



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.2.15393>

УДК 615.276:616.36:616-001.17:599.323.4

ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС У ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ

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

¹ Національний фармацевтичний університет

² Харківський національний медичний університет

shtrygol@ukr.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
09.04.2025

Після доопрацювання / Revised:
27.05.2025

Прийнято до друку / Accepted:
28.05.2025

Ключові слова:

гостра теплова травма,
парацетамол,
целекоксиб,
печінка,
оксидативний стрес,
АТФ.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи – з'ясувати вплив целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан печінки та рівень оксидативного стресу в щурів на моделі гострої теплової травми.

Матеріали і методи. Експеримент виконано на білих щурах-самцях. Гостру теплову травму моделювали шляхом 30-хвилинної експозиції за +55°C. Оцінювали ректальну температуру, біохімічні маркери стану печінки у сироватки крові, вміст АТФ, показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) у печінці, коефіцієнт маси печінки. Парацетамол і целекоксиб вводили одноразово за 60 хв до теплового впливу.

Результати та обговорення. У тварин контрольної патології спостерігали гіпертерімію, гіперпротеїнемію внаслідок гемоконцентрації через зневоднення, зниження активності сироваткової гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня відновленого глутатіону, накопичення продуктів ПОЛ, зниження вмісту АТФ у печінці. Целекоксиб достовірно знижував температуру, повністю усував гіперпротеїнемію, нормалізував активність гамма-глутамілтрансферази та показники ПОЛ і АОС, сприяв підвищенню рівня АТФ. Парацетамол також зменшував гіпертерімію, проте не повністю усував гіперпротеїнемію, погіршував прооксидантно-антиоксидантний баланс та не впливав на знижений вміст АТФ у печінці.

Висновки. Целекоксиб за гострої теплової травми не лише зменшує ступінь гіпертермії, а й нормалізує вміст білка в крові, запобігає зменшенню активності гамма-глутамілтрансферази, знижує інтенсивність процесів ліпопероксидації у печінці та підтримує енергетичний обмін. Парацетамол, попри антигіпертермічну дію, не чинить аналогічного захисного впливу на досліджувані показники печінкового метаболізму.

Вступ. Гостра теплова травма (ГТТ) – це тяжке системне патологічне порушення, що виникає внаслідок тривалого або інтенсивного впливу високої температури довкілля та призводить до переважаності механізмів терморегуляції організму [1].

Клінічно ГТТ характеризується гіпертерімією (підвищенням температури тіла понад 40°C), сухою гарячою шкірою, тахікардією, артеріальною гіпотензією, гіпервентиляцією, порушенням функцій центральної нервової системи (судоми, делірій, ступор, кома),

коагулопатіями, гострим ураженням легень, нирок і печінки. У тяжких випадках може розвиватися системна запальна відповідь і синдром поліорганної дисфункції, що є провідною причиною летальності [2; 3]. В умовах кліматичних змін та зростання частоти хвиль спеки захворюваність і смертність від ГТТ демонструють світову тенденцію до зростання [4]. До групи ризику належать особи похилого віку, пацієнти з хронічними захворюваннями, діти, а також працівники, чия професійна діяльність пов'язана з тривалим перебуванням у середовищі з високою температурою (фермери, будівельники, військові, рятувальники) [5].

Печінка є одним з основних органів-мішеней у разі ГТТ, що зумовлено її ключовою роллю в енергетичному метаболізмі, детоксикації, збереженні глікогену, синтезі білків, утворенні жовчі. Гостре ураження печінки за ГТТ виникає внаслідок прямої теплової деструкції гепатоцитів, активації апоптозу, піроптозу, порушення мікроциркуляції, посилення оксидативного стресу, надмірної продукції прозапальних цитокінів та ендотоксинемії [6]. Крім того, порушення бар'єрної функції кишечника сприяє транслокації бактеріальних ендотоксинів у систему порталльної вени, що додатково навантажує детоксикаційні механізми печінки [7]. Супутнє зменшення печінкового кровоплину в умовах гіпотензії та гіпоксії також сприяє прогресуванню гепатоцелюлярної дисфункції [8].

Попри наявність стандартних підходів до невідкладного лікування ГТТ, ефективність більшості лікарських засобів у цій ситуації залишається не досить доведеною [9]. Це зумовлює актуальність пошуку термопротекторів, здатних зменшити тяжкість ушкодження внутрішніх органів за ГТТ. З огляду на роль запального каскаду у патогенезі теплових травм як перспективний напрям розглядається застосування інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) різної селективності. Результати попередніх експериментальних досліджень на моделі ГТТ у щурів виявили здатність таких препаратів, як целекоксиб (високоселективний інгібітор ЦОГ-2) та парацетамол (неселективний інгібітор ЦОГ переважно центральної дії), обмежувати розвиток гіпертермії ефективніше за низку нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [9]. Водночас, зважаючи на ключову метаболічну роль печінки, важливо дослідити порівняльний вплив целекоксибу та парацетамолу на стан метаболічних процесів цього органу за ГТТ.

Мета роботи – з'ясувати вплив целекоксибу та парацетамолу на функціональний стан печінки та рівень оксидативного стресу в щурів на моделі ГТТ.

Матеріали і методи. Експериментальні дослідження проведено на 33 білих щурах-самцях лінії *Wistar (Rattus norvegicus var. albinus)* масою тіла 250–300 г. Тварин утримували у стандартних поліпропіленових клітках за температури 21–25°C і відносної вологості 50% у вентильованих приміщеннях з 12-годинним циклом «день/ніч». Щури мали вільний доступ до води та стандартного раціону. 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 ЕУ «Про захист тварин, які використовуються для наукових цілей».

Щурів випадковим чином розподілили на чотири групи: інтактний контроль (ІК), контрольна патологія (КП), групу, якій вводили парацетамол, та групу, що отримувала целекоксиб. Використано парацетамол (капсули, «Здоров'я», Україна) у дозі 125 мг/кг та целекоксиб (капсули, «Pfizer», Німеччина) у дозі 8,4 мг/кг. Дози вибрано на підставі результатів попередніх досліджень [9]. Обидва препарати подрібнювали у ступці, суспендували з твіном-80 та вводили внутрішньошлунково через зонд у дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла за 50–60 хв до моделювання ГТТ. Тварини з груп ІК і КП отримували відповідний об'єм питної води.

Моделі ГТТ відтворювали шляхом утримання щурів у термостаті за температури +55°C протягом 30 хв, що спричиняло виражену гіпертермію без загибелі тварин [10]. Температуру тіла визначали за допомогою електронного ректального термометра Gamma Thermo Base до та після теплової експозиції.

Через 2,5 год після завершення експерименту тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) декапітували, отримували сироватку крові та зразки печінки для подальших аналізів. Біохімічні показники функціонального стану печінки – активність маркерних ензимів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), вміст глюкози, загального білка та загального холестерину – визначали у сироватці крові спектрофотометричним методом із використанням стандартних реагентів ТОВ «Філісіт» (Україна) на спектрофотометрі SP-V1000.

Інтенсивність процесів первинного ліпопероксидаційного окиснення оцінювали за концентрацією дієнових кон'югатів (ДК) за методом [11], вміст виражали в ммоль/г білка; вторинного – за вмістом ТБК-активних продуктів, що визначали спектрофотометричним методом у гомогенатах печінки за методом [12], вміст виражали в мкмоль/г білка. Для спектрофотометричних вимірювань використовували прилад Scola PV-128.

Для оцінки інтенсивності антиоксидантного захисту в печінці щурів визначали активність супероксиддисмутази (СОД) імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів SOD ELISA Kit, фірми Elabscience (USA), виражаючи у нг/мл гомогенату, з вимірюванням оптичної густини зразків на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі STAT FAX 303 згідно з рекомендованим протоколом [13], а також каталазну активність спектрофотометричним методом за методом [14], виражаючи

у мккатал/г білка. Рівень відновленого глутатіону визначали за методом [15] із подальшим спектрофотометричним аналізом на спектрофотометрі Solar PV-128, результати виражали в ммоль/г тканини.

Концентрацію загального білка у печінкових гомогенатах вимірювали за загальноприйнятим методом Лоурі, що ґрунтується на взаємодії білків з реактивом Фоліна–Чокальтеу, внаслідок чого утворюється інтенсивне синє забарвлення. Інтенсивність забарвлення, пропорційну концентрації білка, визначали спектрофотометрично за довжини хвилі 750 нм. Як стандарт використовували сироватковий альбумін великої рогатої худоби.

Енергетичне забезпечення клітин визначали за концентрацією аденозинтрифосфату (АТФ) у гомогенатах печінки спектрофотометричним методом [16], результати виражали в ммоль/г тканини.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного комплексу Statistica 10.0 (StatSoftInc., серійний номер STA999K347156-W). Оцінку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро–Вілка, коефіцієнтів асиметрії та ексцесу. Оскільки гіпотеза нормальності була відхилена, для порівняння між групами застосовували критерій Краскела–Волліса з апостеріорними тестами Манна–Вітні. Для аналізу змін температури в межах однієї групи використовували парний критерій Вілкоксона. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних зі стандартною помилкою ($M \pm m$) та медіан із 25% та 75% персентилями (Me [Q25;

Q75]). Закономірності зв'язку між окремими показниками аналізували за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Результати й обговорення

Зміни температури тіла та загального стану тварин. Вихідна температура тіла щурів у всіх групах майже не відрізнялася (у середньому $36,33\text{--}36,71^\circ\text{C}$) та відповідала фізіологічній нормі (рис. 1). По завершенні теплової експозиції у групі КП середній приріст температури становив $4,39^\circ\text{C}$, тобто 12%. Целекоксиб достовірно ($p < 0,01$) зменшив ступінь гіпертермії ($3,21^\circ\text{C}$, що становить 8,8%), на тлі парацетамолу динаміка температури була аналогічною ($3,22^\circ\text{C}$, або 8,8%).

Після теплової експозиції тварини групи КП перебували у тяжкому стані. У деяких щурів спостерігався короточасний руховий неспокій, однак переважали виражена загальмованість та зниження рухової активності. У випадках, коли температура тіла перевищувала 41°C , щури здебільшого перебували в лежачому положенні, іноді з'являлися напіврізкі випорожнення. На тлі целекоксибу загальний стан був кращим: тварини залишались більш активними. У групі парацетамолу щури були здебільшого мляві.

Вплив на коефіцієнт маси печінки. Коефіцієнт маси печінки не зазнав статистично достовірних змін (табл. 1). Цей показник залишався в межах фізіологічних коливань: від $2,420 \pm 0,041$ г/100 г у групі парацетамолу до $2,536 \pm 0,101$ г/100 г у групі целекоксибу. Отже, не спостерігали ані збільшення, ані редукції печінкової маси, що може свідчити про відсутність

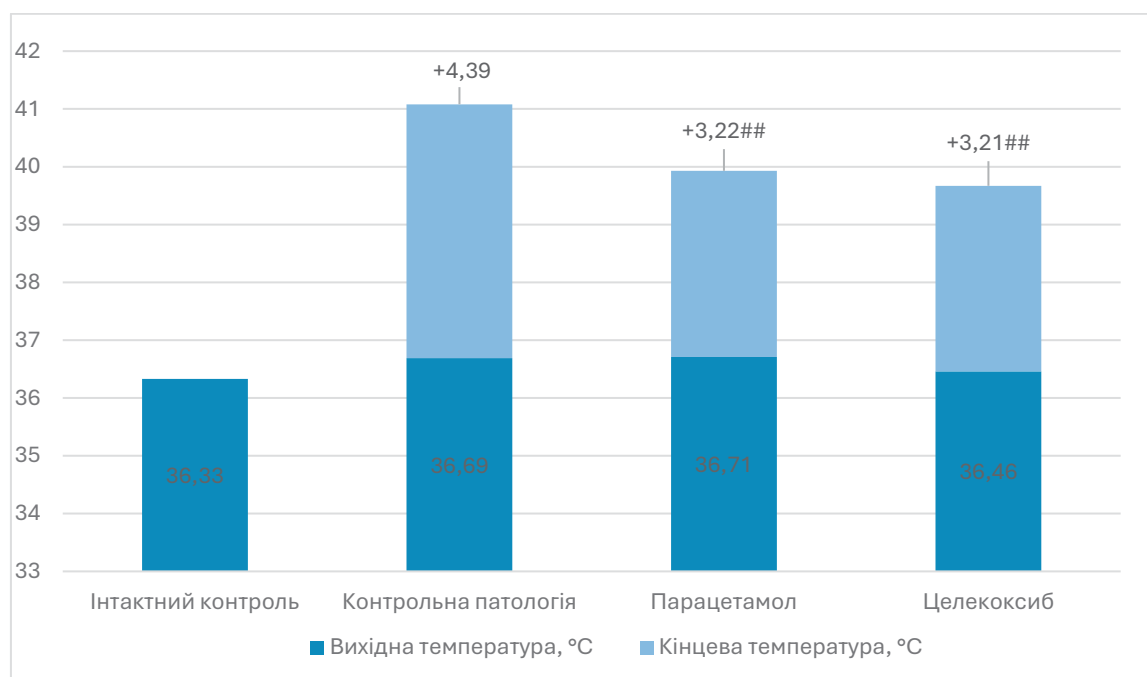


Рис. 1. Динаміка температури тіла щурів із гострою тепловою травмою під впливом целекоксибу та парацетамолу

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 1

Вплив парацетамолу та целекоксибу на коефіцієнт маси печінки на моделі гострої теплової травми (M±m, Me[Q25; Q75])

Показники	Інтактний контроль (n=8)	Контрольна патологія (n=8)	Парацетамол, 125 мг/кг (n=8)	Целекоксиб, 8,4 мг/кг (n=8)
Коефіцієнт маси печінки (г/100 г)	2,470±0,084 2,444 [2,334;2,569]	2,520±0,081 2,484 [2,389;2,692]	2,420±0,041 2,432 [2,360;2,480]	2,536±0,101 2,503 [2,403;2,696]

Примітка: n – кількість тварин.

Таблиця 2

Біохімічні маркери функціонального стану печінки у сироватці крові щурів після ГТТ, n=8 (M±m; Me [Q25; Q75])

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Целекоксиб, 8,4 мг/кг	Парацетамол, 125 мг/кг
Глюкоза, ммоль/л	6,06±0,376,10 [5,30;6,60]	6,22±0,485,60 [5,40;7,10]	5,62±0,495,50 [5,0;6,0]	6,71±0,526,40 [5,70;7,70]
Холестерин, ммоль/л	1,98±0,142,0 [1,80;2,10]	1,87±0,142,0 [1,70;2,10]	2,02±0,132,1 [1,80;2,20]	1,93±0,062,0 [1,90;2,0]
Білок, г/л	52,81±1,4751,70 [50,13;55,63]	75,46±1,40***75,00 [74,18;77,18]	52,40±0,85###53,05 [51,90;53,95]	66,85±0,68***###66,50 [65,75;67,35]
АлАТ, мккат/л	0,50±0,050,50 [0,40;0,60]	0,51±0,030,50 [0,50;0,60]	0,47±0,030,50 [0,40;0,50]	0,48±0,050,50 [0,40;0,60]
АсАТ, мккат/л	0,44±0,030,50 [0,40;0,50]	0,45±0,010,50 [0,40;0,50]	0,48±0,020,50 [0,50;0,50]	0,44±0,020,50 [0,40;0,50]
ГГТ, мккат/л	0,22±0,040,20 [0,20;0,30]	0,12±0,02*0,10 [0,10;0,10]	0,19±0,010,20 [0,20;0,20]	0,14±0,010,10 [0,10;0,20]

Примітки: n – кількість тварин у групі; статистично значущі відмінності: щодо групи інтактного контролю * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$; ### – щодо групи контрольної патології, $p < 0,001$; \$\$\$ – щодо групи парацетамолу, $p < 0,001$.

істотного негативного впливу ГТТ та застосованих лікарських засобів на органному рівні.

Біохімічні маркери функціонального стану печінки. Результати біохімічних досліджень (табл. 2) демонструють відносну стабільність більшості основних показників функціонального стану печінки щурів після ГТТ. Винятком є суттєві зміни протеїнемії у групі КП: вміст загального білка у сироватці крові збільшився на 43% ($p < 0,001$) до верхньої межі фізіологічної норми. Це може віддзеркалювати гемоконцентрацію, притаманну ГТТ внаслідок втрати внутрішньосудинної рідини [3]. Під впливом целекоксибу концентрація сироваткового білка повністю нормалізувалася, а на тлі парацетамолу дещо знизилася, але перевищувала показник ІК та групи целекоксибу відповідно на 27% та 28% ($p < 0,001$). Ці результати можуть свідчити про менший ступінь зневоднення під впливом целекоксибу, що потребує додаткового дослідження.

Рівень глюкози та загального холестерину у сироватці крові щурів усіх груп не зазнав суттєвих змін зі слабкою тенденцією до гіперглікемії під впливом парацетамолу. Активність АЛТ та АСТ залишалася у межах фізіологічних коливань та не мала статистично достовірних відмінностей між досліджуваними групами. Це свідчить про відсутність масивного цитолізу або ж про ефективну компенсацію гепатоцитами первинних стресових порушень. Печінка має

високий ступінь адаптаційної здатності до гіпоксії, гіпертермії та метаболічного навантаження [17], що підтверджується збереженням стабільного рівня трансаміназ, які є найбільш чутливими до цитолізу гепатоцитів.

Однак заслуговує на увагу зниження активності ГГТ у групі КП до $0,12 \pm 0,02$ мккат/л порівняно з $0,22 \pm 0,04$ мккат/л у групі ІК ($p < 0,05$). В умовах ГТТ це може бути ознакою пригнічення активності мікросомальних ферментів як неспецифічна відповідь на гострий стрес, що збігається з даними літератури [18]. На тлі целекоксибу активність ГГТ практично нормалізувалася, а під впливом парацетамолу мала лише слабку тенденцію до збільшення. Таким чином, гостра теплова травма не призводить до значного цитолітичного ураження печінки, але викликає функціональне пригнічення окремих ензимів, зокрема ГГТ, через вплив теплового навантаження на мікросомальні процеси.

Показники оксидативного стресу та енергетичного метаболізму. Як видно з табл. 3, за ГТТ у щурів виникає виразне посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ).

У групі КП спостерігалася достовірне підвищення вмісту ДК на 46% щодо ІК та ТБК-активних продуктів на 32%, що вказує на інтенсифікацію оксидативного ушкодження клітинних мембран. Водночас концентрація відновленого глутатіону, одного з ключових

Таблиця 3

Показники оксидативного стресу та енергетичного метаболізму печінки щурів із ГТТ, n=8 (M±m; Me [Q25; Q75])

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Целекоксиб, 8,4 мг/кг	Парацетамол, 125 мг/кг
ДК, ммоль/г білка	53,98±0,63 53,90 [53,0;54,90]	78,54±0,69*** 78,70 [77,40;79,60]	62,47±1,30***###\$\$\$ 62,80 [60,40;64,80]	80,50±2,45*** 78,00 [76,30;81,20]
ТБК-активні продукти, мкмоль/г білка	26,63±0,41 26,80 [26,10;27,20]	35,18±0,62*** 35,30 [34,50;36,40]	30,90±0,41***###\$\$\$ 30,70 [30,30;31,40]	37,95±0,82*** 37,90 [36,50;39,30]
Глутатіон відновлений, ммоль/г тканини	23,19±0,46 23,50 [22,40;24,10]	15,75±0,38*** 15,50 [15,20;16,40]	22,92±0,49###\$\$\$ 23,0 [22,10;23,60]	12,46±0,43***### 12,80 [11,60;13,50]
СОД нг/мл гомогенату	2,50±0,04 2,52 [2,44;2,58]	3,10±0,13*** 3,00 [2,91;3,16]	3,13±0,20**\$ 2,98 [2,90;3,02]	2,56±0,13# 2,72 [2,69;2,77]
Каталаза мккатал/г білка	4,02±0,21 4,0 [3,60;4,30]	5,63±0,19*** 5,70 [5,30;6,0]	6,05±0,09***###\$\$\$ 6,20 [5,90;6,20]	2,61±0,26***### 2,60 [2,30;3,20]
АТФ, ммоль/г тканини	3,60±0,14 3,50 [3,40;3,80]	2,44±0,03*** 2,40 [2,40;2,50]	3,18±0,05***###\$\$\$ 3,20 [3,10;3,30]	2,30±0,12*** 2,40 [2,30;2,50]

Примітки: n – кількість тварин у групі; статистично значущі відмінності: * – щодо групи інтактного контролю, p<0,05, ** – щодо групи інтактного контролю, p<0,01; *** – щодо групи інтактного контролю, p<0,001; # – щодо групи контрольної патології, p<0,05; ### – щодо групи контрольної патології, p<0,001; \$ – щодо групи парацетамолу, p<0,05, \$\$\$ – щодо групи парацетамолу, p<0,001.

ендогенних антиоксидантів, що забезпечує нейтралізацію вільних радикалів, знизилася на 32% щодо ІК. Ці зміни свідчать про порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці в умовах теплового стресу. Привертає увагу помірний, але статистично значущий додатний кореляційний зв'язок між активністю ГТТ (табл. 2) і рівнем відновленого глутатіону в печінці (r = 0,51, p = 0,005) у групі КП, на відміну від групи ІК, де r = -0,117. Цей зв'язок віддзеркалює узгоджену реакцію на окиснювальний стрес та пошкодження печінки у щурів групи КП. До механізмів зниження активності ГТТ можуть належати дефіцит субстрату (відновленого глутатіону), пригнічення мікросомальних ферментів печінки внаслідок теплового стресу, активація апоптозу гепатоцитів та порушення мембранного транспорту, адже ГТТ є ензимом, що пов'язаний з мембраною [19]. Ці зміни вказують на глибоке порушення функціонального стану печінки та антиоксидантного потенціалу. Наші дані узгоджуються з результатами клінічного дослідження [20], що активність ГТТ є чутливим маркером окиснювального стресу в пацієнтів з хронічними ураженнями печінки, зокрема за цирозу різної етіології.

Підвищення каталази на 40% та СОД на 24% – ензимів, що беруть участь у інактивації супероксид-аніонів і перекису водню відповідно, є ознакою активації антиоксидантного захисту у відповідь на тепловий стрес. На тлі цих змін у печінці щурів групи КП знижувався вміст АТФ на 32%. Це можна пояснити ушкодженням мітохондрій, яке спричинив надлишок активних форм кисню, що, своєю чергою, інгібує ключові ферменти дихального ланцюга [21].

Найбільш несприятливі зміни виявлено в групі щурів, що отримували парацетамол. У них мало місце не лише зростання інтенсивності ПОЛ – ДК на 49% стосовно ІК, ТБК-активних продуктів на

43%, а й різке зниження рівня глутатіону на 46% та каталази на 53% щодо показників групи КП, тоді як СОД залишалася на рівні показника групи ІК. Комплекс цих змін вказує на поглиблення оксидативного стресу. Це можна пояснити здатністю парацетамолу до метаболізму з утворенням токсичних проміжних метаболітів (наприклад, N-ацетил-p-бензохіноніміну), що можуть виснажувати глутатіонову систему та індукувати оксидативний стрес [22]. Зменшення АТФ у групі парацетамолу на 36% щодо ІК можна пов'язати з виразнішим оксидативним ураженням та порушенням мітохондріального дихального ланцюга. Мітохондрії є ключовою мішенню для утворення аддуктів NAPQI. Утворення активних форм кисню викликає оксидативний стрес та призводить до активації кінази JNK (протеїнкінази, що активується за умов стресу). Фермент JNK переміщується в мітохондрії, що призводить до мітохондріальної дисфункції, припинення утворення АТФ та розриву мітохондріальної мембрани [23], що веде до некрозу клітини. Таким чином, прооксидантні ефекти парацетамолу та відсутність збільшення низького рівня АТФ у печінці можна вважати експериментальним обґрунтуванням недоцільності його застосування за ГТТ.

Натомість целекоксиб виявив виразний антиоксидантний ефект. У щурів, які отримували цей препарат, рівні ДК та ТБК-активних продуктів були достовірно нижчими, а глутатіон, каталаза і СОД – вищими, ніж у групах КП та парацетамолу. Крім того, у групі целекоксибу фіксувалося часткове відновлення рівня АТФ (його вміст був нижчим, ніж у щурів групи ІК, лише на 12%), що свідчить про позитивний вплив на енергетичний метаболізм та збереження функціонального стану мітохондрій. Отже, антиоксидантні властивості целекоксибу за ГТТ супроводжуються енергозберігаючим ефектом. За даними

літератури, окрім протизапальної дії, селективні інгібітори ЦОГ-2 можуть знижувати генерацію вільних радикалів у запалених тканинах, підтримувати активність антиоксидантних ферментів і стабілізувати мітохондріальні мембрани [24; 25]. Збереження рівня АТФ у печінці під впливом целекоксибу вказує на підтримку функціонального стану мітохондрій, що особливо важливо в умовах теплового стресу.

У групах целекоксибу та парацетамолу не виявлено значущої кореляції між активністю сироваткової ГГТ та вмістом відновленого глутатіону в печінці ($r = 0,205$ та $r = 0,175$ відповідно).

Таким чином, за ГГТ целекоксиб, на відміну від парацетамолу, не лише знижує температуру тіла, а й поліпшує перебіг метаболічних процесів у печінці, запобігає оксидативному стресу та нормалізує утворення АФТ. Це доповнює результати попередніх досліджень на моделі ГГТ, згідно з якими парацетамол поступається целекоксибу за позитивним впливом на функціональний стан ЦНС, фізичну витривалість тварин, тромбоутворення та порушення електrolітного складу крові – гіпонатріємію та гіперкаліємію [26; 27; 28].

Комплекс отриманих результатів дозволяє розглядати целекоксиб як перспективний засіб фармакологічної корекції порушень, викликаних ГГТ, та експериментально обґрунтовує недоцільність застосування за цієї патології парацетамолу, що виявляє прооксидантні властивості.

Висновки

1. Модель гострої теплової травми в щурів призводить до значного підвищення температури тіла,

гіперпротеїнемії внаслідок гемоконцентрації, пригнічення сироваткової гамма-глутамілтрансферази, розвитку оксидативного стресу в печінці та зниження енергетичного забезпечення гепатоцитів. При цьому цитолітичні процеси в печінці, виходячи з нормальних значень АЛТ та АСТ, не посилюються.

2. Парацетамол (125 мг/кг) та целекоксиб (8,4 мг/кг) ефективно протидіють гіпертермії, але неоднаково впливають на функціональний стан печінки.

3. Парацетамол поряд з термопротекторною дією помірно зменшує гіперпротеїнемію, проте посилює оксидативний стрес у печінці та не поліпшує енергозабезпечення гепатоцитів.

4. Целекоксиб забезпечує виразний термопротекторний ефект, повністю нормалізує протеїнемію, усуває зменшення активності гамма-глутамілтрансферази, знижує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, максимально активує ензими антиоксидантного захисту СОД і каталазу, сприяє поновленню вмісту відновленого глутатіону та підвищенню рівня АТФ у печінці за гострої теплової травми.

5. Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність подальшого вивчення та застосування целекоксибу, але не парацетамолу за гострої теплової травми за критеріями як ефективного зменшення гіпертермії, так і нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці та її енергетичного забезпечення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

INFLUENCE OF PARACETAMOL AND CELECOXIB ON LIVER FUNCTION AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN RATS UNDER ACUTE HEAT STRESS

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

¹ National University of Pharmacy

² Kharkiv National Medical University
shtrygol@ukr.net

The aim of the work – to determine the effects of celecoxib and paracetamol on liver function and oxidative stress levels in rats under acute heat stress.

Materials and Methods. The experiment was conducted on male white rats. Acute heat stress was modeled by 30-minute exposure at +55°C. Rectal temperature, biochemical markers of liver function in blood serum, adenosine triphosphate (ATP) content, indicators of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS) in the liver, and liver mass coefficient were evaluated. Paracetamol and celecoxib were administered once, 60 minutes prior to heat exposure.

Results and Discussion. Animals with the control pathology exhibited hyperthermia, hyperproteinemia due to hemoconcentration caused by dehydration, reduced serum gamma-glutamyltransferase activity, decreased levels of reduced glutathione, accumulation of LPO products, and decreased ATP content in the liver. Celecoxib significantly reduced temperature, completely eliminated hyperproteinemia, normalized gamma-glutamyltransferase activity and LPO/AOS parameters, and increased ATP levels. Paracetamol also reduced hyperthermia but did not fully eliminate hyperproteinemia, worsened the prooxidant-antioxidant balance, and left minimal energy supply to the liver.

Conclusions. Celecoxib demonstrates hepatoprotective properties under acute heat stress, reduces oxidative stress, and supports energy metabolism. Paracetamol, despite its antihyperthermic effect, does not provide a comparable level of liver protection.

Key words: acute heat stress, paracetamol, celecoxib, liver, oxidative stress, ATP.

Перелік бібліографічних посилань

1. Gauer R., Meyers B.K. Heat-Related Illnesses. *American Family Physician*. 2019. Vol. 99, No. 8. P. 482–489.
2. Bauman J., Spano S., Storkan M. Heat-Related Illnesses. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2024. Vol. 42, No. 3. P. 485–492. DOI: 10.1016/j.emc.2024.02.010.
3. Garcia C.K., Renteria L.I., Leite-Santos G. et al. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ Medicine*. 2022. Vol. 1, No. 1. e000239. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000239.
4. Ebi K.L., Capon A., Berry P. et al. Hot weather and heat extremes: health risks. *The Lancet*. 2021. Vol. 398, No. 10301. P. 698–708. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01208-3.
5. Cramer M.N., Gagnon D., Laitano O., Crandall C.G. Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury. *Physiological Reviews*. 2022. Vol. 102, No. 4. P. 1907–1989. DOI: 10.1152/physrev.00047.2021.
6. Yang X., Wang H., Shen C. et al. Effects of isorhamnetin on liver injury in heat stroke-affected rats under dry-heat environments via oxidative stress and inflammatory response. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14, No. 1. Article 7476. DOI: 10.1038/s41598-024-57852-y.
7. Wang F., Zhang Y., Li J. et al. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced liver injury. *Critical Care*. 2022. Vol. 26, No. 1. Article 42. DOI: 10.1186/s13054-022-04273-w.
8. Chen Y., Yu T. Mouse liver is more resistant than skeletal muscle to heat-induced apoptosis. *Cell Stress and Chaperones*. 2021. Vol. 26, No. 1. P. 275–281. DOI: 10.1007/s12192-020-01163-4.
9. Knapik J.J., Epstein Y. Exertional heat stroke: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of Special Operations Medicine*. 2019. Vol. 19, No. 2. P. 108–116. DOI: 10.55460/5P2Q-1MBQ.
10. Chuykova P., Shtrygol' S., Taran A. et al. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 2, No. 48. P. 4–11. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.301620.
11. Pidruchna S.R., Benedyct V.V., Piatnochka V.I. et al. Changes of pro- and antioxidant indicators in experimental animals under acute small bowel obstructions. *Journal of Medicine and Life*. 2021. Vol. 14, No. 1. P. 32–36. DOI: 10.25122/jml-2020-0066.
12. Izhytska N.V., Sushko Y.I., Hudyma A.A. et al. The effect of cell therapy on the intensity of lipid peroxidation processes in the liver, kidneys and lungs of rats of different ages under conditions of experimental cranio-skeletal trauma. *Wiadomości Lekarskie*. 2024. Vol. 77, No. 11. P. 2127–2134. DOI: 10.36740/WLEK/197081.
13. Zhang J., Chen R., Yu Z., Xue L. Superoxide Dismutase (SOD) and Catalase (CAT) Activity Assay Protocols for *Caenorhabditis elegans*. *Bio-Protocol*. 2017. Vol. 7, No. 16. DOI: 10.21769/BioProtoc.2505.
14. Hadwan M.H. New method for assessment of serum catalase activity. *Indian Journal of Science and Technology*. 2016. Vol. 9, No. 4. DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i4/78537.
15. Xu L., Yu Y., Sang R. et al. Protective Effects of Taraxasterol against Ethanol-Induced Liver Injury by Regulating CYP2E1/Nrf2/HO-1 and NF-κB Signaling Pathways in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Article 8284107. DOI: 10.1155/2018/8284107.
16. Zhang G., Yang W., Zou P. et al. Mitochondrial functionality modifies human sperm acrosin activity, acrosome reaction capability and chromatin integrity. *Human Reproduction*. 2019. Vol. 34, No. 1. P. 3–11. DOI: 10.1093/humrep/dey335.
17. Trefts E., Gannon M., Wasserman D.H. The liver. *Current Biology*. 2017. Vol. 27, No. 21. P. 1147–1151. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
18. Koner B.C., Banerjee B.D., Ray A. Effects of stress on gamma glutamyl transpeptidase (GGT) activity in lymphoid system of rats: modulation by drugs. *Indian Journal of Experimental Biology*. 1997. Vol. 35, No. 3. P. 222–224.
19. Vázquez-Meza H., Vilchis-Landeros M.M., Vázquez-Carrada M., Uribe-Ramírez, D., Matuz-Mares, D. Cellular Compartmentalization, Glutathione Transport and Its Relevance in Some Pathologies. *Antioxidants (Basel)*. 2023. Vol. 12, No. 4. Article 834. DOI: 10.3390/antiox12040834.
20. Pomacu M.M., Stănculescu C.E., Trașcă D.M., Pădureanu V., Goga L.D., Pisoschi C.G., Bugă A.M. Relationship between Serum Gamma-Glutamyltransferase and Glutathione Antioxidant System in Patients with Liver Cirrhosis of Various Etiology. *Current health sciences journal*. 2022. Vol. 48, No. 4. P. 436–445. DOI: 10.12865/CHSJ.48.04.11.
21. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2019. Vol. 24, No. 8. Article 1583. DOI: 10.3390/molecules24081583.
22. Chidiac A.S., Buckley N.A., Nogrehchi F. et al. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2023. Vol. 19, No. 5. P. 297–317. DOI: 10.1080/17425255.2023.2223959.
23. Hinson J.A., Roberts D.W., James L.P. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2010. Vol. 196. P. 369–405. DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_12.
24. Tai Y., Zhao C., Zhang L. et al. Celecoxib reduces hepatic vascular resistance in portal hypertension by amelioration of endothelial oxidative stress. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021. Vol. 25, No. 22. P. 10389–10402. DOI: 10.1111/jcmm.16968.
25. Deng C., Lu C., Wang K. et al. Celecoxib ameliorates diabetic sarcopenia by inhibiting inflammation, stress response, mitochondrial dysfunction, and subsequent activation of the protein degradation systems. *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. Article 1344276. DOI: 10.3389/fphar.2024.1344276.
26. Chuykova P., Shtrygol' S. 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. DOI: 10.26641/2307-0404.2024.3.313072.
27. Chuikova P.O., Shtrygol' S.Yu., Lebedinets I.O., Lytkin D.V. Effect of paracetamol and celecoxib on the state of hemocoagulation in the most acute period of heat injury in rats. *Medicni perspektivi*. 2025. V. 30, No. 1. P. 22–28. DOI: 10.26641/2307-0404.2025.1.325234.
28. Chuykova P.O., Shtrygol' S.Yu. Comparative efficacy of celecoxib and paracetamol as thermoprotective agents in an acute heat injury model. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025* : abstracts of the International scientific-practical conference, April 10, 2025. Kaunas, Lithuania. Kaunas, 2025. P. 83.

References

1. Gauer R, Meyers BK. Heat-Related Illnesses. *Am Fam Physician*. 2019 Apr 15;99(8):482–489.
2. Bauman J, Spano S, Storkan M. Heat-Related Illnesses. *Emerg Med Clin North Am*. 2024 Aug;42(3):485–492. DOI: 10.1016/j.emc.2024.02.010
3. 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
4. Ebi KL, Capon A, Berry P, Broderick C, de Dear R, Havenith G, Honda Y, Kovats RS, Ma W, Malik A, Morris NB, Nybo L, Seneviratne SI, Vanos J, Jay O. Hot weather and heat extremes: health risks. *Lancet*. 2021 Aug 21;398(10301):698–708. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01208-3
5. 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
6. Yang X, Wang H, Shen C, Dong X, Li J, Liu J. Effects of isorhamnetin on liver injury in heat stroke-affected rats under dry-heat environments via oxidative stress and inflammatory response. *Sci Rep*. 2024 Mar 29;14(1):7476. DOI: 10.1038/s41598-024-57852-y
7. Wang F, Zhang Y, Li J, Xia H, Zhang D, Yao S. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced liver injury. *Crit Care*. 2022 Dec 17;26(1):391. DOI: 10.1186/s13054-022-04273-w
8. Chen Y, Yu T. Mouse liver is more resistant than skeletal muscle to heat-induced apoptosis. *Cell Stress Chaperones*. 2021 Jan;26(1):275–281. DOI: 10.1007/s12192-020-01163-4
9. 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
10. 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: Pharm Sci*. 2024;2(48):4–11. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.301620
11. Pidruchna SR, Benedyct VV, Piatnochka VI, Melnyk NA, Zakharchuk UM. Changes of pro- and antioxidant indicators in experimental animals under acute small bowel obstructions. *J Med Life*. 2021 Jan-Mar;14(1):32–36. DOI: 10.25122/jml-2020-0066
12. Izhytska NV, Sushko YI, Hudyma AA, Zachepa OA, Antonyshyn IV, Denefil OV. The effect of cell therapy on the intensity of lipid peroxidation processes in the liver, kidneys and lungs of rats of different ages under conditions of experimental cranio-skeletal trauma. *Wiad Lek*. 2024;77(11):2127–2134. DOI: 10.36740/WLek/197081
13. Zhang J, Chen R, Yu Z, Xue L. Superoxide Dismutase (SOD) and Catalase (CAT) Activity Assay Protocols for *Caenorhabditis elegans*. *Bio Protoc*. 2017 Aug 20;7(16):e2505. DOI: 10.21769/BioProtoc.2505
14. Hadwan MH. New method for assessment of serum catalase activity. *Indian J Sci Technol*. 2016;9(4). DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i4/78537
15. Xu L, Yu Y, Sang R, Li J, Ge B, Zhang X. Protective Effects of Taraxasterol against Ethanol-Induced Liver Injury by Regulating CYP2E1/Nrf2/HO-1 and NF-κB Signaling Pathways in Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Sep 23;2018:8284107. DOI: 10.1155/2018/8284107.
16. Zhang G, Yang W, Zou P, Jiang F, Zeng Y, Chen Q, Sun L, Yang H, Zhou N, Wang X, Liu J, Cao J, Zhou Z, Ao L. Mitochondrial functionality modifies human sperm acrosin activity, acrosome reaction capability and chromatin integrity. *Hum Reprod*. 2019 Jan 1;34(1):3–11. DOI: 10.1093/humrep/dey335
17. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017 Nov 6;27(21):R1147–R1151. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
18. Koner BC, Banerjee BD, Ray A. Effects of stress on gamma glutamyl transpeptidase (GGT) activity in lymphoid system of rats: modulation by drugs. *Indian J Exp Biol*. 1997 Mar;35(3):222–4.
19. Vázquez-Meza H, Vilchis-Landeros MM, Vázquez-Carrada M, Uribe-Ramírez D, Matuz-Mares D. Cellular Compartmentalization, Glutathione Transport and Its Relevance in Some Pathologies. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 29;12(4):834. DOI: 10.3390/antiox12040834
20. Pomacu MM, Stănculescu CE, Trașcă DM, Pădureanu V, Goga LD, Pisoschi CG, Bugă AM. Relationship between Serum Gamma-Glutamyltransferase and Glutathione Antioxidant System in Patients with Liver Cirrhosis of Various Etiology. *Curr Health Sci J*. 2022 Oct-Dec;48(4):436–445. DOI: 10.12865/CHSJ.48.04.11
21. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2019 Apr 22;24(8):1583. DOI: 10.3390/molecules24081583
22. Chidiac AS, Buckley NA, Nogrehchi F, Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023 Jan-Jun;19(5):297–317. DOI: 10.1080/17425255.2023.2223959
23. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;(196):369–405. DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_12
24. Tai Y, Zhao C, Zhang L, Tang S, Jia X, Tong H, Liu R, Tang C, Gao J. Celecoxib reduces hepatic vascular resistance in portal hypertension by amelioration of endothelial oxidative stress. *J Cell Mol Med*. 2021 Nov;25(22):10389–10402. DOI: 10.1111/jcmm.16968
25. Deng C, Lu C, Wang K, Chang M, Shen Y, Yang X, Sun H, Yao X, Qiu C, Xu F. Celecoxib ameliorates diabetic sarcopenia by inhibiting inflammation, stress response, mitochondrial dysfunction, and subsequent activation of the protein degradation systems. *Front Pharmacol*. 2024 Jan 19;15:1344276. DOI: 10.3389/fphar.2024.1344276.
26. Chuykova P, Shtrygol S. 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;29(3):11–19. DOI: 10.26641/2307-0404.2024.3.313072
27. Chuikova PO, Shtrygol SY, Lebedinets IO, Lytkin DV. Effect of paracetamol and celecoxib on the state of hemocoagulation in the most acute period of heat injury in rats. *Medicni perspektivi*. 2025;30(1):22–8. DOI: 10.26641/2307-0404.2025.1.325234
28. Chuykova PO, Shtrygol SY. Comparative efficacy of celecoxib and paracetamol as thermoprotective agents in an acute heat injury model. In: *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations. Abstracts of the International scientific-practical conference; 2025 Apr 10; Kaunas, Lithuania*. 2025. P. 83.

Інформація про авторів

Штриголь С. Ю. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: shtrygol@ukr.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Чуйкова П. О. – аспірантка кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: polinachuykova70@gmail.com, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

Горбач Т. В. – канд. біол. наук, доцент кафедри технологій медичної діагностики, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна. E-mail: tv.horbach@knmu.edu.ua, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-4819-7220>

Лебединець І. О. – фахівець навчально-наукового інституту прикладної фармації, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: jude5@ukr.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6901-0045>

Information about the authors

Shtrygol' S. Yu. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: shtrygol@ukr.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Chuikova P. O. – PhD Student, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: polinachuykova70@gmail.com, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

Horbach T. V. – PhD (Biology), Associate Professor at the Department of Medical Diagnostic Technologies, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. E-mail: tv.horbach@knmu.edu.ua, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-4819-7220>

Lebedynets I. O. – Specialist, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: jude5@ukr.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6901-0045>