [41,3; 43,8]	$29,9 \pm 3,3$ $30,8$ [29,3; 33,4]
Целекоксиб, 8,4 мг/кг	$42,8 \pm 0,8^{*#}$ $42,8$ [42,1; 43,8]	$32,1 \pm 1,8$ $32,1$ [29,8; 35,1]

Статистично значущі відмінності щодо групи ІК: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$; щодо групи КП: # – $p < 0,01$; n – кількість тварин.

та секрецію АДГ, що тимчасово підтримують водно-електролітний баланс, але водночас посилюють вазоконстрикцію, ішемію та ушкодження ниркових структур. Підвищується продукція прозапальних цитокінів, що ушкоджують ендотелій клубочків та каналцевий епітелій, ініціюють апоптоз і некроз клітин проксимальних каналців, знижуючи ШКФ та реабсорбційну здатність [17]. Спостережуване зменшення екскреції креатиніну веде до його затримки – ретенційної азотемії. Як уже зазначено, особливість моделі ГТТ у щурів – гіпонатріємія, нетипова для ГТТ людини [11]. Можна припустити, що вона зумовлена значною екстрауренальною втратою Na^+ . Не виключена й трансмінералізація із затримкою іонів Na^+ всередині клітин, що потребує окремого дослідження. Гіпонатріємія викликає неврологічні порушення з пригніченням рухової активності. Поєднання гіпонатріємії з гіперкаліємією зумовлює ризик тяжких аритмій та зупинки серця [18].

Два інгібітори ЦОГ різної селективності – парацетамол та цефекоксид – ефективно зменшують гіпертермію на моделі ГТТ. Вони не усувають зменшення ШКФ, але неоднаково впливають на функцію нирок та водно-сольовий обмін. Парацетамол, хоча має мембраностабілізуючі та антиоксидантні властивості [19], за ГТТ викликає в окремих щурів гостру ниркову недостатність з олігурією та значною азотемією, не усуває гіпонатріємію та гіперкаліємію, посилює протеїнурію. Цефекоксид коригує небезпечні електролітні порушення – гіпонатріємію та гіперкаліємію, нормалізує Na^+/K^+ коефіцієнт сечі, послаблюючи мінералокортикоїдний контроль видільної функції нирок. Його захисний вплив може ґрунтуватися на зменшенні запалення – важливого механізму ушкодження нирок за ГТТ. Як парацетамол, так і цефекоксид за ГТТ зменшують ступінь гемоконцентрації. Проте вони не лише не усувають, а й дещо збільшують підвищення вмісту сечовини в крові, причина чого потребує з'ясування.

Окрім здатності до ефективної термопротекції за ГТТ, останнім часом виявляються інші нові грані фармакологічних властивостей цефекоксибу. Зокрема, за неoad'ювантної поліхіміотерапії вторинно-набрякового раку грудної залози цей інгібітор ЦОГ-2 статистично значуще поліпшує регресію первинної пухлини та зони набряку, підвищує загальну та безрецидивну вижива-

ність пацієнток, що корелює з протизапальними властивостями [20]. Отже, відомі ще далеко не всі фармакотерапевтичні можливості цього, здавалося б, добре вивченого НПЗП.

Результати цього дослідження експериментально обґрунтовують доцільність застосування цефекоксибу (але не парацетамолу) як термопротектора за ГТТ за критеріями ефективності та безпеки з позиції ренальних функцій та водно-сольового обміну. Хоча практично всі НПЗП можуть бути нефротоксичними [8], негативного впливу цефекоксибу на функціональний стан нирок за модельної ГТТ не виявлено. Парацетамол за ГТТ не усуває електролітні порушення та може посилювати пошкодження нирок, викликаючи анурію та високу азотемію, тому його застосування не можна вважати доцільним.

Висновки

1. Гостра теплова травма в щурів веде до виразної гіпертермії та супроводжується тяжким порушенням функціонального стану нирок та водно-електролітного балансу. Виникає олігурія, значне зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гемоконцентрація без значного зменшення кількості позаклітинної рідини.
2. Парацетамол (125 мг/кг) та цефекоксид (8,4 мг/кг) за гострої теплової травми ефективно протидіють гіпертермії, зменшують гемоконцентрацію, проте по-різному впливають на функціональний стан нирок та водно-сольового обміну.
3. Парацетамол викликає в окремих щурів гостру ниркову недостатність з олігурією та значною азотемією, не усуває гіпонатріємію та гіперкаліємію, сприяє посиленню протеїнурії.
4. Цефекоксид за гострої теплової травми усуває гіпонатріємію та гіперкаліємію, зменшує мінералокортикоїдний контроль видільної функції нирок, не виявляє додаткових нефротоксичних властивостей.
5. Результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування цефекоксибу, але не парацетамолу як термопротектора за гострої теплової травми за критеріями ефективного зменшення гіпертермії та нормалізації порушень електролітного складу крові без додаткового порушення функціонального стану нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zandalinas SI, Fritsch FB, Mittler R. Global warming, climate change, and environmental pollution: recipe for a multifactorial stress combination disaster. *Trends Plant Sci.* 2021; 26(6): 588–599. doi: 10.1016/j.tplants.2021.02.011.
2. Cramer MN, Gagnon D, Laitano O, Crandall CG. Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury. *Physiol Rev.* 2022; 102(4): 1907–1989. doi: 10.1152/physrev.00047.2021.
3. Hansson E, Glaser J, Jakobsson K, et al. Pathophysiological mechanisms by which heat stress potentially induces kidney inflammation and chronic kidney disease in sugarcane workers. *Nutrients.* 2020; 12(6): 1639. doi: 10.3390/nu12061639.
4. Garcia CK, Renteria LI, Leite-Santos G, Leon LR, Laitano O. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ Med.* 2022; 1(1): e000239. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000239.
5. Desai Y, Khraishah H, Alahmad B. Heat and the heart. *Yale J Biol Med.* 2023; 96(2): 197–203. doi: 10.59249/HGAL4894.
6. Knapik JJ, Epstein Y. Exertional heat stroke: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *J Spec Oper Med.* 2019; 19(2): 108–116. doi: 10.55460/5P2Q-1MBQ.
7. Chuykova P, Shtrygol' S, Taran A, Yudkevych T, Lebedinets I, Oklei D. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024; 2(48): 4–11. doi: 10.15587/2519-4852.2024.301620.
8. Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs – myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect.* 2021; 9(4): e00817. doi: 10.1002/prp2.817.

9. Krishtal MV, Hozhenko AI, Sirmann VM. Patofiziologhiia nyrok: navchalnyi posibnyk [*Patophysiology of kidneys: textbook*]. Odesa: Feniks; 2020. 144 p. (in Ukrainian).
10. Shtrygol' SYu. Subdiaphragmal caval stenosis in rats in dynamics as a model of the edema syndrome and its sensitivity to a high-sodium diet. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*. 2023; 1–2(71–72). (In Ukrainian). doi: 10.5281/zenodo.7617488.
11. People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine. Expert consensus on standardized diagnosis and treatment for heat stroke. *Mil Med Res*. 2016; 3:1. doi: 10.1186/s40779-015-0056-z.
12. Bouchama A, Roberts G, Al Mohanna F, et al. Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke. *J Appl Physiol (1985)*. 2005; 98(2): 697–705. doi: 10.1152/japplphysiol.00461.2004.
13. Lim SY, Panikkath R, Prabhakar S. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with prolonged ketorolac use. *Clin Nephrol Case Stud*. 2014; 2(1): 5–8. doi: 10.5414/CNCS108083.
14. Oliveira RA, Rennó Sierra AP, et al. Impact of hot environment on fluid and electrolyte imbalance, renal damage, hemolysis, and immune activation postmarathon. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 9824192. doi: 10.1155/2017/9824192.
15. Daoud A, Dalhoff KP, Petersen TS. Paracetamol-induced acute kidney injury in the absence of acute liver injury: a retrospective cohort study. *Toxicol Commun*. 2022; 6(1): 97–100. doi: 10.1080/24734306.2022.2117941.
16. Santra G. Heat stress nephropathy: an emerging epidemic of global warming. *J Assoc Physicians India*. 2024; 72(10): 110. doi: 10.59556/japi.72.0686.
17. Amorim F, Schlader Z. The kidney under heat stress: a vulnerable state. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2025; 34(2): 170–176. doi: 10.1097/MNH.0000000000001050.
18. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(11): 3155–3165. doi: 10.1681/ASN.2016121344.
19. Alchin J, Dhar A, Siddiqui K, Christo PJ. Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older. *Curr Med Res Opin*. 2022; 38(5): 811–825. doi: 10.1080/03007995.2022.2049551.
20. Bilyi OM. The effectiveness of the combined action of celecoxib and neoadjuvant polychemotherapy in the comprehensive treatment of patients with secondary edematous breast cancer. *Ukrainian Radiological and Oncological Journal*. 2025 Mar; 33(1): 72–81. doi: 10.46879/ukroj.1.2025.72-81.

Надійшла до редакції 08.04.2025 р.

Прийнята до друку 26.06.2025 р.

Електронна адреса для листування shtrygol@ukr.net