

П. О. Чуйкова, С. Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Електрокардіографічна оцінка впливу парацетамолу та целекоксибу на стан серця за гострої теплової травми у щурів

Мета роботи – порівняти вплив парацетамолу та целекоксибу на електрокардіографічні показники функціонування серця за умов гострої теплової травми.

Матеріали та методи. Модель гострої теплової травми була відтворена на 32 білих щурах-самцях, яких втримували у термостаті за +55 °C протягом 30 хвилин. Тварин було розподілено на 4 групи: інтактний контроль, контрольна патологія, щури, яким вводили парацетамол (125 мг/кг), і тварини, що отримували целекоксиб (8,4 мг/кг). Через 2 години після теплового впливу реєстрували електрокардіограму під тіопенталовим наркозом, оцінюючи основні параметри роботи серця.

Результати та їхнє обговорення. Після теплової експозиції всі щури мали гіпертермію, найвираженішу в групі контрольної патології. Парацетамол і целекоксиб достовірно зменшували вираженість гіпертермії. Виявлено, що у групі контрольної патології на тлі синусового ритму наявне достовірне подовження інтервалу QT, що свідчить про підвищений ризик аритмій, а також збільшення систолічного показника, що вказує на зниження скоротливої функції міокарда. Обидва лікарські засоби не впливають на водій ритму серця, не порушують передсердно-шлуночкову провідність і ЧСС. Застосування парацетамолу достовірно зменшувало тривалість комплексу QRS, нормалізувало тривалість інтервалу QT та усувало збільшення систолічного показника, тоді як целекоксиб ефективно усував погіршення скоротливості серця, проте подовжував інтервал QT, що може підвищувати ризик аритмій у пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями. Парацетамол, як термопротектор, має переваги перед целекоксибом в аспекті відсутності впливу на інтервал QT, особливо у пацієнтів із подовженим інтервалом QT в анамнезі.

Висновки. За гострої теплової травми целекоксиб та парацетамол ефективно зменшують гіпертермію і нормалізують погіршену скоротливість серця. Парацетамол, як термопротектор, може мати переваги перед целекоксибом з погляду безпеки електрофізіологічних параметрів міокарда за критерієм відсутності подовження інтервалу QT.

Ключові слова: *теплова травма; термопротекторний ефект; парацетамол; целекоксиб; серцево-судинна система; електрокардіограма.*

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

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The electrocardiographic assessment of the effect of paracetamol and celecoxib on the heart condition in rats with acute heat injury

Aim. To compare the effects of paracetamol and celecoxib on electrocardiographic indicators of the heart function under conditions of acute heat injury.

Materials and methods. The acute heat injury model was reproduced in 32 male white rats kept in a thermostat at +55 °C for 30 min. The animals were divided into four groups: intact control, control pathology, rats treated with paracetamol (125 mg/kg), and rats receiving celecoxib (8.4 mg/kg). Two hours after the heat exposure, the electrocardiogram was recorded under thiopental anesthesia to assess the key heart function parameters.

Results. After the heat exposure, all rats exhibited hyperthermia, which was the most pronounced in the control pathology group. Paracetamol and celecoxib significantly reduced the severity of hyperthermia. In the control pathology group, against the background of the sinus rhythm, the QT interval significant prolongation was observed, indicating an increased risk of arrhythmias, along with an elevated systolic index, suggesting a decreased myocardial contractility. Both drugs do not affect the heart's pacemaker, do not disrupt the atrioventricular conduction and the heart rate. The use of paracetamol significantly reduced the duration of the QRS complex, normalized the QT interval, and eliminated the increase in the systolic index, while celecoxib effectively improved myocardial contractility, but prolonged the QT interval, which could increase the risk of arrhythmias in patients with concomitant cardiovascular diseases. Paracetamol has advantages over celecoxib as a thermoprotector in terms of reducing the risk of arrhythmias, particularly in patients with the history of the prolonged QT interval.

Conclusions. In acute heat injury, celecoxib and paracetamol effectively reduce hyperthermia and normalize impaired cardiac contractility. Paracetamol as a thermoprotective agent may have advantages over celecoxib in terms of the safety of myocardial electrophysiological parameters, particularly by avoiding the QT interval prolongation.

Keywords: *heat injury; thermoprotective effect; paracetamol; celecoxib; cardiovascular system; electrocardiogram.*

Вступ. Одними із найпоширеніших впливів надмірного тепла навколишнього середовища на організм людини є такі патологічні стани, як тепловий удар і теплове виснаження. Кожного року збільшується кількість летальних випадків, пов'язаних саме з тепловими травмами. Це явище виникає через низку факторів, з-поміж яких ключову роль відіграють зміни клімату, що виявляються підвищенням середніх температур на планеті і, як наслідок, зростанням частоти та інтенсивності теплових хвиль [1]. Не менш важливим є вплив демографічних чинників. Старіння населення сприяє збільшенню випадків теплових травм, позаяк літні люди більш вразливі до спеки внаслідок фізіологічних змін та наявності хронічних захворювань, зокрема серцево-судинної системи [2]. Мають значення соціально-економічні умови. Робітники, що працюють на відкритому повітрі або в приміщеннях з відсутністю кондиціонування, перебувають у зоні підвищеного ризику. До них належать аграрії, водії, будівельники, військові тощо [3].

За перебування в середовищі високої температури в людини виникає гостра теплова травма (ГТТ) з гіпертермією понад 40 °C, сплутаність свідомості, дезорієнтація або непритомність, прискорюється серцевий ритм та дихання. Без своєчасного належного лікування тепловий удар може призвести до тяжких уражень центральної нервової системи, глибоких порушень з боку водно-сольового балансу та внутрішніх органів, зокрема серця, до коми та смерті [4]. Варто наголосити на великому значенні порушень з боку серцево-судинної системи. Наприклад, у Чикаго у 1995 році під час хвилі спеки в середньому реєструвалась 241 надлишкова смерть на день, 94 % з яких були пов'язані саме із серцево-судинною причиною [5].

Слід зазначити, що наразі немає ефективних термопротекторних засобів для лікування теплових уражень, окрім препаратів для симптоматичного лікування набряків, судом, корекції водно-сольового балансу та фізичних методів охолодження [6]. Враховуючи участь запального каскаду арахідонової кислоти у патогенезі гострої теплової травми (ГТТ), перспективними термопротекторами є препарати інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) різної вибіркової дії [7]. У скринінговому дослідженні на моделі ГТТ у щурів ми виявили виражену термопротекторну дію нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) целекоксибу – високоселективного інгібітора ЦОГ-2, а також анальгетика-антипіретика парацетамолу – не-селективного інгібітора ЦОГ переважно центральної дії [8]. Важливим завданням є визначення якості термопротекторного ефекту препаратів-лідерів з позиції їхнього впливу на стан різних органів і систем. У зв'язку з цим **метою дослідження** визначено порівняння вплив парацетамолу та целекоксибу на електрокардіографічні показники функціонування серця за умов ГТТ.

Матеріали та методи. Експерименти виконано у Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні віварію за вільного доступу до води, постійної вологості і температурного режиму +22–23 °C. Усі експерименти схвалені комісією з питань біоетики НФаУ (витяг з протоколу засідання від 10.01.2024 р. № 12) та проведені з урахуванням вимог Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами 1998 р.), відповідно до Закону України від 21.02.2006 р. № 3446–IV зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Директиви Європейського Союзу 2010/63 EU «Про захист тварин, які використовуються для наукових цілей».

Модель ГТТ відтворювали на 32 білих щурах-самцях масою 250–300 г за запропонованою раніше методикою, яка передбачає тривалість і температуру теплової експозиції, що не викликає загибель тварин та відповідає сучасним нормам біоетики, але дозволяє створити виражену гіпертермію [8]. Для цього тварин поміщали в термостат за температури +55 °C на 30 хв. Вимірювали ректальну температуру перед початком та наприкінці теплової експозиції з використанням електронного термометра Gamma Thermo Base.

Методом випадкового вибору щурів поділили на 4 групи: 1) інтактний контроль, $n = 8$; 2) контрольна патологія, $n = 8$; 3) тварини, яким вводили парацетамол («Здоров'я», Україна) у дозі 125 мг/кг, $n = 8$; 4) щури, що отримували целекоксиб («Pfizer», Німеччина) у дозі 8,4 мг/кг, $n = 8$. Ці ефективні дози визначено в попередньому дослідженні [8]. Препарати подрібнювали, суспендували з допомогою твіну-80 та вводили крізь зонд внутрішньошлунково в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тіла за 30 хв до моделювання теплової травми. Щури груп інтактного контролю та контрольної патології отримували в/ш воду питну в такому ж об'ємі.

Через 2 год після теплового впливу (гострий період ГТТ) реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг внутрішньочеревинно) з використанням електрокардіографа ЕКІТ03 М2 з голчастими електродами. Запис ЕКГ здійснювали в II стандартному відведенні за швидкості руху стрічки 50 мм/с. Вимірювали такі показники: інтервал RR – тривалість повного серцевого циклу; тривалість інтервалу PQ, що характеризує передсердношлуночкову провідність; тривалість шлуночкового комплексу QRS та електричної систоли шлуночків – інтервалу QT; вольтаж зубців P, T і R. Оцінювали конфігурацію зубців, розташування сегментів ЕКГ щодо ізолінії. Розраховували частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) як співвідношення часу (60 с) і тривалості серцевого циклу RR та систолічний показник (СП) як співвідношення тривалості інтервалу QT і тривалості серцевого циклу RR ($QT/RR, \%$) [9].

Статистичну обробку результатів виконано з використанням ліцензійної програми Statistica 10.0 (StatSoftInc., серійний номер STA999K347156-W). Статистичну значущість відмінностей визначали за

критерієм Краскела-Волліса з апостеріорними порівняннями за критерієм Манна-Вітні, що дозволяло виявити, між якими саме групами наявні значущі відмінності. Зміни температури всередині кожної групи оцінювали за парним критерієм Вількоксона. Результати наведено як середні арифметичні зі стандартними помилками ($M \pm m$) та медіани з 25 і 75 % персентилями ($Me [Q25; Q75]$).

Результати та їхнє обговорення. Вихідна температура щурів мала близькі значення та коливалась у межах 36,1–37,7°C, що відповідає фізіологічній нормі цього виду тварин. Після теплової експозиції у всіх щурів спостерігалася гіпертермія, особливо виражена в групі контрольної патології (середній приріст температури 4,39 °C). І цефекоксиб, і парацетамол зменшили вираженість гіпертермії достовірно щодо контрольної патології: середнє збільшення температури становило відповідно 3,21 та 3,22 °C (табл. 1).

У всіх щурів групи інтактного контролю ритм синусовий, амплітуда зубців і тривалість інтервалів на ЕКГ (табл. 2) відповідають видовій нормі [9]. Типову ЕКГ інтактного щура наведено на рис. 1.

В одного щура виявлено зміщення сегмента ST на 1,5-2 мм вгору від ізолінії із зазубриною в точці J,

що є маркером преекзитації шлуночків і може бути розцінено як варіант норми.

Аналіз електрокардіографічних показників виявив зміни функціонального стану серця у щурів із ГТТ (табл. 2).

У щурів групи контрольної патології ритм синусовий, ЧСС не відрізняється від показника інтактного контролю. Для ГТТ людини характерна тахікардія [10], а її відсутність у нашому експерименті може бути пов'язана з тим, що обстеження виконували не безпосередньо після завершення теплової експозиції, а через 2 год, коли найгостріший період завершився і температура тіла нормалізувалася. Змін тривалості інтервалу PQ у групі контрольної патології не зареєстровано, що вказує на збереження атріо-вентрикулярної провідності. Однак спостерігалася тенденційне збільшення тривалості комплексу QRS на 24 % щодо показника інтактного контролю, що може свідчити про уповільнення внутрішньошлуночкової провідності. Досить типова причина такої зміни ЕКГ – гіперкаліємія, тому завданням наступних досліджень є оцінка вмісту електролітів у крові щурів із ГТТ. Спостерігалася статистично значуще подовження інтервалу QT на 18,4 % ($p < 0,01$) порівняно

Таблиця 1

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

Група, кількість тварин	Вихідна температура	30 хв теплової експозиції	Загальне підвищення
Інтактний контроль, n = 8	36,33 ± 0,19 36,4 [36,1; 36,7]		
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 = 8	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]

Примітка. Статистично значущі відмінності: * – щодо вихідного стану ($p < 0,01$); ** – щодо групи контрольної патології ($p < 0,01$); n – кількість тварин.

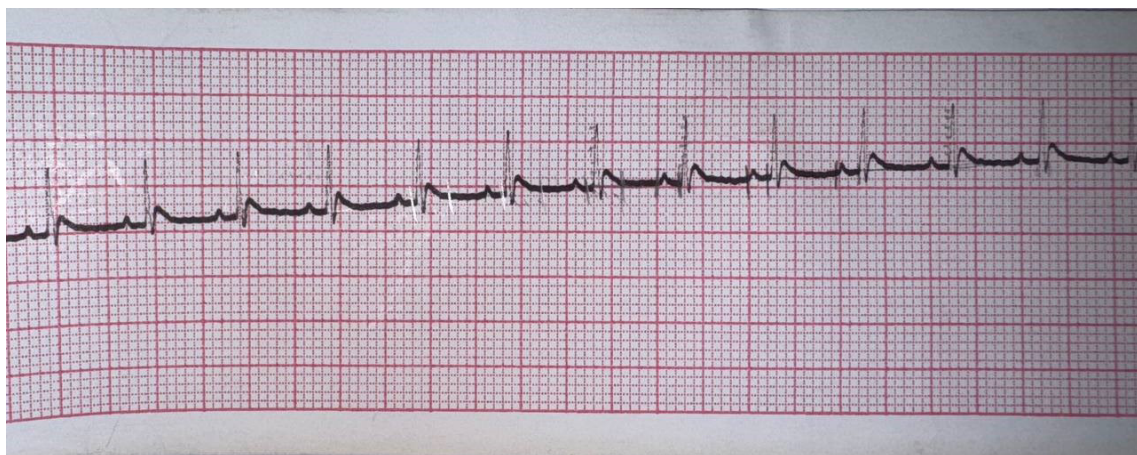


Рис. 1. ЕКГ інтактного щура: швидкість руху стрічки 50 мм/с, II стандартне відведення, ритм синусовий, ЧСС 300 уд/хв, інтервал PQ 50 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 70 мс, СП 35 %, висота зубця Р 0,1 мВ, зубця R – 0,7 мВ, зубця Т – 0,2 мВ; усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії

Таблиця 2

Електрокардіографічні показники функціонального стану серця щурів після ГТТ,
 $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Показник	Інтактний контроль (n = 8)	Контрольна патологія (n = 8)	Парацетамол, 125 мг/кг (n = 8)	Целекоксиб, 8,4 мг/кг (n = 8)
ЧСС, уд/хв	388,2 ± 22,2 387,5 [348,0; 407,1]	377,6 ± 14,2 362,6 [352,9; 381,3]	384,6 ± 15,6 375,0 [369,5; 388,4]	329,9 ± 25,5 343,1 [296,8; 360,9]
PQ, мс	52 ± 2 50 [50; 54]	49 ± 3 49 [42; 57]	49 ± 3 50 [43; 53]	59 ± 4 57 [55; 60]
QRS, мс	21 ± 2 20 [18; 23]	26 ± 4 21 [20; 35]	17 ± 1*** 16 [16; 20]	21 ± 1 22 [18; 23]
QT, мс	76 ± 3 80 [70; 80]	90 ± 3** 90 [83; 97]	83 ± 4 80 [79; 90]	93 ± 6* 95 [82; 100]
СП, %	48,6 ± 1,2 50,0 [47,0; 50,0]	56,5 ± 2,2** 58,5 [53,0; 59,25]	53,4 ± 2,0 54,0 [50,0; 56,8]	49,9 ± 2,7 48,5 [45,3; 56,5]
P, мВ	0,12 ± 0,01 0,11 [0,10; 0,13]	0,14 ± 0,02 0,13 [0,11; 0,18]	0,14 ± 0,02 0,11 [0,10; 0,17]	0,13 ± 0,01 0,12 [0,10; 0,16]
R, мВ	0,70 ± 0,04 0,68 [0,65; 0,72]	0,76 ± 0,06 0,75 [0,71; 0,78]	0,76 ± 0,03 0,75 [0,70; 0,80]	0,70 ± 0,06 0,71 [0,63; 0,81]
T, мВ	0,16 ± 0,01 0,16 [0,14; 0,19]	0,15 ± 0,02 0,16 [0,12; 0,18]	0,16 ± 0,02 0,17 [0,14; 0,17]	0,16 ± 0,02 0,17 [0,13; 0,20]

Примітка. Статистично значущі відмінності: * – щодо групи інтактного контролю ($p < 0,05$);

** – щодо групи інтактного контролю ($p < 0,01$); *** – щодо групи контрольної патології ($p < 0,05$); n – кількість тварин.

з інтактним контролем, що свідчить про подовження реполяризації шлуночків і підвищення ризику розвитку аритмій [11]. Відомо, що ГТТ викликає подовження інтервалу QT, що може бути пов'язано зі змінами водно-сольового балансу [12], і наявність цієї ознаки наближує модельну ГТТ щура до відповідної патології людини. Також відзначено збільшення СП на 16,2 % ($p < 0,01$), що є маркером зниження скоротливої функції міокарда [13]. Тобто досліджувана модель ГТТ у щурів характеризується розвитком гострої серцевої недостатності, що притаманна й ГТТ людини [10]. У двох щурів спостерігався високий (2 мм) та загострений зубець Р, що за конфігурацією нагадує R-pulmonale. В інтактних щурів таких зубців Р не було. Ці зміни зубця Р, виявлені відразу після тяжкого гострого клінічного стану, яким є ГТТ, характерні для перевантаження правого передсердя. Воно могло бути

спричинене гіпертензією малого кола кровообігу внаслідок гіпоксії, тромбозу або тромбоемболії легеневої артерії. Елевація сегмента ST на 2 мм із зазубриною в точці J спостерігалася у 3 щурів цієї групи (37,5 %). Варто зазначити, що до 50 % пацієнтів з тепловим ударом мають відхилення сегмента ST, і хоча деякі з цих змін можуть бути неспецифічними, майже половина випадків відповідає ішемії міокарда і часто пов'язана з підвищенням рівня серцевих ферментів та/або регіональними аномаліями руху стінок шлуночків [10, 14]. Ці обставини спонукають поглибити дослідження на моделі ГТТ у щурів у зазначених аспектах. Приклад ЕКГ щура групи контрольної патології наведено на рис. 2.

У всіх щурів групи парацетамолу ритм синусовий, ЧСС та решта кількісних показників ЕКГ не відрізняються від таких в інтактних тварин (табл. 2).

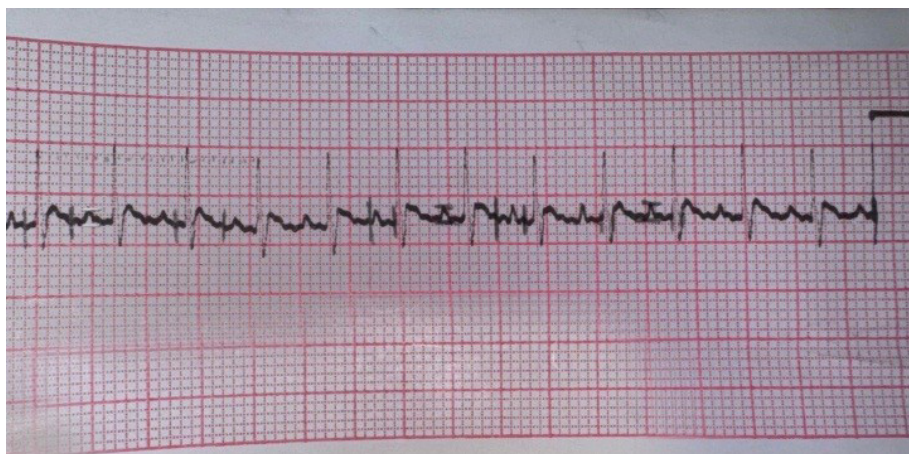


Рис. 2. ЕКГ щура з ГТТ, група контрольної патології: II стандартне відведення, швидкість руху стрічки 50 мм/с, ритм синусовий, ЧСС 429 уд/хв (помірна тахікардія), інтервал PQ 70 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 75 мс, СП 50 %, зубець Р загострений висотою 0,2 мВ, висота зубця К – 0,7–0,8 мВ, зубця Т – 0,2 мВ; сегмент ST вище ізолінії на 1,5–2 мм

Застосування парацетамолу значно зменшувало тривалість комплексу QRS порівняно з контрольною патологічною групою ($p < 0,05$), що вказує на поліпшення внутрішньошлуночкової провідності. Також спостерігалася тенденція до відновлення тривалості інтервалу QT, проте зміни не досягли статистичної значущості. У двох щурів на тлі застосування парацетамолу мала місце незначна елевация сегмента ST на 1-1,5 мм із зазубиною в точці J, проте невідомо, чи були ці зміни до ГТТ. СП залишається дещо підвищеним щодо інтактного контролю (в середньому 53,4 % проти 48,6 %), проте ці зміни не мають статистичної значущості, як у групі контрольної патології, де середній СП сягав 56,5 % ($p < 0,01$ щодо інтактного контролю). Загалом отримані результати підтверджують дані про безпеку парацетамолу для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [15].

Типову ЕКГ щура з ГТТ, що отримувач парацетамол, наведено на рис. 3.

У щурів групи целекоксибу ритм також синусовий, спостерігається недостовірна тенденція до брадикардії та подовження передсердно-шлуночкової провідності – ЧСС нижча за таку в інтактному контролі в середньому на 15 %, а інтервал PQ довше на 13 % (табл. 2). Ці показники залишаються в межах видової норми [9], за винятком окремих щурів, у яких брадикардія вираженіша (рис. 4).

Тривалість комплексу QRS нормалізувалася до рівня інтактного контролю. Проте целекосиб на 22 % подовжував інтервал QT ($p < 0,05$ щодо інтактного контролю) – в середньому до 93 мс, що є верхньою межею фізіологічної норми для щурів або незначно перевищує її [9], як на рис. 4. Це може свідчити про вплив целекоксибу на процеси реполяризації. Хоча основний механізм дії целекоксибу не пов'язаний безпосередньо з електрофізіологічними процесами в серці, цей засіб може подовжувати інтервал QT. Механізм цього впливу не є повністю зрозумілим. Припускають, що целекосиб може взаємодіяти з іонними каналами серця, зокрема з калієвими каналами, що відповідають за реполяризацію кардіоміоцитів.

Інгібування цих каналів може призводити до затримки реполяризації та, відповідно, до подовження інтервалу QT [16]. Варто зазначити, що подовження інтервалу QT за застосування целекоксибу спостерігається нечасто, зазвичай у пацієнтів з додатковими факторами ризику, такими, як наявність серцево-судинних захворювань, електролітний дисбаланс або одночасне застосування інших препаратів, що впливають на інтервал QT [17]. Ознаки гіперкаліємії на ЕКГ щурів групи целекоксибу відсутні. Хоча інтервал QT у цій групі подовжувався, СП повністю нормалізувався (рис. 4), що пояснюється зменшенням ЧСС, на тлі якого часова частка електричної систоли серця не відрізняється від такої в інтактному контролі. Тобто целекосиб усуває погіршення скоротливості серця, спричинене ГТТ. У двох щурів на тлі целекоксибу спостерігали, як і в інших групах, підйом сегмента ST над ізолінією на 2-2,5 мм, як на рис. 4. Амплітудні характеристики зубців ЕКГ (R, P, T) у щурів, що отримували целекосиб, залишалися відносно стабільними.

Екстремальна спека може мати серйозні наслідки для стану серця, особливо за наявних серцево-судинних захворювань. Реакція організму на високі температури, зокрема зневоднення, підвищення метаболічних потреб, гіперкоагуляція, дисбаланс електролітів і системна запальна реакція, може створювати значне навантаження на серце. Спека може спровокувати напад ішемічної хвороби серця, інсульт, серцеву недостатність та аритмію [18].

Механізми, що зумовлюють серцево-судинну патологію за екстремально високих температур докіль, насамперед пов'язані з дегідратацією, гемоконцентрацією, гіперкоагуляцією, симпатoadреналовою активацією та медіаторами запалення [19]. Електролітні порушення можуть провокувати різні типи аритмій. Іони натрію, калію, магнію та кальцію відіграють життєво важливу роль у генерації мембранного потенціалу, тому дисбаланс електролітів може змінювати збудливість кардіоміоцитів, що призводить до аритмій [20]. Досліджувана модель ГТТ за більшістю

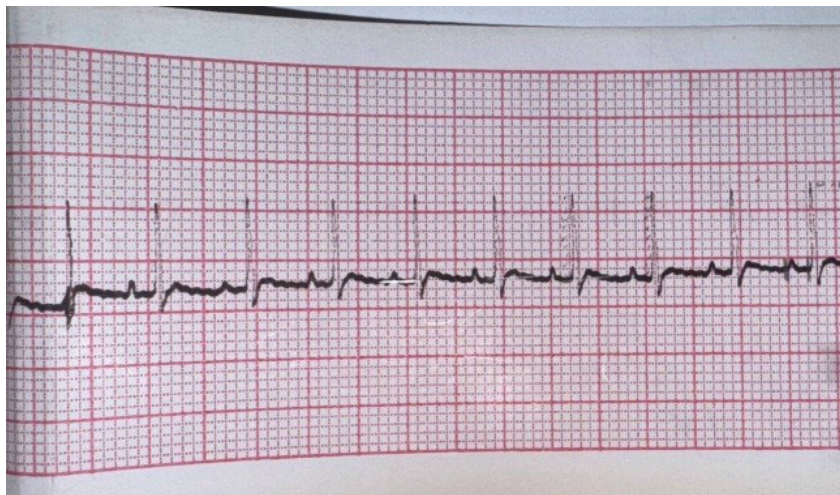


Рис. 3. ЕКГ щура з ГТТ, група парацетамолу: II стандартне відведення, швидкість руху стрічки 50 мм/с, ритм синусовий, ЧСС 375 уд/хв, інтервал PQ 50 мс, тривалість комплексу QRS 18 мс, інтервал QT 75 мс, СП 43,8 %, висота зубця Р 0,15 мВ, зубця R – 0,85-0,9 мВ, зубця Т – 0,1 мВ; усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії

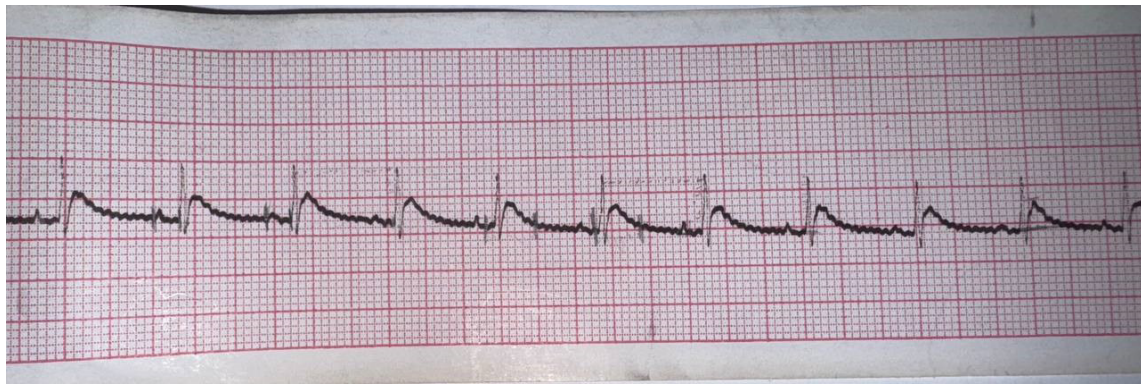


Рис. 4. ЕКГ щура з ГТТ, група целексиду: II стандартне відведення, швидкість руху стрічки 50 мм/с, ритм синусовий, ЧСС 214 уд/хв (брадикардія), інтервал PQ 60 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 110 мс, СП 39,3 %, висота зубця Р 0,1-0,15 мВ, зубця R – 0,7-0,8 мВ, зубця Т – 0,35 мВ; елевация сегмента ST на 2,5 мм

характеристик стану серця наближається до ГТТ людини. Винятком, як вже зазначено, є відсутність тахікардії, що може бути пов'язано з дослідженням не в найгострішому, а в гострому періоді ГТТ – через 2 години після завершення теплової експозиції, яких могло бути достатньо для нормалізації ЧСС.

Підсумовуючи результати дослідження, слід зазначити, що за ГТТ обидва досліджені термопротекторні засоби – інгібітори ЦОГ парацетамол і целексид – ефективно зменшують гіпертермію. Водночас вони не впливають на водій ритму серця та здебільшого не змінюють ЧСС (на тлі целексиду можлива брадикардія), не викликають блокади серця. Зменшуючи патологічно підвищений у щурів групи контрольної патології СП – маркер погіршення скоротливої функції міокарда, обидва засоби усувають гостру серцеву недостатність. На тлі застосування парацетамолу, але не целексиду, нормалізується збільшена в групі контрольної патології тривалість інтервалу QT, яка може бути предиктором порушень серцевого ритму. Тобто парацетамол, як термопротектор, має певні переваги перед целексидом з позиції менших потенційних ризиків серцевих аритмій. Але аритмій на тлі целексиду в нашому дослідженні не виявлено. Целексид може викликати подовження інтервалу QT і за нормотермії [16].

Отже, наші результати можна розглядати як обґрунтування можливості диференційованого застосування термопротекторів залежно від вихідного стану серця: якщо пацієнт має в анамнезі подовжений інтервал QT, за ГТТ доцільно використовувати парацетамол, якщо не має – можливе використання целексиду.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Гостра тепла травма у щурів супроводжується значною гіпертермією (ректальна температура

зростає в середньому на понад 4 °С, перевищуючи 41 °С) та призводить до значних змін функціонування серця. Зокрема тенденційно подовжується тривалість комплексу QRS, що може свідчити про уповільнення внутрішньошлуночкової провідності, та достовірно збільшується інтервал QT, що може підвищувати ризик розвитку шлуночкових аритмій. Зростання систолічного показника свідчить про зниження скоротливої функції міокарда.

2. Застосування парацетамолу (125 мг/кг) в умовах ГТТ демонструє термопротекторний ефект, знижуючи вираженість гіпертермії. Парацетамол позитивно впливає на електрокардіографічні параметри, достовірно зменшуючи тривалість комплексу QRS, що може вказувати на прискорення внутрішньошлуночкової провідності, усуває подовження інтервалу QT та сприяє нормалізації систолічного показника.

3. Целексид (8,4 мг/кг) за ГТТ також ефективно зменшує гіпертермію. Суттєвих змін функціонування серця целексид не спричиняє, але може викликати брадикардію, не усуває притаманне ГТТ подовження інтервалу QT, що може свідчити про вплив препарату на процеси реполяризації кардіоміоцитів. Систолічний показник під впливом целексиду повністю нормалізується, що вказує на відновлення скоротливої функції міокарда.

4. Парацетамол, як термопротектор, за ГТТ може мати переваги перед целексидом з погляду безпеки електрофізіологічних параметрів міокарда за критерієм відсутності подовження інтервалу QT.

Наше дослідження закладає основу для подальших досліджень у галузі лікування ГТТ, зокрема ефективної та безпечної корекції функціонування серця, а також визначення впливу найефективніших термопротекторів на стан водно-електролітного обміну.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Stillman J. H. Heat Waves, the New Normal: Summertime Temperature Extremes Will Impact Animals, Ecosystems, and Human Communities. *Physiology (Bethesda)*. 2019. Vol. 34(2). P. 86–100. DOI: 10.1152/physiol.00040.2018.
2. Alari A., Letellier N., Benmarhnia T. Effect of different heat wave timing on cardiovascular and respiratory mortality in France. *Sci Total Environ*. 2023. Vol. 892. P. 164543. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.164543.
3. The effects of heat exposure on tropical farm workers in Malaysia: six-month physiological health monitoring / V. How et al. *Int. J. Environ Health Res*. 2023. Vol. 33(4). P. 413–429. DOI: 10.1080/09603123.2022.2033706.

4. Bauman J., Spano S., Storkan M. Heat-Related Illnesses. *Emerg. Med. Clin. North. Am.* 2024. Vol. 42(3). P. 485–492. DOI: 10.1016/j.emc.2024.02.010.
5. The effect of the 1995 heat wave in Chicago on all-cause and cause-specific mortality / R. Kaiser et al. *American journal of public health.* 2007. Vol. 97(1). P. 158–162. DOI: 10.2105/AJPH.2006.100081.
6. Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China / S. Y. Liu et al. *Military Medical Research.* 2020. Vol. 7(1). P. 1. DOI: 10.1186/s40779-019-0229-2.
7. Knapik J. J., Epstein Y. Exertional Heat Stroke: Pathophysiology, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *J. Spec. Oper. Med.* 2019. Vol. 19(2). P. 108–116. DOI: 10.55460/5P2Q-1MBQ.
8. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors / P. Chuykova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024. Vol. 2(48). P. 4–11. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.301620.
9. Konopelski P., Ufnal M. Electrocardiography in rats: a comparison to human. *Physiological research.* 2016. Vol. 65(5). P. 717–725. DOI: 10.33549/physiolres.933270.
10. Marchand M., Gin K. The Cardiovascular System in Heat Stroke. *CJC open.* 2021. Vol. 4(2). P. 158–163. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.10.002.
11. QT Prolongation and Malignant Arrhythmia: How Serious a Problem? / C. K. Antoniou et al. *European cardiology.* 2017. Vol. 12(2). P. 112–120. DOI: 10.15420/ecr.2017:16:1.
12. Seasonal variations in cardiovascular disease / S. Stewart et al. *Nature reviews. Cardiology.* 2017. Vol. 14(11). P. 654–664. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.76.
13. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the course of stress reaction, the functional state of kidneys, liver, and heart on the model of acute general cooling / S. Shtrygol' et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. Vol. 2(36). P. 46–55. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255797.
14. Mimish L. Electrocardiographic findings in heat stroke and exhaustion: A study on Makkah pilgrims. *Journal of the Saudi Heart Association.* 2012. Vol. 24(1). P. 35–39. DOI: 10.1016/j.jsha.2011.08.003.
15. 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 / J. Alchin et al. *Current medical research and opinion.* 2022. Vol. 38(5). P. 811–825. DOI: 10.1080/03007995.2022.2049551.
16. Stiller C. O., Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *Journal of internal medicine.* 2022. Vol. 292(4). P. 557–574. DOI: 10.1111/joim.13505.
17. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis / S. E. Nissen et al. *The New England journal of medicine.* 2016. Vol. 375(26). P. 2519–2529. DOI: 10.1056/NEJMoA1611593.
18. Desai Y., Khraishah H., Alahmad B. Heat and the Heart. *The Yale journal of biology and medicine.* 2023. Vol. 96(2). P. 197–203. DOI: 10.59249/HGAL4894.
19. Serum electrolyte concentrations and risk of atrial fibrillation: an observational and mendelian randomization study / Y. Wu et al. *BMC genomics.* 2024. Vol. 25(1). P. 280. DOI: 10.1186/s12864-024-10197-2.
20. Effects of heat stroke on surface ECG: a study on clinical outcomes / A. Paul et al. *Heart Asia.* 2019. Vol. 11(2). P. e011221. DOI: 10.1136/heartasia-2019-011221.

REFERENCES

1. Stillman, J. H. (2019). Heat Waves, the New Normal: Summertime Temperature Extremes Will Impact Animals, Ecosystems, and Human Communities. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 34(2), 86–100. <https://doi.org/10.1152/physiol.00040.2018>
2. Alari, A., Letellier, N., & Benmarhnia, T. (2023). Effect of different heat wave timing on cardiovascular and respiratory mortality in France. *The Science of the total environment*, 892, 164543. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164543>
3. How, V., Singh, S., Dang, T., Fang, L. L., & Guo, H. R. (2023). The effects of heat exposure on tropical farm workers in Malaysia: six-month physiological health monitoring. *International Journal of Environmental Health Research*, 33(4), 413–429. <https://doi.org/10.1080/09603123.2022.2033706>
4. Bauman, J., Spano, S., & Storkan M. (2024). Heat-Related Illnesses. *Emergency medicine clinics of North America*, 42(3), 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2024.02.010>
5. Kaiser, R., Le Tertre, A., Schwartz, J., Gotway, C. A., Daley, W. R., & Rubin, C. H. (2007). The effect of the 1995 heat wave in Chicago on all-cause and cause-specific mortality. *American journal of public health*, 97(1), 158–162. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.100081>
6. Liu, S. Y., Song, J. C., Mao, H. D., Zhao, J. B., & Song, Q. (2020). Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China. *Military Medical Research*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40779-019-0229-2>
7. Knapik, J. J., & Epstein, Y. (2019). Exertional Heat Stroke: Pathophysiology, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Journal of Special Operations Medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*, 19(2), 108–116. <https://doi.org/10.55460/5P2Q-1MBQ>
8. Chuykova, P., Shtrygol', S., Taran, A., Yudkevych, T., Lebedinets, I., & Oklei, D. (2024). Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(48), 4–11. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.301620>
9. Konopelski, P., & Ufnal, M. (2016). Electrocardiography in rats: a comparison to human. *Physiological research*, 65(5), 717–725. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933270>
10. Marchand, M., & Gin, K. (2021). The Cardiovascular System in Heat Stroke. *CJC open*, 4(2), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.10.002>
11. Antoniou, C. K., Dilaveris, P., Manolakou, P., Galanakis, S., Magkas, N., Gatzoulis, K., & Tousoulis, D. (2017). QT Prolongation and Malignant Arrhythmia: How Serious a Problem? *European cardiology*, 12(2), 112–120. <https://doi.org/10.15420/ecr.2017:16:1>
12. Stewart, S., Keates, A. K., Redfern, A., & McMurray, J. J. V. (2017). Seasonal variations in cardiovascular disease. *Nature reviews. Cardiology*, 14(11), 654–664. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.76>

13. Shtrygol', S., Koiro, O., Kudina, O., Tovchiga, O., Yudkevich, T., & Oklei, D. (2022). The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the course of stress reaction, the functional state of kidneys, liver, and heart on the model of acute general cooling. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 46–55. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255797>
14. Mimish, L. (2012). Electrocardiographic findings in heat stroke and exhaustion: A study on Makkah pilgrims. *Journal of the Saudi Heart Association*, 24(1), 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2011.08.003>
15. Alchin, J., Dhar, A., Siddiqui, K., & Christo, P. J. (2022). 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. *Current medical research and opinion*, 38(5), 811–825. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049551>
16. Stiller, C. O., & Hjemdahl, P. (2022). Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *Journal of internal medicine*, 292(4), 557–574. <https://doi.org/10.1111/joim.13505>
17. Nissen, S. E., Yeomans, N. D., Solomon, D. H., & Lincoff, A. M. (2016). Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England journal of medicine*, 375(26), 2519–2529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>
18. Desai, Y., Khraishah, H., & Alahmad, B. (2023). Heat and the Heart. *The Yale journal of biology and medicine*, 96(2), 197–203. <https://doi.org/10.59249/HGAL4894>
19. Wu, Y., Kong, X. J., Ji, Y. Y., Fan, J., & Ji, C. (2024). Serum electrolyte concentrations and risk of atrial fibrillation: an observational and mendelian randomization study. *BMC genomics*, 25(1), 280. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10197-2>
20. Paul, A., Alex, R., Jacob, J. R., & Yadav, B. (2019). Effects of heat stroke on surface ECG: a study on clinical outcomes. *Heart Asia*, 11(2), e011221. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2019-011221>

Відомості про авторів:

П. О. Чуйкова, здобувачка третього освітньо-наукового рівня кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: polinachuykova70@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

С. Ю. Штриголь, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shtrygol@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Information about the authors:

P. O. Chuykova, PhD student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: polinachuykova70@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

S. Yu. Shtrygol', Doctor of Medicine (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shtrygol@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Надійшла до редакції 23.06.2025 р.