

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА**

На правах рукопису

БІШКО ОЛЬГА ІГОРІВНА

УДК: 577.3+615.9+616-008

**ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ ЗА ВВЕДЕННЯ ЩУРАМ ГІСТАМІНУ
ТА ГІПОХЛОРИТУ НАТРИЮ**

03.00.02 – біофізика

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Науковий керівник:
доктор біологічних наук, професор
Санагурський Дмитро Іванович

Львів – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	6
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	13
1.1. Вільнорадикальні процеси в живих об'єктах.....	13
1.2. Роль ферментів антиоксидантної системи у захисті живих організмів при дії вільних радикалів.....	16
1.3. Структурні та функціональні аспекти гістаміну.....	21
1.4. Фізико-хімічні параметри та морфо-функціональна дія на організм гіпохлориту натрію.....	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	38
2.1. Визначення вмісту гістаміну.....	40
2.2. Методи визначення вмісту первинних та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів	41
2.2.1. Визначення вмісту гідропероксидів.....	41
2.2.2. Визначення вмісту ТБК-позитивних продуктів.....	42
2.3. Методи дослідження активності ферментів антиоксидантної системи захисту.....	42
2.3.1. Визначення супероксиддисмутазної активності.....	42
2.3.2. Визначення каталазної активності	43
2.3.3. Визначення глутатіонпероксидазної активності	44
2.4. Електронно-мікроскопічне дослідження тканин.....	45
2.5. Виготовлення гістопрепаратів для світлової мікроскопії.....	45
2.6. Загальні методи фарбування.....	47
2.7. Статистичне опрацювання результатів.....	48
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	49
3.1. Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на вміст ендogenous гістаміну в різних органах щурів.....	49

3.1.1.	Зміна вмісту ендogenous гістаміну в крові щурів за дії екзогенного гістаміну та гіпохлориту натрію.....	49
3.1.2.	Зміна вмісту ендogenous гістаміну в тканинах легень щурів за дії екзогенного гістаміну та гіпохлориту натрію...	52
3.2.	Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на інтенсивність вільнорадикальних процесів у різних органах щурів.....	55
3.2.1.	Вміст гідропероксидів та ТБК-активних продуктів у плазмі крові щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію.....	55
3.2.2.	Дія гістаміну та гіпохлориту натрію на вміст гідропероксидів та ТБК-активних продуктів у тканинах легень щурів.....	60
3.2.3.	Зміна вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації у серцевому м'язі щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію.....	63
3.2.4.	Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на вміст гідропероксидів та ТБК-активних продуктів у печінці щурів.....	67
3.2.5.	Вміст гідропероксидів та ТБК-активних продуктів у нирках щура за дії гістаміну та гіпохлориту натрію.....	70
3.3.	Стан системи антиоксидантного захисту різних органів щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію.....	73
3.3.1.	Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на супероксиддисмутазу, каталазу та glutathionperоксидазу активність у плазмі крові щурів.....	74
3.3.2.	Супероксиддисмутаза, каталаза та glutathionperоксидаза активність в легенях щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію.....	79
3.3.3.	Зміна супероксиддисмутазної, каталазної та glutathionperоксидазної активності в серцевому м'язі за дії	

	гістаміну та гіпохлориту натрію.....	84
3.3.4.	Дія гістаміну та гіпохлориту натрію на супероксиддисмутазу, каталазу та глутатіонпероксидазу активність в печінці щурів.....	88
3.3.5.	Супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза активність в нирках щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію.....	93
3.4.	Морфологічний аналіз тканин окремих органів щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію.....	99
3.4.1.	Структурні зміни в легенях щурів за впливу гістаміну і гіпохлориту натрію.....	99
3.4.2.	Структурні зміни в серцевому м'язі щурів за впливу гістаміну і гіпохлориту натрію.....	101
3.4.3.	Структурні зміни печінки щурів за впливу гістаміну і гіпохлориту натрію.....	105
3.4.4.	Структурні зміни нирок щурів за впливу гістаміну та гіпохлориту натрію.....	111
3.5.	Ультраструктурні зміни тканин організму щурів за впливу досліджуваних чинників.....	114
3.5.1.	Ультраструктурні зміни легень щурів за дії гістаміну та одночасно впливу гістаміну і гіпохлориту натрію.....	114
3.5.2.	Ультраструктурні зміни серцевого м'язу за дії гістаміну та одночасно впливу гістаміну і гіпохлориту натрію.....	117
3.5.3.	Ультраструктурні зміни печінки щурів за дії гістаміну та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію.....	119
3.6.	Кластерний аналіз результатів досліджень прооксидантно-антиоксидантного стану різних органів щура за дії гістаміну та гіпохлориту натрію.....	120

РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	123
ВИСНОВКИ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
ДОДАТОК А.....	171
ДОДАТОК Б.....	233
ДОДАТОК В.....	241
ДОДАТОК Г.....	246
ДОДАТОК Д.....	252

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГХН	–	гіпохлорит натрію
ЕСL	–	секреторні клітини
H ⁺	–	іон водню
H ₂ O ₂	–	пероксид водню
R [•]	–	радикал ліпиду
ROOH	–	гідропероксид
АОЗ	–	антиоксидантний захист
АОС	–	антиоксидантна система
ВР		вільні радикали
ВРПО	–	вільнорадикальне пероксидне окиснення
ГП	–	гідропероксиди
ГПО	–	глутатіонпероксидаза
КАТ	–	каталаза
ЛК	–	лімфоїдні клітини
МДА	–	малоновий диальдегід
НЕОК	–	непряме електрохімічне окиснення
НЖК	–	ненасичені жирні кислоти
O ₂ ^{•-}	–	супероксид-аніон радикал
ОН [•]	–	гідроксильний радикал
ОС	–	оксидативний стрес
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
СОД	–	супероксиддисмутаза
ТХО	–	трихлороцтова кислота
цАМФ	–	циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ	–	циклічний гуанозинмонофосфат
¹ O ₂		синглетний кисень

ВСТУП

Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним з універсальних процесів пошкодження метаболічних систем, що змінює хімічний склад, фізичні параметри, ультраструктурну організацію і функціональні характеристики біомембран. ПОЛ зумовлює зміну ліпідного складу мембран внаслідок заміни компонентів, які легко окиснюються, зокрема, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилінозитулу. Завдяки ПОЛ зростає швидкість процесів «фліп-флоп»-переходів [25, 20]. ПОЛ веде до збільшення в'язкості мембран через: зменшення вмісту рідких ліпідів в бішарових ділянках; появу поперечних міжмолекулярних зшивок; і збільшення частки впорядкованих ліпідів з обмеженою рухливістю. Негативний заряд на поверхні мембрани збільшується, що пов'язано з впливом вторинних продуктів ПОЛ (епоксидів, кетонів, малонового диальдегіду та ін.), які містять карбонільні і карбоксильні групи [20]. Мембрани еритроцитів, мітохондрій, саркоплазматичного ретикулуму, лізосом, стають проникними для різних іонів та макромолекул. Змінюються властивості мембранних білків: Ca^{2+} -АТФази, Na^{+} , K^{+} -АТФази, родопсину, фосфоліпази [41]. Внаслідок впливу різних пошкоджуючих факторів в організмі порушується обмін речовин і знижується активність системи антиоксидантного захисту, що призводить до посилення ПОЛ [69]. Таким чином, процеси ліпопероксидації є важливою ланкою патогенезу багатьох захворювань [27].

На сьогоднішній день поширеними стають алергічні реакції організму на різні чинники, які супроводжуються викиданням гістаміну клітинними базофілами [79, 104, 167]. Гістамін є одним із ендогенних факторів (медіаторів), який бере участь у регуляції багатьох функцій організму, а також відіграє важливу роль у розвитку ряду захворювань [106]. При різних патологічних процесах (анафілактичний шок, опіки, обмороження, сінна лихоманка, кропивниця, алергічні захворювання), а також при надходженні в організм деяких хімічних речовин кількість вільного гістаміну збільшується [198, 114].

Вільний гістамін викликає спазм гладеньких м'язів (включаючи м'язи бронхів), розширення капілярів і пониження артеріального тиску; застій крові в капілярах і збільшення проникності їхніх стінок, викликає набрякання оточуючих тканин і згущення крові [110, 135]. У зв'язку з рефлекторним збудженням мозкової речовини наднирників виділяється адреналін, звужуються артеріоли і прискорюється серцеве скорочення [101, 180]. Незважаючи на широкий спектр його впливу, на сьогодні залишається невідомою дія цього біогенного аміну на процеси вільнорадикальних реакцій та стан антиоксидантної системи (АОС) у крові та інших тканинах організму.

Нині, як антисептик та детоксикант, при різних отруєннях організму почали використовувати розчин ГХН, який діє не тільки у шлунково-кишковому тракті, а й у крові та тканинах органів, де хімічно зв'язує ксенобіотики [105]. Для хімічної нейтралізації шкідливих сполук використовують 3–5 % розчин ГХН. У зазначених концентраціях він не токсичний, легко виводиться з організму [47]. Маючи невелику молекулярну масу, він швидко проходить через клітинні мембрани, і, як наслідок, може окиснювати токсини, що знаходяться в крові та тканинах [46, 99]. Відомо, що ГХН у організмі окиснює: сечову кислоту, ацетон, ацетоацетат, етанол, метанол, глікозиди, білірубін, анілін, аміак, сечовину, креатинін, холестерин, барбітурати. Враховуючи те, що гістамін легко вступає в реакцію з ГХН, важливим є вивчення дії ГХН, як додаткового інактиватора гістаміну та прооксидантно-антиоксидантного стану організму за дії цих чинників.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у рамках держбюджетної теми: “Стан іонтранспорних та антиоксидантної систем біооб’єктів за дії фізико-хімічних чинників” (номер державної реєстрації 0113U000866, 2013–2015 рр.), теми комплексного фундаментального проекту «Вивчення дії електромагнітного випромінювання на життєздатність клітин і процеси запліднення та ембріогенезу» (номер державної реєстрації БФ 157 Ф №0113U003062, 2013–

2015 рр.) та теми: “Транспортні та антиоксидантні системи мембран зародків холоднокровних” (номер державної реєстрації 0110U005707, 2010–2012 рр.).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи полягала у з’ясуванні особливостей впливу гістаміну, ГХН та їхнього взаємного впливу на морфо-функціональні параметри тканин організму щурів.

Для досягнення поставленої мети у роботі вирішували наступні завдання:

1. Дослідити вміст гістаміну у крові та легенях щурів в контрольній групі та за екзогенного введення гістаміну (концентрації: 1 та 8 мкг/кг), ГХН (концентрації: 5 та 20 мг/л) та, за одночасного введення гістаміну і ГХН на 1, 7, 14 доби досліді та після реабілітаційного періоду (на 21 добу).
2. Вивчити динаміку інтенсивності процесів ліпопероксидації та активності ферментів антиоксидантної системи плазми крові, тканин печінки, легень, серця та нирок на 1, 7 та 14 доби досліді в контролі, за дії гістаміну, ГХН та, за їхнього одночасного впливу.
3. З’ясувати вплив досліджуваних чинників на прооксидантно-антиоксидантний стан плазми крові, тканин печінки, легень, серця, нирок щурів на 21 добу досліді (після реабілітаційного періоду).
4. Дослідити морфологічні та ультраструктурні зміни у тканинах печінки, легень, серця та нирок щурів на 1, 7, 14 та 21 доби досліді, за умов введення щурам гістаміну, ГХН та їхньої сумісної дії.
5. Провести дисперсійний та кластерний аналіз впливу гістаміну, ГХН та їх одночасного введення на зміну досліджуваних показників.

Об’єкт дослідження: прооксидантно-антиоксидантна системи тканин організму.

Предмет дослідження: процеси ПОЛ, активність ферментів АОС та морфологічні зміни у тканинах щура, за дії гістаміну та ГХН.

Методи досліджень: використовували спектрофотометричні методи для визначення вмісту продуктів ПОЛ та активності ферментів АОС; методи світлової та електронної мікроскопії, для встановлення структурних змін у клітинах; статистичні методи досліджень, для підтвердження різниці показників між

дослідною і контрольною групами, для встановлення часток впливу досліджуваних речовин на окремі тканини організму щурів (дисперсійний аналіз), та для виявлення тканин, які подібно реагують на той чи інший екзогенний вплив (кластерний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено дослідження впливу гістаміну на процеси ПОЛ, стан АОС, морфологію печінки, нирок, легень, серця, плазми крові щурів. Встановлено морфофункціональні зміни тканин щурів за дії розчину ГХН, у концентрації 5 мг/л та 20 мг/л. Вперше засвідчено негативний вплив гістаміну і ГХН на досліджувані органи щурів, проте на різні тканини дані чинники зумовлюють неоднаковий ефект.

Виявлено, що ГХН, на фоні дії гістаміну в організмі щура не повертає показники інтенсивності процесів ПОЛ та активність СОД, КАТ і ГПО до норми. Потрібно зазначити, що за одночасної дії ГХН і гістаміну вміст ТБК-активних продуктів значно зростає в нирках і легенях, тоді як у серці інтенсивність процесів ліпопероксидації спадає.

Вперше відмічено, що одночасна дія ГХН (20 мг/л) і гістаміну (8 мкг/кг) в печінці та серцевому м'язі зумовлюють порушення структури мітохондрій. Вплив ГХН, концентрацією 5 мг/л, на фоні дії гістаміну викликає зміни в мітохондріях та ендоплазматичній сітці легень і печінки щурів.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати розширюють відомості щодо впливу гістаміну та розчину ГХН на різні тканини організму щурів (плазму крові, серця, печінки, легень, нирок). Результати експерименту відображають дію досліджуваних чинників на прооксидантно-антиоксидантну систему, структурні та ультраструктурні зміни тканин щурів. Враховуючи те, що кількість людей з алергічними реакціями з кожним роком зростає, а сфери застосування розчину ГХН, як антисептика та детоксиканта, все більше розширюються, для медицини, ветеринарії та фармакології, дані результати можуть бути використані у різних прикладних дослідженнях біологічної науки. Представлені результати будуть впроваджені у навчальний

процес, на кафедрі біофізики та біоінформатики біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка, при викладанні загального курсу «Біофізика» та спецкурсів: «Окисно-відновні процеси в біологічних системах», «Механізми біологічної дії модифікуючих факторів».

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно здійснила пошук та аналіз даних наукової літератури, виконала весь обсяг експериментальних досліджень, поданих у дисертаційній роботі, здійснила статистичне опрацювання результатів. За участю наукового керівника д.б.н., професора Д.І. Санагурського, провела планування напрямів дослідження, аналіз та інтерпретацію одержаних результатів, формулювання висновків.

Доцент, к.б.н. Гарасим Н.П. приймала участь у постановці та корегуванні дослідів, проведенні дисперсійного та кластерного аналізів. У проведенні електронно-мікроскопічних досліджень брав участь старший науковий співробітник, к.б.н. Кулачковський О.Р.

Апробація результатів дисертації. Матеріали результатів дисертації були представлені на наукових семінарах кафедри біофізики та біоінформатики, звітних наукових конференціях співробітників Львівського національного університету імені Івана Франка (2011–2014 рр.). Результати експериментів були апробовані на Восьмій міжнародній кримській конференції «Окисний стрес і вільнорадикальні патології» (Судак, 2012); Другій міжнародній конференції молодих вчених "Фізіологія: від молекул до організму" (Київ, 2012); IX, X та XI Міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів «Молодь та поступ біології» (Львів, 2013, 2014 та 2015); XV Міжнародній Пушчинській школі-конференції молодих вчених «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2013), XI З'їзд українського біофізичного товариства (Луцьк, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі 6 статей у фахових виданнях, затверджених переліком МОН України, 8 тез доповідей у матеріалах міжнародних та вітчизняних наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі: вступу; огляду літератури; матеріалів та методів досліджень; результатів

досліджень; обговорення результатів досліджень; висновків; списку використаних джерел (202 найменувань), а також 5 додатків. Робота викладена на 149 сторінках, ілюстрована 57 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Вільнорадикальні процеси в живих об'єктах

Ліпіди являють собою гетерогенну групу сполук, що виконують важливі функції в організмі, виступають як ефективне джерело енергії, є компонентами мембран і нервових тканин, теплових та електричних ізоляторів та діють як місцеві гормони [125]. Ліпіди не тільки впливають на структурно-функціональну організацію клітин і регуляцію метаболізму, шляхом компартменталізації субстратів, коферментів, ефекторів, а й самі виступають як попередники синтезу багатьох біологічних сполук, як кофактори і регулятори активності мембранозв'язаних ферментів [64].

В організмі тварин, у результаті окисно-відновних реакцій, постійно проходить генерація активних форм кисню, які викликають окисну модифікацію внутрішньоклітинних біополімерів: білків; ліпідів; нуклеїнових кислот; вуглеводів. Фізіологічний, нормальний, рівень вільнорадикальних процесів і пероксидного окиснення макромолекул, забезпечує регулювання ліпідного складу і проникності мембран, проліферації, фагоцитозу, синтезу білків [2, 37]. Однак, під дією екстремальних факторів різної природи (забруднення довкілля, іонізуючі та інші види випромінювань, токсичні речовини, запальні процеси, деякі лікарські препарати), в організмі посилюються окиснювальні процеси, порушується збалансованість антиоксидантної та прооксидантної систем, внаслідок чого розвивається ОС, який є однією із головних патогенетичних ланок радіаційних пошкоджень, онкозахворювань, серцево-судинної і бронхолегеневої патологій, алергічних захворювань, хімічних інтоксикацій, деструктивних змін мозку. Процеси старіння й апоптозу клітин також проходять на фоні окиснювального стресу [27, 55].

При окисненні ліпідів, що відбувається без вивільнення енергії, НЖК піддаються окиснювальному пошкодженню [162]. В ліпідній фазі мембран фосфоліпіди, в першу чергу, піддаються пероксидному вільнорадикальному окисненню [26].

Вільнорадикальні процеси, у нормі, відіграють важливу роль у функціонуванні біологічних систем, беруть участь у складному комплексі реакцій регулювання клітинного метаболізму. Поряд з цим, вільнорадикальні реакції є універсальним механізмом ушкодження клітин за дії різних чинників [54]. Надмірна їх активація відіграє ключову роль в ушкодженні клітин, може стимулювати їх проліферацію. Накопичення в організмі продуктів ПОЛ і високотоксичних супероксидних аніон-радикалів призводить до значних порушень в організмі та посилення ендотоксикозу.

При ряді патологічних процесів, радикали, що ініціюють окиснення, мають переважно ендогенне походження і виникають в результаті роботи ферментних систем, включаючи ксантиноксидазу, мітохондріальну цитохромоксидазу, NO-синтазу тощо. $O_2^{\cdot-}$ і оксид азоту, а також пероксид водню є порівняно малоактивними, і як правило, не здатні безпосередньо ініціювати процеси ПОЛ, однак в результаті ряду послідовних реакцій, за участю ферментів і іонів металів змінної валентності, можуть давати початок високореакційним гідроксильним радикалам ($\cdot OH$), гіпогалогенним кислотам ($HOCl$, $HOBr$), синглетному кисню (1O_2), оксидам азоту (NO , NO_2^{\cdot}), які володіють енергією, достатньою для розриву СН-зв'язків і утворення ліпідних радикалів [57, 54].

Важливою особливістю пероксидного окиснення ліпідів і жирних кислот є вільнорадикальний, ланцюговий характер процесу. Ланцюгова реакція ПОЛ протікає в декілька етапів: ініціювання, продовження і обрив ланцюга. Ланцюгова реакція вільнорадикального окиснення виявляється у взаємодії радикалу ліпиду R^{\cdot} з киснем з утворенням пероксидного радикалу ROO^{\cdot} . Останній, при взаємодії з ненасиченими жирними кислотами ліпідів, утворює гідропероксиди $ROOH$ і радикал ліпиду R^{\cdot} . Не всі радикали ROO^{\cdot} чи R^{\cdot} беруть

участь у ланцюгових реакціях. Частина з них рекомбінуює один з одним і утворює неактивні продукти: $R\cdot + R\cdot \rightarrow RR$ або $ROO\cdot + R\cdot \rightarrow ROOR$ [69, 32].

Якщо частота обривів ланцюга переважає над частотою розгалужень, процес пероксидного окиснення припиняється. При зворотньому співвідношенні цих, реакцій швидкість ПОЛ поступово зростає в міру збільшення кількості активних продуктів і залучення в процес зростаючої кількості молекул субстрату. Звідси одна з найважливіших особливостей пероксидного окиснення – і під час відсутності специфічних каталізаторів (ферментів) процес розвивається, самоприскорюючись, аутокаталітично за наявності сприятливих умов: температури; вільного доступу молекулярного кисню й достатньої кількості радикалів-ініціаторів. Отже, продуктами пероксидного окиснення ненасичених жирних кислот можуть бути: альдегіди; кетони; диальдегіди; епоксиди тощо [126, 127].

Окиснення ліпідів мембран є складним багатостадійним процесом, якому притаманні свої характерні особливості, зумовлені, перш за все, участю в окисненні ряду ферментів, структурованістю ліпідного бішару мембран, високим ступенем ненасиченості жирних кислот, які входять до складу фосфоліпідів, наявністю в них здатності посилювати або послаблювати дію природних антиоксидантів, ініціювати окиснення [10, 40].

Слід відзначити, що нормальним фізіологічним процесом у теперішній час визнаний тільки ферментативний шлях ПОЛ. Неферментативний шлях автоокиснення ліпідів є нерегульованим, а тому, є невласивим для нормальної життєдіяльності клітини, хоча неферментативний шлях ПОЛ та його участь у біодинаміці клітини повністю не заперечується [97, 84]. Активні форми кисню, що утворилися ферментативним шляхом, можуть ініціювати неферментативне окиснення.

Важливим є питання, про роль продуктів окиснення в токсичному ефекті різних хімічних сполук, які попадають в організм ззовні [29]. Необхідною умовою, для дії їх по цьому механізмі, є здатність стимулювати утворення пероксидів чи руйнувати природні антиоксиданти [4]. Вважають, що ВР, які

утворюються з токсичних сполук, є тими реагентами, які діють на функціональні групи білків мембран і ферментів, порушуючи їх функцію, або вони відіграють роль ініціаторів процесів пероксидного окиснення кислот в мембранах і, лише, як наслідок цього процесу – виникнення токсичних ефектів дії отрути [30].

Отже, процеси ліпопероксидації відбуваються як за нормальних умов життєдіяльності клітин, так і при дії різноманітних пошкоджуючих чинників, проте в останньому випадку їхня швидкість змінюється. Зростання процесів ліпопероксидації зумовлюють ушкодження клітинних мембран. Проте нами не було віднайдено у науковій літературі інформації як діє спадання інтенсивності даних процесів на клітини організму. Зниження рівня пероксидів ліпідів у тканинах, порівняно з контролем, ймовірно, порушує прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, що може призвести до важких порушень в біомембранах [22].

1.2. Роль ферментів антиоксидантної системи у захисті живих організмів від дії вільних радикалів

Підтримання високої інтенсивності окисно-відновних процесів у донорно-акцепторній системі дихального ланцюга має особливо важливе значення для зростання потужності обмінних реакцій, які забезпечують збільшення в тканинах “буферної антиоксидантної системи” або, по-іншому, “антиоксидантного статусу організму” [56, 28]. Оскільки реакція організму на будь-які зміни функціонального стану, характеризується утворенням вільних радикалів і пероксидів ліпідних компонентів біомембран, то за умови посилення ВР реакцій на вищих стаціонарних метаболічних рівнях і збільшення кількісного потоку пошкоджених ними біосубстратів є важливою, не тільки утилізація цих метаболітів в інтенсивному енергетичному обміні, але й відповідна реакція АОС, яка може значно ефективніше зв’язувати, модифікувати активовані радикали, запобігати надмірному утворенню пероксидів або сприяти їх утилізації в метаболічних перетвореннях [11, 146].

АОС, до якої відносять ферментативні і неферментативні механізми контролю, за активованими кисневими метаболітами, вільними радикалами, продуктами ліпопероксидації, субстратами і каталізаторами пероксидазних реакцій, регулює збалансованість про- і антиоксидантної рівноваги, а також забезпечує активацію фізіологічних і біохімічних механізмів, які запобігають зростанню в тканинах pO_2 і, тим самим, попереджують зростанню надмірної продукції ВР форм кисню [4]. За специфікою біологічного впливу цю систему найчастіше поділяють на три рівні захисту: 1) антигіпероксидна; 2) антирадикальна; 3) антипероксидна [162]. Два останні рівні захисту нейтралізують вільні радикали і пероксиди у досить вузьких межах, але, і в цьому випадку, інтенсивність метаболічних перетворень надзвичайно важлива для ефективного синтезу компонентів цих ступенів захисту, в першу чергу СОД, КАТ, ГПО та ін. [89].

СОД (супероксид: супероксид-оксидоредуктаза; КФ 1.15.1.1) є ключовим внутрішньоклітинним ферментом антирадикального захисту, що бере участь у реакціях дисмутації [30].

Разом з КАТ та іншими антиоксидантними ферментами, вона захищає організм людини від високотоксичних кисневих радикалів [97]. СОД каталізує дисмутацію супероксиду в кисень і пероксид водню [71].



З біохімічної точки зору $O_2^{\cdot-}$ спонтанно дисмутує в O_2 і H_2O_2 . Таким чином, супероксид ще швидше реагує з деякими іншими молекулами-мішенями, такими як оксид азоту, утворюючи при цьому пероксинітрит.

Супероксид є одним з основних прооксидантів в клітині, тому СОД відіграє одну з ключових ролей в антиоксидантному захисті організму, практично всіх клітин, які, так чи інакше, перебувають у контакті з киснем [87]. Одним з рідкісних винятків є молочнокисла бактерія *Lactobacillus plantarum* і споріднені їй молочнокислі бактерії, що використовують інший механізм захисту від супероксиду [88]. Роль цього ферменту була показана експериментально: миші, у яких відсутня мітохондріальна СОД, виживають

лише кілька днів після народження, тому що у них розвивається сильний оксидативний стресс [50].

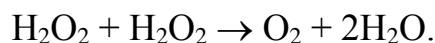
Існує декілька форм СОД, залежно від типу перехідного металу-кофактора активного центру ферменту: Cu, Zn-СОД (мідь та цинк як кофактор активного центру), Mn-СОД (з марганцем в активному центрі); а також менш поширені Fe-СОД (з залізом) та Ni-СОД (з нікелем) [28].

В організмі людини існує три типи СОД. СОД1 локалізована в цитоплазмі, СОД2 – в мітохондріях, а СОД3 – це позаклітинна форма. Перша форма – димерна, тоді як друга і третя форми – тетрамерні [15].

Мутації СОД1 у людини можуть викликати аміотрофічний латеральний склероз, захворювання моторних нейронів. Проте, механізм розвитку захворювань при цих мутаціях ще не відомий, тому що ферментативна активність СОД не змінюється [67].

СОД3 – антиоксидантний фермент, одна з трьох супероксиддисмутаз людини, що кодує геном. Як СОД1, так і СОД2, захищає організм від супероксид-аніонів, каталізуючи їх перетворення в молекулярний кисень і пероксид водню, проте місцем її локалізації є не цитозоль або мітохондрії, а позаклітинний простір [196].

КАТ (гідроген-пероксидаза: гідроген-пероксид оксидоредуктаза; КФ 1.11.1.6) – фермент з групи гідропероксидаз [65], каталізує реакцію розкладання пероксиду водню до води:



При низькому вмісті H_2O_2 органічні пероксиди переважно каталізуються пероксидазою. Проте, при високих концентраціях H_2O_2 працює каталаза. Фермент може розкласти 44 000 молекул H_2O_2 в секунду. Як і у разі СОД, швидкість реакції визначається дифузією і не вимагає енергії для активації. Каталаза, переважно, знаходиться в пероксисомах. Поза клітиною КАТ знаходиться в незначних концентраціях. Найбільша активність ферменту в організмі характерна для печінки [65]. До елементарних чинників, що знижують каталазну активність відносять: недостатність вітамінів групи В;

фолієвої кислоти; пантотенової кислоти; рибофлавіну, вітаміну А. Зниження активності КАТ спостерігається при надлишку метіоніну, тирозину, цистеїну, міді, цинку. У еритроцитах, при високій швидкості утворення пероксиду водню, переважає активність ГПО, а при низькій швидкості утворення H_2O_2 захисну дію надає в, основному, КАТ [6, 130].

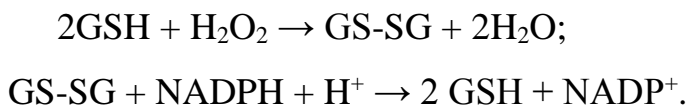
Провідною ланкою антиоксидантного захисту є антигіпероксидна система, потужність якої забезпечується активацією фізіологічних і біохімічних механізмів, що відповідають за збереження про- і антиоксидантної рівноваги, адекватного напруження pO_2 в тканинах, а значить, і за надмірну індукцію АФК. В цьому аспекті особливе значення має підтримання високої інтенсивності у донорно-акцепторній системі дихального ланцюга. Функціональна і структурна активність даної системи забезпечує, насамперед, високу інтеграцію окисно-відновних процесів клітинних компартментів і різних системних рівнів, а також спряження катаболічних і анаболічних процесів [24, 15]. Це, в свою чергу, сприяє суперкомпенсації ферментів другого рівня захисту (СОД, КАТ, ГПО), які нейтралізують вільні радикали і ліпідні пероксиди, а також ефективному використанню ендогенних антиоксидантів третього рівня захисту (віт. А, Е, С, тіолові сполуки), в системі компенсаторних процесів. Слід зауважити, що навіть незначні недоліки АОЗ I-го каскаду, зумовлюють порушення в роботі II-го і III-го ступенів захисту, а це призводить до пероксидації в клітині, незбалансованого розвитку реакцій ВР окиснення ліпідів, неефективності використання антиоксидантів, субстратів енергетичного і пластичного обміну. І, як наслідок, – дестабілізація біологічних мембран, набрякання мітохондрій, пошкодження ДНК, нуклеотидфосфатів, інактивація ферментів (дихання, гліколізу, циклу Кребса), інші структурно-метаболичні порушення, які лежать в основі ішемічних, запальних, дистрофічних, атеросклеротичних, променевих і пухлинних захворювань [200, 32]. Крім того, значно знижуються адаптаційні і компенсаторні можливості організму, звужуються межі адекватності сприйняття того чи іншого несприятливого фактора впливу на організм в цілому або на окремі клітини [177].

ГПО (глутатіон: пероксид-водню-оксидоредуктаза; КФ 1.11.1.9) – фермент, що каталізує розкладання гідропероксидів ліпідів, нерадикальним шляхом, за допомогою відновленого глутатіону.



За своєю структурою ГПО є білком-металоферментом. Для утворення цього ферменту необхідний селен, причому, в досить великих кількостях. Кожна молекула ГПО містить 4 атоми селену [75, 34]. Крім селеновмісної ГПО, в організмі тварин виявлена ГПО, що не містить селену, має інші фізико-хімічні й каталітичні властивості. Зниження активності ферменту, при недостатності селену, залежить від зменшення кількості мРНК цього білка. Пероксид водню й активні радикали, які утворюються в результаті ПОЛ, призводять до дестабілізації клітинних мембран, а у важчих випадках до їх руйнування [34]. Для клітини, в цілому, активність глутатіонпероксидази значно важливіша, ніж інших антиоксидантних ферментів. ГПО більш чутлива до низьких концентрацій H_2O_2 , які виникають частіше. У деяких тканинах (клітини мозку, серце) каталаза майже відсутня, тому глутатіонпероксидаза відіграє роль основного антиоксидантного ферменту [67, 71].

Велика кількість ГПО зосереджена в печінці, еритроцитах, наднирниках. Значна її кількість міститься в нижніх дихальних шляхах, де вона нейтралізує озон, який поступив із зовнішнього середовища, оксид азоту та інші активні речовини [37]. ГПО клітин печінки складається із чотирьох субодиниць, кожна з яких містить в активному центрі атом селену [88]. Таким чином, H_2O_2 , що утворюється при роботі пероксисомних ферментів, утилізується каталазою, що міститься в пероксисомах, а H_2O_2 , який утворюється в мітохондріях і в ендоплазматичному ретикулумі, руйнується, переважно, під дією ГПО. ГПО має в 1000 разів більшу спорідненість до H_2O_2 , порівняно з каталазою, тому ГПО розглядають як антиоксидантний фермент, що має першочергове значення в захисті клітини від пероксиду водню, який постійно утворюється в організмі [80].



Більше 70 % ГПО локалізується у цитозолі, тоді як 25–30 % – у матриксі мітохондрій. При цьому дія фосфоліпаз полягає у відщепленні окисненої жирної кислоти, що містить гідропероксидну групу (LOOH), а дія глутатіонпероксидази зводиться до відновлення цієї групи, до спиртової з одночасним окисненням глутатіону, до дисульфїду:



Відновлений глутатіон та іони двовалентного заліза є антагоністами: іони Fe^{2+} активують вільнорадикальне пероксидне окиснення; розгалужуючи ланцюги окиснення; а глутатіон перешкоджає цьому, детоксикуючи гідропероксиди, що утворюються у ході самого процесу ВРПО [62, 162].

Активність ГПО в організмі багато в чому визначає динаміку патологічних процесів. При зниженні активності ГПО порушується захист клітин печінки від алкоголю та небезпечних хімічних речовин, значно підвищується ризик виникнення онкологічних захворювань. При низькій активності ГПО і низькому рівні селену можливе виникнення безпліддя, розвиток ревматоїдного артриту та інших захворювань [34, 96].

Отже, на негативне надмірне утворення в організмі продуктів вільнорадикального окиснення реагує АОС, де ключову роль відіграють ферменти СОД, КАТ, ГПО.

1.3. Структурні та функціональні аспекти гістаміну

Гістамін – 5[2-аміноетил] імідазол – один з моноамінів, походить від грецького слова *histos*, володіє найширшим спектром впливу, при різних фізіологічних і патологічних умовах, включаючи проліферацію та диференціацію клітин, кровотворення, ембріональний розвиток, регенерацію тканин, загоєння ран, багаточисельні мозкові функції (сон, приймання їжі і агресивна поведінка), секрецію гормонів гіпофізу, регулюцію шлунково-

кишкового тракту і кровоносну функцію серцево-судинної системи (розширення судин і зниження артеріального тиску), також запальні реакції модуляційної імунної відповіді [132, 162, 186, 197]. В даний час задокументовано декілька досліджень, в яких наведені докази того, що гістамін має імунномодулюючі і протизапальні впливи через взаємодію з гістаміновими рецепторами (H1, H2, H3 і H4). Всі ці чотири типи рецепторів є членами 7-трансмембранної родини рецепторів, асоційованих з G-білками, знаходяться в різних чутливих до гістаміну тканинах і клітинах [122, 142, 179].

Гістамін володіє двома основними функціональними можливостями, які пов'язані з наявністю в його структурі первинного аліфатичного аміну (pKa1 9.4) й імідазолу (pKa2 5.8). Вони утворюють монокатіон з різними таутомерами [120]. Таутомерні форми гістаміну є істотними для його біології, включаючи синтез, регулювання, метаболізм, а також утворення його похідних (рис. 1.1) [120].

Гістамін утворюється з амінокислоти гістидину, при дії на неї ферменту – гістидиндекарбоксилази (рис. 1.2). Він не синтезується іншими ферментативними шляхами [128, 129, 134]. Гістидиндекарбоксилаза є ферментом, який експресується в різних клітинах організму, включаючи центральну нервову систему, нейрони, слизову оболонку шлунка, парієнтальні клітини і тканинні базофіли [121, 160, 170].

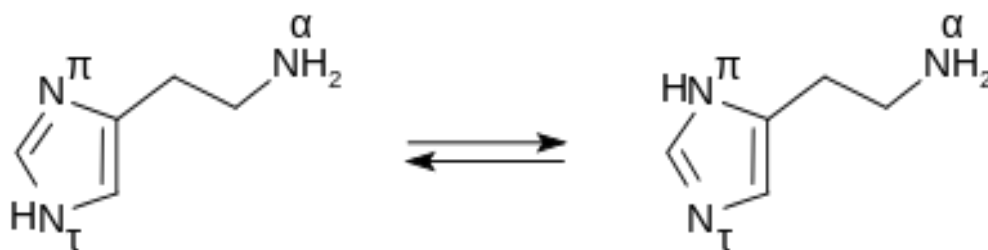


Рис. 1.1. Таутомерні форми гістаміну

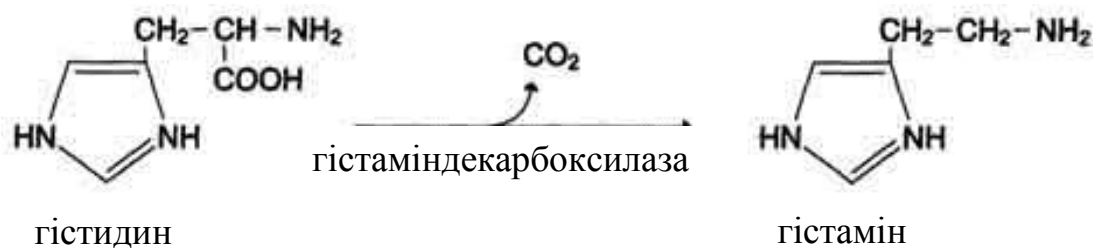


Рис. 1.2. Схема перетворення гістидину в гістамін

Гістамін також є гормоїдом, що діє на багато фізіологічних процесів в організмі подібно до гормонів, але утворюється, на відміну від них, не в залозах внутрішньої секреції, а в деяких клітинах [173, 94]. Він знаходиться у зв'язаному стані з гепарином і протеоглікановим матриксом цитоплазматичних гранул тканинних базофілів [157]. Дещо менший вміст гістаміну у тромбоцитах, проте тут він знаходиться у незв'язаному стані. При активації тканинних базофілів мікровезикули зливаються з плазматичною мембраною, після чого відбувається вивільнення гістаміну з гранул. У людини тканинні базофіли розташовані в сполучній тканині всіх органів. Вони виявлені навколо кровоносних і лімфатичних судин, нервових волокон. Значну їх кількість містять тканини та органи, які найбільш часто піддаються дії зовнішніх подразників – шкіра, слизова оболонка дихальних шляхів, шлунково-кишковий тракт і сечостатеві органи [171].

Вивільняючись з гранул, гістамін швидко дифундує в навколишні тканини і проникає в системний кровотік вже через 2–2,5 хв, досягаючи тут пікових значень через 5 хв. Проте вже через 15–30 хв його концентрація в крові повертається до вихідного рівня [164, 124].

У кров'яному руслі в незв'язаному стані циркулює 0,2–0,4 нг гістаміну на 1 мл крові. Близько 3% вільно циркулюючого гістаміну виводиться з організму в незміненому вигляді з сечею (10–15 мкг/добу) [165]. Вихід гістаміну з тканинних базофілів пов'язаний з циркадними ритмами [178]. Найбільш значне його вивільнення спостерігається в ранкові години [165]. Інша частина вільного гістаміну метаболізується імідазолметилтрансферазою і діаміноксидазою

(гістаміназою), а потім виводиться з сечею у вигляді метилгістаміну і імідазолоттової кислоти [77, 116, 104].

Підвищення вмісту гістаміну в плазмі крові і тканинній рідині відбувається як через вивільнення його з тканинних базофілів, при алергічній реакції негайного типу (IgE-залежний механізм) [189], так і внаслідок інших імунологічних та неімунологічних стимулів, що призводять до активації секреторних клітин і запуску секреторного процесу [191].

Фактори, що стимулюють вивільнення гістаміну, безпосередньо впливають на тканинні базофіли і викликають їх руйнування, і, тим самим, звільнення медіаторів, або, діючи на ці клітини, через відповідні рецептори, активують їх, і викликають секрецію гістаміну та інших медіаторів. У першому випадку діючі фактори називають неселективними, або цитотоксичними, у другому – селективними. Нерідко ця відмінність пов'язана з дозою діючого чинника. При великих концентраціях фактор може бути неселективним, при малих – селективним [154, 136, 137].

Гістамін з клітин вивільняється кількома шляхами:

1. Механічне пошкодження клітин спричиняє руйнування гранулоцитів та тканинних базофілів з виділенням гістаміну. Серед фізичних факторів цитотоксичну дію виявляють обмороження, висока температура, іонізуюча радіація, зокрема рентгенівські і УФ-промені [172]. Серед хімічних – детергенти, сильні луги, кислоти, органічні розчинники. Базофільні гранулоцити та тканинні базофіли руйнуються з виділенням гістаміну, кінінів, лейкотрієнів, простагландинів, серотоніну, АТФ [199, 190].

2. Багато хімічних речовин та лікарських засобів (апресин, декстран, тубокурарин, морфін, поліглюкін та інші) сприяють виділенню гістаміну.

3. Виділення гістаміну за допомогою імунних реакцій. На базофільні гранулоцити та тканинні базофіли впливають сенсibiliзовані антитіла типу IgE, фіксовані на поверхні клітини. Імунологічні реакції, що зумовлені імуноглобулінами IgG або IgM, також сприяють виділенню гістаміну з тканинних базофілів і базофільних гранулоцитів [150, 145].

Селективний ефект мають полімерні аміни, деякі антибіотики (наприклад, поліміксин В), кровозамінники (наприклад, декстрини), бджолина отрута, рентгеноконтрастні препарати, продукти життєдіяльності глистів, кальцієві іонофори ендогенно синтезованих речовин (катіонні білки лейкоцитів, протеази (трипсин, хімотрипін)), деякі компоненти комплементу (С4а, С3а, С5а). Так, після введення рентгено-контрастних лікарських засобів в легеневу артерію відбувається збільшення концентрації гістаміну в периферичній крові з 0,5 нг/мл перед введенням до 7–32 нг/мл через 1 хв після введення. Гістамін, в концентрації 2,4 нг/мл, викликає почервоніння шкіри і головний біль. Властивостями гістамінолібераторів (речовини, що сприяють вивільненню гістаміну) володіють багато харчових продуктів: риба; томати; яєчний білок; полуниця; суниця; шоколад [51, 93].

Шляхи інактивації гістаміну. Є декілька шляхів інактивації гістаміну: окиснення діамінооксидазою; моноамінооксидазою або подібними ферментами; метилювання азоту в імідазольному кільці; метилювання та ацетилювання аміногрупи бокового ланцюга; зв'язування з білками плазми крові (гістамінопексія) і глікопротеїдами [74, 183]. Потужність інактивуючих механізмів настільки велика, що введення через зонд у дванадцятипалу кишку здорової дорослої людини до 170–200 мг гістамінхлориду (з розрахунку до 2,75 мг на 1 кг маси) викликає, через кілька хвилин лише невелике відчуття припливу крові до обличчя, а рівень гістаміну в крові, при цьому, практично не підвищується. У людей з порушеною інактивуючою здатністю набагато менша доза гістаміну зумовлює різко виражені клінічні прояви у вигляді головного болю, кропив'янки, діареї. Ці симптоми супроводжуються значним збільшенням концентрації гістаміну в периферичній крові [172, 175].

Крім того, підвищення концентрації гістаміну відбувається при надходженні його та інших амінів з їжею. Є продукти, що містять аміни в досить значних кількостях. Так, у ферментованих сирах на 1 г продукту вміст гістаміну становить до 1300 мкг, в ковбасі «Салямі» – до 225 мкг, в інших ферментованих продуктах – до 160 мкг, в консервах – 10–350 мкг.

Рецептори гістаміну та їхня біологічна дія. Вивільнившись з тканинних базофілів, гістамін взаємодіє зі специфічними рецепторами. Дія гістаміну на організм опосередковується через 4 типи гістамінових рецепторів – H1, H2, H3 і H4 (рис. 1.3) [141, 153, 169]. Гістамінові рецептори були вперше диференційовані на H1 і H2 рецептори у 1966 р. [148]. Незабаром, у 1999, виділений третій підтип рецепторів гістаміну і названий як H3 [152, 158]. Доведено, що у розвитку алергічних реакцій беруть участь 2 типи рецепторів (H1- і H2-рецептори) [133, 144]. Згодом, у 2000 р., було повідомлено про четвертий підтип рецепторів гістаміну – H4 [147, 100, 21].

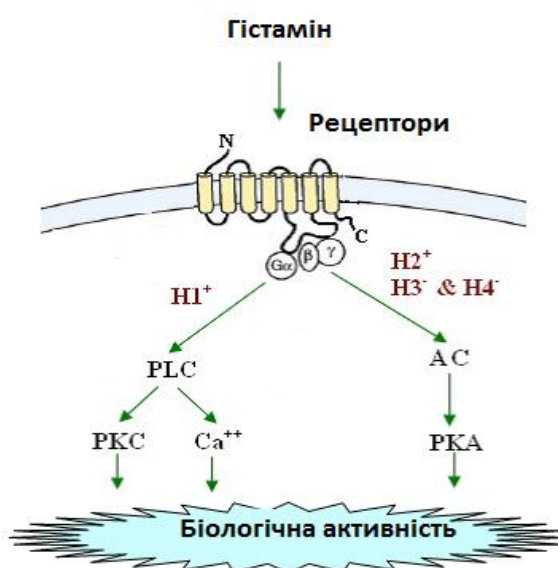


Рис. 1.3. Класична схема взаємодії гістаміну з рецептором до гістаміну та шляхи реалізації специфічних сигналів для H1–H4 рецепторів: AC (аденілатциклаза), PKC (протеїнкіназа С), PKA (протеїнкіназа А), PLC (фосфоліпаза С), H1⁺ або H2⁺ (стимуляція за допомогою рецепторів H1 або H2), H3⁻ і H4⁻ (гальмування за допомогою H3 і H4 рецепторів) [165, 143].

H1-рецептор складається з 487 амінокислот. Його молекулярна маса рівна 56 кДа. H1-гістамінові рецептори містяться в гладеньких м'язах бронхів, артерій, травної системи і сечового міхура, серці і головному мозку [194]. Через H1-рецептор гістамін викликає скорочення гладенької мускулатури бронхів, шлунка, кишечника, жовчного і сечового міхура, судин малого кола кровообігу,

підвищує судинну проникність, збільшує внутрішньоклітинний вміст цГМФ, посилює секрецію слизу в дихальних шляхах, викликає хемотаксис еозинофілів, нейтрофілів і посилює утворення протаноїдів (простагландинів F2a, F2, D2, тромбоксану, простацикліну) [123, 140]. H1-гістамінові рецептори конкурентно блокуються антигістамінними лікарськими засобами [139].

З точки зору алергічних реакцій і захворювань, надзвичайно важлива роль активації H1-рецепторів, що призводить до гіперемії шкіри, набряку слизових оболонок і появи на них пухирів, свербіння [185], а при одночасній активації H1- та H2-рецепторів – до ринореї [118, 142].

H2-гістамінові рецептори містяться в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, секреторних клітинах слинної залози, підшлунковій залозі, міометрії, гладеньких м'язів стінки артерій, жировій тканині, нейтрофільних гранулоцитах, тканинних базофілах, Т-лімфоцитах, рецепторах симпатичних нервів, нейронах (ЦНС) [186, 78]. До складу H2 рецепторів входить 359 амінокислот. Молекулярна маса цього рецептора 40 кДа. Стимуляція цих рецепторів спричиняє підвищення секреторної активності екскреторних залоз шлунка, підшлункової залози, пригнічення скоротливої активності міометрію, підвищення вивільнення жирних кислот, пригнічення електричної активності нейронів кори великого мозку та інші [102, 131, 149].

Активацію, недавно виявленого H3-підтипу гістамінових рецепторів, пов'язують з впливом на нейронну передачу сигналу у вегетативній нервовій системі і симпатичних гангліях дихальних шляхів [109, 115, 192]. Молекулярна маса H3-рецепторів складає 70 кДа. Даний білок складається з 445 амінокислотних залишків. Передбачається, що експресія H3-рецепторів в різних зонах головного мозку може приймати участь в різних функціях ЦНС: регуляції сенсорного сприйняття; ендокринної регуляції та розумової діяльності [119, 138, 197]. Крім того активація H3-рецепторів може пригнічувати активність H1-гістамінових рецепторів. Отже, не можна виключити, що вплив на H3-рецептори, які знаходяться в стані певного

антагонізму з H1-рецепторами, може мати важливе значення при лікуванні алергічних захворювань, особливо органів дихання [112, 174].

До складу H4-рецептора входить 390 амінокислотних залишків. Ці рецептори знаходяться в кишкової тканині, селезінці, тимусі, мозкових клітинах, кістковому мозку, ацидофільних гранулоцитах, базофілах, Т-лімфоцитах, лейкоцитах і дендроцитах. Проте, незначні сигнали їхньої локалізації виявлено в мозку, селезінці, тимусі, тонкому та товстому кишківнику, серці, печінці і легенях [165, 33].

H4-рецептор є посередником хемотаксису тканинних базофілів і еозинофілів, а також залучений до контролю вивільнення цитокінів дендритними клітинами і Т-клітинами. Продемонстровано, що H4-рецептори, разом з H2-рецепторами, беруть участь в вивільненні IL з лімфоцитів людини. Була запропонована гіпотеза, що селективні антагоністи H4-рецепторів можуть бути використані для лікування запальних процесів при астмі, артриті, коліті та ін [193]. Є декілька повідомлень у літературі, що доводять їхню хемотаксичну активність в тканинних базофілах і еозинофілах [187]. Це показує важливу роль H4-рецепторів у регулюванні імунної функції через дію на ліганди рецептора гістаміну в алергічному і запальному процесі [166].

Активація гістамінергічної системи виражається підвищенням судинної проникності, гіперсекрецією слизу, скороченням гладкої мускулатури і появою свербіння – реакціях, опосередкованих H1-рецепторами [181, 182]. Збільшення синтезу простагландинів та рівня цАМФ пов'язано з активацією H2-рецепторів [155], а рівня цГМФ – H1-рецепторів [179]. Активація H1-рецепторів посилює, а активація H2-рецепторів, навпаки, гальмує хемотаксис нейтрофілів і еозинофілів. H3-рецептори визначають пригнічення вивільнення тахікінінів з нервових волокон [168].

Патологічна дія гістаміну. Клінічними проявами дії гістаміну, з боку шкіри, є сильне відчуття свербіння [53, 63, 92], в дихальних шляхах – набряк слизової оболонки носа, гіперсекреція слизу в носі, бронхоспазм, гіперпродукція слизу бронхіальними залозами, у шлунково-кишковому тракті –

біль, посилення продукції пепсину, соляної кислоти в шлунку, надмірне утворення слизу [3], в серцево-судинній системі – падіння артеріального тиску, порушення серцевого ритму і згущення крові [103]. Виражена клінічна симптоматика, що виникає при дії на організм гістаміну, дозволяє розглядати гістамін як один з найважливіших медіаторів алергії [113]. У зв'язку з цим для лікування алергічних проявів найчастіше застосовують протигістамінні засоби [1, 108, 111, 70].

При з'ясуванні участі гістаміну на H1-рецептори ворітної системи печінки щурів *in vivo* встановлено, що при внутрішньопортальному введенні гістамін (у дозах 2–8 мкг/кг), діючи через специфічні H1-рецептори, зменшує локальний кровотік у печінці собак і підвищує ворітний тиск на фоні зниження системного артеріального тиску [66, 91]. Дія гістаміну, в дозі 8 мкг/кг, на кисневий баланс печінки щурів, зумовлює звуження ворітних судин печінки, завдяки чому постачання кисню до її функціональних елементів зменшується. Водночас гістамін пригнічує споживання кисню печінкою, як наслідок рівень напруги кисню в ній майже не змінюється. Вплив гістаміну на тканинне дихання печінки реалізується через H1-рецептори [38, 83, 159, 95].

За даними др. Cook та співавт. [117], скорочення гладеньких м'язів ворітної вени щурів, під дією гістаміну, не опосередковується активацією ні H1-, ні H2-рецепторів. Надзвичайно великі концентрації блокатора H1-рецепторів пригнічують дію гістаміну. Але на фоні дії фентоламіну ефекти гістаміну на ворітні судини усуваються.

Дещо суперечливими є дані, які відмічають, що на мембрані гладеньком'язових клітин ворітної вени локалізовані H1-, та H2-рецептори [165]. Однак активація кожного із них призводить до протилежних реакцій: H1-рецепторів до скорочення гладеньких м'язів судини; а H2-рецепторів – до їхнього розслаблення.

Особлива роль у забезпеченні цілісності епітеліального бар'єру слизової оболонки шлунка належить гістамін-продукуючим клітинам. Доведено, що у щурів є багато секреторних клітин (ECL-клітини), які містять гістамін, але дуже

мало тканинних базофілів; у людини, навпаки, багато тканинних базофілів, але в ECL-клітинах немає гістаміну. У щурів ECL-клітини становлять 65–75% ендокринних клітин, містять гістамін, хромогранін і ще не ідентифіковані пептидні гормони [175, 188, 201].

При вивченні впливу таурину на шлункову секрецію встановлено, що таурин значно посилює гістамінову секрецію пепсиногену [23].

Є відомості, що гістамін безпосередньо бере участь в регуляції процесів апоптозу лімфоїдних клітин [103]. В дозі 0,1 мкг/кг маси тіла щура гістамін індукує та прискорює розвиток апоптозу ЛК у щурів. Клітини лімфовузлів та тимоцити є більш чутливими до гістамін-індукованого апоптозу, ніж спленоцити та мононуклеари периферійної крові [94].

Селективна блокада H1-гістамінових рецепторів дезлоратадином, в дозах 0,007 мг/кг, 0,07 мг/кг та 0,7 мг/кг маси тіла у здорових щурів, призводить до дозозалежного інгібування ранніх та пізніх стадій апоптозу спленоцитів та пізніх стадій апоптозу лімфоцитів і тимоцитів. Селективна блокада H2-гістамінових рецепторів фамотидіном, в дозах 0,06 мг/кг, 0,6 мг/кг та 6 мг/кг маси тіла у здорових щурів, викликає дозозалежну індукцію апоптозу в усіх субпопуляціях ЛК як на ранніх, так і на пізніх стадіях апоптотичного процесу [184].

Селективна блокада H3-гістамінових рецепторів тіоперамідом, в дозі 10 мг/кг маси тіла у здорових мишей, в експерименті *in vivo* призводить до індукції пізньої стадії апоптозу лімфоїдних клітин. В експерименті *in vitro* на мононуклеарах периферійної крові людини тіоперамід, в дозах 1 мкмоль, 10 мкмоль та 100 мкмоль, призводить до модуляції процесів апоптозу, що доводить наявність H3-гістамінових рецепторів на поверхні лімфоїдних клітин та їх залучення в регуляцію процесів програмованої загибелі [103, 151, 81].

Наведені дані відображають важливе значення гістаміну в біологічних процесах організму, а також у розвитку патологічних станів. У людей, з кожним роком, алергічні реакції, за яких відбувається опосередковане вивільнення гістаміну, різко зростають, що зумовлює необхідність вивчення

різних хімічних сполук, які приводять до зменшення вмісту даного медіатора в крові та нівелювання ефектів його дії [163, 202]. На сьогодні залишається також не вивченим питання прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у різних тканинах організму за дії гістаміну. Тому вивчення вмісту продуктів ліпопероксидації та активності ферментів АОС у тканинах за дії біогенного аміну є актуальною проблемою сьогодення.

1.4. Фізико-хімічні параметри та морфо-функціональна дія на організм гіпохлориту натрію

Токсичні продукти, які знаходяться в тканинах і поступають у кров'яне русло знешкоджуються, переважно за рахунок окиснювальних реакцій, – одними із основних та універсальних процесів життєдіяльності організму. Активний кисень здатний знешкоджувати продукти тканинного розпаду і мікроорганізми, забезпечувати прискорене загоєння ран і пригнічувати запальні реакції, підсилювати вибірккову дію більшості протипухлинних препаратів та підвищувати радіочутливість пухлинної тканини [49].

Сьогодні серед методів детоксикації, які моделюють роботу цитохрому P-450, все більшого поширення набуває непряме електрохімічне окиснення крові [8].

Принцип НЕОК полягає у використанні транспортерів активного кисню. Таким транспортером кисню, на даний час, є медично чистий ГХН (формула NaClO), який отримують при електролізі фізіологічного розчину хлориду натрію (0,89 % розчин NaCl) у спеціальних приладах [46]. При взаємодії ГХН з тканинами і рідинними середовищами організму відбувається окиснення біологічних сполук аналогічно реакціям на цитохромі P-450 печінки [99].

ГХН в крові активно інактивує білірубін, сечовину, спирти, практично весь комплекс молекул середньої маси, продукти деградації фібрину, тканинного розпаду тощо [195]. ГХН пригнічує ліполіз, знижує резистентність мікрофлори до антибіотиків. На відміну від інших еферентних методів, що дозволяють

зменшити інтоксикацію організму, переважно за рахунок знешкодження молекул середньої маси (в основному гідрофільних сполук), використання ГХН приводить до інактивації великих молекулярних сполук, фіксованих на формених елементах крові, а також до трансформації гідрофобних метаболітів у гідрофільні, які активно виводяться екскреторними органами.

Розчин ГХН безбарвний, прозорий, характеризується нерізко вираженим запахом хлору, рН 0,5%-го розчину 8,7–8,8 [72, 73]. ГХН властива бактерицидна, вірулоцидна і фунгіцидна дія. Встановлено, що вплив ГХН відносно грамнегативних бактерій і *Bacillus subtilis* проявляється за концентрації 1–2 мг/л середовища. ГХН відноситься до речовин невисокої небезпечності (IV клас за ДСТУ 12.1.007-76). Кумулятивними, шкірно-резорбтивними властивостями і сенсibiliзуючою дією ГХН не характеризується, помірно виражений шкірно-подразнюючий вплив при повторних нанесеннях на шкіру [16]. Зберігання маточного розчину ГХН в закритому посуді з темного скла при кімнатній температурі не знижує свою активність протягом 7 днів.

ГХН є природною сполукою, яка постійно присутня в організмі людини, оскільки є продуктом активних фагоцитів. Це один із основних компонентів факторів дезінтеграції інфекційного агента в лейкоциті. Відомо, що в процесі фагоцитозу відбувається викидання у міжклітинне середовище АФК, а також одного із ферментів азурофільних гранул – мієлопероксидази. Основний продукт каталітичної дії мієлопероксидази – гіпохлорит-аніон – має виражену бактерицидну дію і є основним компонентом лейкоцитарного захисту людини від бактерій і вірусів [107, 45]. За його впливу відбувається хлорування мікробних мембран, які, при цьому, ушкоджуються і мікроби гинуть. ГХН відноситься до групи високоактивних речовин і вважається антисептиком широкого спектру дії, ефективний відносно більшості патогенних мікроорганізмів, ряду вірусів, грибків. У досліджах з пероксидазою і КАТ було показано, що ГХН може окиснювати і, тим самим, пригнічувати активність пероксидази, а при взаємодії з КАТ викликати зменшення каталазної

активності й проявляти пероксидазну активність. Посилення пероксидазної активності гемових ферментів еритроцитів лежить в основі одного з механізмів детоксикуючого впливу ГХН. Інші клітини крові активно взаємодіють з ГХН. Встановлена антиагрегаційна дія розчину ГХН на тромбоцити, що супроводжується зменшенням в'язкості крові й покращанням її реологічних властей [13, 35, 8]. ГХН може реагувати з багатьма хімічними сполуками. Велика кількість досліджень присвячена взаємодії розчину з аміногрупами, органічними амідами, амінами, пуриновими і піримідиновими основами. Описані реакції ГХН з фенолами, карбоновими кислотами, бензохіноном, сульфгідрильними і дисульфідними групами.

Під дією ГХН можуть змінюватись не тільки білкові, але й ліпідні компоненти мембрани. Їхня модифікація може лежати в основі порушень мембранної проникності, пригнічення чи активації різних ферментних систем [31].

Висока реакційна здатність ГХН визначає його роль у виникненні низки патологічних станів, пов'язаних з розвитком ВР процесів. Проте все залежить від локальної концентрації препарату, тому і масштаби впливу сягають від модифікації, трансформації до деградації субстрату [161].

Вивчаючи роль оксидантних дериватів, у тому числі розчину гіпохлориту натрію, у патогенезі тканинного запалення, який супроводжується стимуляцією поліморфноядерних лейкоцитів, вчені прийшли до такого висновку: якщо у свіжоприготовану плазму крові додати збільшену кількість ГХН, то спочатку окиснюються SH-групи, потім тіолові і лише пізніше – аміногрупи [12]. Як відомо, окиснення останніх є початковою стадією модифікації ліпопротеїдів, у серії окиснювально-модифікаційних реакцій. Таким чином, ГХН має широкий спектр біологічної дії, зумовлений його фізико-хімічними властивостями [19].

Останнім часом ГХН був апробований в лабораторних і клінічних умовах. Встановлено, що 0,1–0,5 % розчин ГХН не викликає подразнення шкіри, слизових оболонок, алергічних реакцій. У концентрації 4–5 %, розчин ГХН не

спричинює мутагенної чи канцерогенної дії, а в концентрації 0,025 % розчину – ефективний у лікуванні екземи, нейродерматитів, абсцесів, пульпітів, тонзилітів, отитів, фарингітів, санації ран тощо [82].

ГХН є донатором активного кисню і стимулює, в тваринному організмі, процес окиснення екзо- і ендогенних токсичних речовин – таких як продукти розпаду тканин, токсини мікроорганізмів, лікарські препарати. 3–5% водні розчини ГХН застосовують з метою інактивації трихотеценових мікотоксинів у організмі [9].

З 1991 року розпочато клінічне використання ГХН, у концентрації 0,03 % і 0,06 %, з метою інфузійної детоксикації організму при ендо- і екзотоксикозах II-III ступенів. На експериментальній моделі постреанімаційної хвороби було виявлено різке зменшення вмісту молекул середньої маси після внутрішньовенного введення розчину ГХН. Одночасно зменшувалась загальна токсичність плазми крові й нормалізувався кислотно-лужний баланс [2]. Позитивні результати були отримані під час лікування ГХН панкреатиту, перитоніту й низки інших патологічних станів, які супроводжуються ендотоксемією [86]. Обґрунтовано використання ГХН при інтенсивній терапії менінгококового сепсису у дітей. Вивчений вплив ГХН на імунну систему та процеси ПОЛ [9]. Так, під час лікування хворих на хронічні запальні процеси легень малими дозами ГХН, виявлено його імуностимулюючий вплив на організм, який проявляється активацією моноцитарного фагоцитозу, підвищенням абсолютної кількості Т-лімфоцитів і їх відсоткового вмісту. При цьому не виявлено підвищення концентрації кінцевих продуктів ПОЛ. Такі ж результати отримані під час лікування хворих з опіковою токсемією. При проведенні детоксикаційної терапії у хворих на цукровий діабет під впливом ГХН значно покращуються показники мікроциркуляції в нижніх кінцівках [44].

За даними літератури, використання 0,03 % і 0,06 % розчину ГХН не викликає загальних негативних реакцій організму. Введення в організм розчину ГХН переноситься хворими добре, деякі з них відчувають хороший

суб'єктивний ефект. Інколи спостерігаються флебіти, як наслідок тривалих внутрішньовенних інфузій [176].

Про застосування ГХН в онкологічній практиці зустрічаються поодинокі повідомлення. Так, авторами зазначено успішне застосування цього розчину у комплексному лікуванні перитоніту у хворих на рак шлунково-кишкового тракту, які перенесли радикальні оперативні втручання з наступним ускладненим перебігом. Ефективним було активне використання ГХН для детоксикації і профілактики ускладнень після променевої терапії онкологічних хворих [36].

Аналіз даних літератури засвідчує, що на даний час відсутній універсальний метод детоксикації, здатний вивести з організму чи знешкодити всі токсичні сполуки [2, 7].

ГХН також привертає увагу як препарат з антитоксичною активністю. Він відомий, головним чином, як ефективний і нешкідливий засіб для дезінфекції приміщень в тваринницьких господарствах. Дезінфекція аерозолем ГХН, в присутності курей в комплексі з іншими ветеринарними заходами, була наслідком оздоровлення птахофабрики від інфекційного ларинготрахеїту [9].

Деякими дослідниками доведено позитивний вплив терапії гіпохлоритом натрію на цитолітичний синдром, інтенсивність процесів ПОЛ і активність ферментів АОЗ, та на можливу вірусостатичну і вірусоцидну дію у пацієнтів з вірусним гепатитом С [60]. При цьому відзначено майже в два рази пришвидшене зниження рівня ендотоксикозу (за даними рівня середніх молекул і сечовини). Цікавою особливістю є зниження рівня малонового діальдегіду (кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів) і підвищення рівня в крові супероксиддисмутази (показника антиоксидантної активності АОС), що свідчить про фізіологічну стимуляцію гіпохлоритом натрію АОС, не викликаючи її виснаження [52].

Показано, що дія розчину ГХН призводить до порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу печінки фізіологічно здорової птиці [19]. Встановлено, що за дії досліджуваного детоксикаційного розчину відбувається

пригнічення активності ферментів системи антиоксидантного захисту [19].

Вплив ГХН на стан кори головного мозку щурів, хворих на Т-2 токсикоз, веде до таких змін як: зниження вогнища порушень мозкового кровообігу; звуження просвіту судин; ендотеліальні клітини стінок капілярів венул містять великі круглі, інтенсивно забарвлені ядра. Структурна перебудова нейронів свідчить про підвищення функціональної активності уражених клітин [43]. При вивченні тимусу щурів, яким вполювали розчин ГХН, ознак ослаблення морфофункціонального стану не виявлено. Гістологічних ознак пошкодження клітин тимусу не спостерігається [98].

В Інституті птахівництва УААН виявлено властивість ГХН трансформувати мікотоксини, зокрема трихотецени типу А і зеараленон; Т-2 токсин і НТ-2 токсин в кислому середовищі, під дією ГХН, перетворюються в менш токсичні сполуки, про що свідчить втрата активності відносно тест-організму чутливого до трихотеценів типів А і D. Природа сполук, що утворюються під дією ГХН, не встановлена. Інформація, що стосується дії ГХН на організм птиці, обмежена. Є відомості, що в умовах, коли в кормі курей містяться Т-2 токсин і/або трихотеценоподібні фактори, – доцільно вполювати водний розчин ГХН, в концентрації 30 мг/л і в дозі 100 мл/голову/день, на протязі 4–5 періодів по 5 днів з наступними 5-денними перервами, що сприятливо позначається на збереженості, несучості та інкубаційних показниках яєць [18].

З вищезазначеного можна зробити висновок, що різні чинники екзогенного та ендогенного характеру зумовлюють патологічні порушення в організмі, які проявляються зростанням процесів ліпопероксидації та розбалансуванням активності ферментів АОС.

В організмі людини, а саме у тканинних базофілах сполучної, постійно синтезується біогенний амін – гістамін, який веде до пониження артеріального тиску, згущення крові, спазму гладеньких м'язів та інших негативних наслідків. Свій вплив гістамін чинить через специфічні рецептори Н1, Н2, Н3, Н4. На фармацевтичному ринку наявний широкий спектр антигістамінних препаратів.

Проте їхня дія спрямована не на знешкодження гістаміну, а на блокування гісамінчутливих рецепторів. Крім того дані препарати мають побічну дію.

Моделлю цитохрому Р-450 (відповідає за знешкодження шкідливих сполук) є ГХН, який отримується електро-хімічним методом. На сьогодні ГХН широко використовується у медицині та ветеринарії для детоксикації організму.

Здійснивши великий огляд літературних джерел нам не вдалося віднайти інформації про дію ГХН на фоні впливу гістаміну в організмі. Оскільки відомо, що в організмі гістамін руйнується відповідними ферментами і від швидкості його знешкодження залежить подальший патологічний стан особи, а також, що гістамін піддається лекому окисненню доцільно вивчити одночасний вплив ГХН і гістаміну на організм.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення поставлених завдань було проведено дослід на білих щурах. Досліджували вплив гістаміну та ГХН на функціональні параметри серця, нирок, печінки, легень, крові модельних щурів.

Дослідження проводили в лабораторії кафедри біофізики та біоінформатики біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка.

Експерименти відбувалися на безпородних білих щурах-самцях масою 180–220 г. Всі процедури з піддослідними тваринами виконувались згідно з “Загальними принципами роботи на тваринах”, затвердженими I Національним конгресом по біоетиці (Київ, Україна, 2001) та з положеннями “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, Франція, 1986). Щур (*Rattus*) відноситься до роду гризунів, родини мишиних. Тварини перебували у стаціонарних умовах віварію із забезпеченням вільного доступу до їжі.

Дослід тривав 21 добу. Тварин підбирали за принципом аналогів, по 20 голів у кожній групі. Піддослідні щурі були поділені на групи: перша – контрольні тварини; тваринам другої та третьої груп, протягом 14-ти днів, підшкірно вводили розчини гістаміну, концентрацією 1 та 8 мкг/кг відповідно (як вихідний розчин використовували 0,01 % гістамін дигідрохлорид). Обрані концентрації відповідають тим, які зумовлюють патологічні прояви в експериментальних умовах [38]. Тваринам 4-ї та 5-ї груп, впродовж досліджуваного часу, впоювали розчин ГХН, у концентраціях 5 та 20 мг/л, які відповідають мінімальним терапевтичним дозам. Крім того, були сформовані ще чотири групи, де тваринам одночасно вводили гістамін та розчин ГХН (обох концентрацій). З 14-ї доби тварин залишали на реабілітацію (яка полягала у

припиненні введення в організм щура гістаміну та ГХН з 14-ї по 21-шу доби досліду).

На 1-шу, 7-му та 14-ту доби досліду, по п'ять тварин з кожної групи, декапітували під легким ефірним наркозом. Останні п'ять щурів з кожної групи залишали на реабілітацію, яка тривала 7 діб. На 21-шудобу їх декапітували. На 1-шу, 7-му, 14-ту та 21 доби у декапітованих тварин відбирали зразки тканин (цільну кров, плазму крові, праву нирку, ліву часточку печінки, верхівку серця та легені). З гепаринізованої крові (кінцеве розведення – гепарин:цільна кров = 1:100) отримували плазму для дослідження. Виділені тканини одразу ж заморожували у рідкому азоті.

Гомогенізацію заморожених тканин, вагою 1–2 г, для дослідження прооксидантно-антиоксидантного стану, проводили на льодяній бані, при 4⁰С за допомогою ручного гомогенізатора Поттера-Ельвейема у присутності буферного розчину А (0,32М сахарози, 1мМ ЕДТА, 50мМ трис-НСІ, рН=7,4), з розрахунку 10 мг тканин у 100 мкл буферу [61].

У кожному зразку тканин визначали інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів, яку оцінювали за вмістом первинних та вторинних продуктів пероксидації ліпідів – ГП та ТБК-активних продуктів [62, 85], та активність СОД [42], КАТ [39], ГПО [59]. Кількість білка, у кожній пробі, визначали за методом Лоурі [156].

Для гістологічного дослідження шматочки тканин, розміром 0,5x1 см, фіксували в 15%-му нейтральному формаліні та розчині Карнуа (який містив спирт 96° (60 мл), льодяну оцтову кислоту (10 мл), хлороформ (30 мл)). Гістозрізи фарбували гематоксилін-еозином (формалінова фіксація) та за методом Браше (фіксація в розчині Карнуа). Гістологічні препарати виготовляли за загальноприйнятими методами. Дослідження гістопрепаратів проводили за допомогою мікроскопів МБР-3 та XS-2610 при збільшеннях 15x10, 15x40. Мікрофотографування здійснювали фотокамерою HIGH PERFORMANCE COLOR CCD CAMERA VISION, під'єднаною до мікроскопа

МБР-3 і комп'ютера LG. Фотографування проводили, застосовуючи програму OLYMPUS DP-Soft.

Для ультрамікроскопічного дослідження зразки тканин фіксували в розчині глютарового альдегіду. Отримані ультрарізи переглядали за допомогою електронного трансмісійного мікроскопа ПЕМ-100.

2.1. Визначення вмісту гістаміну

Метод кількісного визначення гістаміну ґрунтується на взаємодії цієї речовини з діазотованим *n*-нітроаніліном з утворенням сполук оранжево-червоного кольору [14].

Суміш розчину трихлороцтової кислоти з тканинами (кров або гомогенат легень щура, з яких осаджені білки 10 %-вим розчином ТХО в співвідношенні 1:9) для екстракції гістаміну витримували у холодильнику протягом доби, фільтрували через паперовий фільтр. В одну пробірку вносили 2 мл фільтрату (дослід), у другу – 0,2 мл стандартного 200 мкмоль/л розчину гістаміну і 1,8 мл води (стандарт). В обидві пробірки додавали по 3 мл води і 1 мл 4%-го розчину натрію нітрату. Пробірки ретельно струшували і кип'ятили на водяній бані протягом 2 хв. Потім пробірки охолоджували під струменем водопровідної води і до охолоджених проб додавали по 1 мл діазотованого *n*-нітроаніліну, який готують перед застосуванням з 0,1%-го розчину *n*-нітроаніліну в 0,1 моль/л розчині хлоридної кислоти, додаючи до 10 мл охолодженого розчину 1 мл 4%-го розчину натрію нітрату. Ретельно перемішували проби і доводили їх рН до 10,0 за універсальним індикаторним папером, додаючи 1,5 мл, а потім 0,5 мл 20%-го розчину натрію карбонату. Вміст пробірок перемішували, охолоджували під струменем водопровідної води і додавали 2–3 краплі 20%-го розчину натрію гідроксиду до розвитку забарвлення. Екстинкцію дослідної і стандартної проб вимірювали на ФЕК, при довжині хвилі 520–540 нм (зелений світлофільтр), у кюветі з товщиною шару 5 мм проти контролю на реактиви (10 мл води, по 2 мл розчинів натрію нітрату і діазотованого *n*-нітроаніліну, 4 мл

розчину натрію карбонату, перемішати і додати 0,6 мл розчину натрію гідроксиду).

Розрахунок вмісту гістаміну у легеневій тканині проводили за формулою:

$$X = \frac{E_{\text{докл}} \cdot 200}{E_{\text{ст}} \cdot c} \quad [\text{мкмоль/мг білка}].$$

Для визначення вмісту гістаміну у цільній крові використовували наступну формулу:

$$X = \frac{E_{\text{докл}} \cdot 200}{E_{\text{ст}}} \quad [\text{мкмоль/л}],$$

де X – концентрація гістаміну; $E_{\text{докл}}$ – екстинкція дослідного розчину; $E_{\text{ст}}$ – екстинкція стандартного розчину; 200 – концентрація стандартного розчину гістаміну; C – концентрація білка у зразку.

2.2. Методи визначення вмісту первинних та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів

2.2.1. Визначення вмісту гідропероксидів

Реактиви: етанол; 50%-й розчин трихлороцтової кислоти (ТХО); концентрована HCl; 1%-й розчин солі Мора в 3%-му розчині HCl; 20%-й розчин тіоціанату амонію.

Хід роботи: до 0,2 мл гомогенату добавляли 2,8 мл етанолу, 0,05 мл ТХО. Пробірку з сумішшю струшували протягом 5 хв. Після цього відбирали по 1,5 мл супернатанту до якого додавали 1,2 мл етанолу, 0,02 мл концентрованої HCl, 0,03 мл солі Мора, 0,2 мл тіоціанату амонію.

Фотометрування проводили при $\lambda=480$ нм. Вміст ГП визначали за різницею між дослідним зразком і контролем, в який замість гомогенату тканини вносили відповідну кількість бідистильованої води [62]. Вміст ГП ліпідів виражали в ум. од/мг білка.

2.2.2. Визначення вмісту ТБК-позитивних продуктів

Принцип методу ґрунтується на активації ПОЛ іонами двовалентного феруму до рівня, який реєструється спектрофотометрично. При високій температурі в кислому середовищі малоновий диальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс.

Для визначення вмісту ТБК-позитивних продуктів до зразку додавали 3 мл 10 мМ К-На фосфатного буфера, приготованого на 125 мМ КСl (рН=7,4), та 0,5 мл 1 мМ КМnО₄. Для індукції ПОЛ двічі з інтервалом у 10 хв додавали по 0,5 мл 10 мМ FeSO₄. Реакцію припиняли за допомогою 20 % ТХО, відцентрифугувували. До 2 мл супернатанту додавали 0,5 мл 1н НСl і 1 мл 0,7 мМ ТБК (2-тіобарбітурової кислоти) та інкубували на водяній бані при температурі 95–100 °С протягом 20 хв. Після охолодження додавали 3 мл бутанолу, центрифугували протягом 10 хв при 1500 об./хв. [85]. Екстинкцію вимірювали у верхньому бутаноловому шарі при $\lambda=532$ нм.

Обрахунок проводили за формулою:

$$[\text{ТБК-позитивні продукти}] = \frac{E \cdot V_1 \cdot V_2}{\varepsilon \cdot V \cdot C} \text{ [мкмоль/мг білка]},$$

де E – екстинкція дослідної проби; ε – молярний коефіцієнт екстинкції, рівний 156000 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, в розрахунках використовували значення мілімолярного коефіцієнта екстинкції, виражене як 156 $\text{cm}^2/\text{мкмоль}$; V_1 – об'єм бутанолу; V_2 – об'єм проби; V – об'єм супернатанту; C – концентрація білка в супернатанті.

2.3. Методи дослідження активності ферментів антиоксидантної системи захисту

2.3.1. Визначення активності супероксиддисмутази

Активність СОД вимірювали, додаючи у дослідну пробу 1 мл реактиву С, який містив рівні об'єми 0,08 мМ ЕДТА та 0,1 М фосфатного буфера (рН=7,8)

доведеного до $pH \geq 10$ ТЕМЕДом; 2,3 мл дистильованої H_2O ; 0,1 мл гомогенату (розведеного 1:1000) та 0,1 мл 1,4мкМ кверцетину приготованого на диметилсульфоксиді та розведеного у гарячій дистильованій воді у відношенні 1:10. Контрольна проба містила 1 мл реактиву С, 2,4 мл дистильованої H_2O , 0,1 мл кверцетину [42]. Вимірювання проводили на спектрофотометрі при $\lambda=406$ нм зразу після додавання кверцетину та через 20 хв. Розрахунок здійснювали за формулою:

$$A_{СОД} = [(D' - D''/D') \cdot 100] \cdot 29.49 \quad [\text{од. акт. / хв. мг білка}],$$

де $A_{СОД}$ – активність супероксиддисмутази; $D' = E_{к \text{ вих.}} - E_{дослід \ 20 \ хв.}$; $D'' = E_{досл \ вих.} - E_{досл \ 20 \ хв.}$, D – значення оптичної густини; E – екстинкція.

2.3.2. Визначення активності каталази

Принцип методу базується на здатності H_2O_2 утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс. Інтенсивність забарвлення пероксидних сполук молібдену залежить від кількості H_2O_2 в розчині, тобто від активності каталази в пробі. При визначенні активності КАТ реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату (розведеним у відношенні 1:10) та 2 мл 0,03 % розчину H_2O_2 . Контрольна проба містила 1 мл 4 % розчину молібдату амонію $Mo(NH_4)_2$ та 2 мл 0,03 % мл H_2O_2 , 1 мл 0,25н H_2SO_4 та 0,1 мл гомогенату. Реакцію, у дослідній пробі, припиняли через 10 хв додаванням 1 мл 0,25н H_2SO_4 та 1 мл 4 % розчину $Mo(NH_4)_2$, приготованого на 0,025н H_2SO_4 . Проби центрифугували 10 хв при 10 000 g. Кількість утвореного забарвленого комплексу у холостій та дослідній пробах визначали фотометрично при довжині хвилі 410 нм [39]. Активність КАТ визначали за формулою:

$$A_{КАТ} = \frac{\Delta E \cdot V \cdot n}{\varepsilon \cdot C \cdot t \cdot \alpha \cdot l} \quad [\text{мкмоль } H_2O_2/\text{хв мг білка}],$$

де $A_{КАТ}$ – активність КАТ, ΔE – різниця екстинкції холостої та дослідної проб; V – загальний об'єм суміші в кюветі; n – розведення вихідного екстракту; ε – молярний коефіцієнт екстинкції комплексу H_2O_2 з молібдатовим амонієм рівний

$22200 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, в розрахунках використовували значення мілімолярного коефіцієнта екстинкції $22,2 \text{ cm}^2/\text{мкмоль}$; C – концентрація білка в гомогенатах; t – час реакції; α – об'єм екстракту; l – довжина оптичного шляху. Отримані результати виражали в $\text{мкмоль H}_2\text{O}_2/\text{хв мг білка}$.

2.3.3. Визначення активності глутатіонпероксидази

Активність глутатіонпероксидази вимірюється за швидкістю окиснення відновленого глутатіону у присутності гідропероксиду третинного бутилу. В основі розвитку кольорової реакції лежить взаємодія SH-груп з реактивом Елмана (0,01M розчин 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойної кислоти на метанолі) з утворенням кольорового продукту – тіонітрофенільного аніону (ТНФА). Кількість останнього прямо пропорційна кількості SH-груп, що прореагували з реактивом Елмана [59].

Для визначення активності ГПО 0,1 мл гомогенату інкубували із 0,83 мл реактиву 2, впродовж 10 хв при $37 \text{ }^\circ\text{C}$, додавали 70 мкл реактиву 3 та інкубували 5 хв. Реакцію зупиняли додаванням 0,2 мл холодної ТХО, осаджені білки видаляли центрифугуванням при 8000 об/хв. До 100 мкл супернатанту додавали 10 мл трис-НСІ буферу (реактив 1) та 0,100 мл реактиву Елмана. Через 5 хв проби фотометрували у кюветі із довжиною оптичного шляху 1 см при 412 нм. Контрольна проба відрізнялася тим, що дослідний зразок вносили безпосередньо перед осадженням білків. Із урахуванням розведення біологічного матеріалу в даній методиці і коефіцієнта молярної екстинкції ТНФА при 412 нм – 11400, розраховували активність ГПО в мкМ використаного в реакції субстрату за формулою:

$$A_{\text{ГПО}} = \frac{\Delta E \cdot \alpha \cdot b}{\varepsilon \cdot V_{\text{тк.фр}} \cdot V_{\text{super}} \cdot C \cdot t \cdot l} \text{ [мкмоль G-SH/хв} \cdot \text{мг білка]},$$

де $A_{\text{ГПО}}$ – активність глутатіонпероксидази; ΔE – різниця екстинкції за час реакції; α – об'єм трис-НСІ буфера, гідропероксиду трет-бутилу, розчину ТХО;

b – об’єм супернатанту, трис-НСІ буфера та реактиву Елмана; ε – молярний коефіцієнт екстинкції тіонінтрофенільного аніона, дорівнює $11400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, у розрахунках використовували мілімолярний коефіцієнт екстинкції, виражений як $11,4 \text{ cm}^2/\text{мкмоль}$; V_{super} – об’єм супернатанту (0,02 мл); $V_{тк.фр}$ – об’єм тканинної фракції; t – час реакції; C – концентрація білка, мг/мл; α – об’єм проби, яку вносять у кювету; l – довжина оптичного шляху (1 см) Отримані результати виражали в мкмоль G-SH/хв·мг білка.

2.4. Електронно-мікроскопічне дослідження тканин

Зразки тканин серця, печінки та легень, за умов введення щурам гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, та та при одночасному введенні гістаміну та розчину ГХН, концентрацією 5 та 20 мг/л, на 7-му та 14-ту доби досліду, фіксували 1,5 % розчином глютарового альдегіду в 0,2 М какодилатному буфері (рН 7,2) при $t = 4^\circ\text{C}$, протягом 1 год. Зразки промивали какодилатним буфером і додатково фіксували 2 %-м розчином чотирьохокису осмію в тому ж буфері протягом 1 год ($t = 4^\circ\text{C}$). Препарати відмивали від фіксаторів і обезводнювали в зростаючих концентраціях етилового спирту (50 %, 70 %, 90 % і 100 %). Додатково обезводнювали в 2-х змінах окису пропілену і поміщали в епоксидну смолу епон-812.

Зрізи отримували за допомогою ультрамікротома УМТП-6, використовуючи алмазний ніж, контрастували 2%-ним розчином уранілацетату протягом 15 хв і додатково цитратом свинцю за Рейнольдсом [17, 76, 48].

Зрізи переглядали і фотографували за допомогою електронного трансмісійного мікроскопа ПЕМ-100.

2.5. Виготовлення гістопрепаратів для світлової мікроскопії

1) Фіксація тканини.

Фіксацію проводили за кімнатної температури (18–20 °С) у формаліні чи розчині Карнуа.

2) Заливання проб і приготування зрізів.

Зневоднення. Вся процедура зневоднення матеріалу полягала в проведенні його через ряд спиртів зростаючої міцності (60°, 70°, 80°, 90°, 96°–I, 96°–II) і витримуванні по 24 год у кожному з них [45].

Заливання парафіном. Використовували аморфний парафін.

Фіксовані проби, після зневоднення, переносили, спочатку, у суміш спирту (96°) з хлороформом (у співвідношенні 1:1) на 6–12 год, після чого перекладали їх у чистий хлороформ на той самий час. Критерієм достатньої обробки було прояснення проб.

Проби з хлороформу переносили в розтоплену суміш хлороформу з парафіном і залишали в ній при температурі 40° (в термостаті) на 2 год. Далі проби перекладали в розплавлений парафін і поміщали у термостат (54°). Просочування проб парафіном проходило у двох порціях (чашечках), позначених як перша і друга. Проби, спочатку, поміщали в першу чашку на 1 год, потім перекладали теплим пінцетом у другу і витримували ще 1 год.

Після того, як проби пробули у другому парафіні достатньо часу їх заливали парафіном у чашках Петрі. Із застиглого парафіну вирізали скальпелем блоки з тканинами, залишаючи навколо кожної з них смужку парафіну шириною близько 2 мм. Парафінові блоки наклеювали на дерев'яні колодки стороною з більшою кількістю парафіну.

Парафіновий блок (на колодці) міцно закріплювали на об'єктотримачі мікроскопа для різання зрізів. Товщина парафінових зрізів досягала 10 мкм. Одержані зрізи, акуратно за допомогою кісточки і препарувальної голки, знімали з леза, не торкаючись його, і переносили у велику посудину з теплою дистильованою водою так, щоб сторона зрізу, що була обернена до ножа, потрапила на поверхню води.

Для наклеювання розпрямлений зріз виловлювали з води на вже підготовлене предметне скло; спочатку його занурювали одним кінцем у чашку

з водою, підводили під зріз і підхоплювали, утримуючи препарувальною голкою на середині скла. Залишки води навколо зрізу старанно витирали ганчіркою і пригладжували пальцем через 2–3 шари сухого і гладкого фільтрувального паперу. Зрізи для подальшої роботи добре висушували в термостаті при температурі 40 °С протягом двох год [58].

2.6. Загальні методи фарбування

Фарбування парафінових зрізів. Наклеєні на предметні скла парафінові зрізи перед фарбуванням звільняли від парафіну за допомогою розчинника. Для цього використовували ксилол, який лили безпосередньо на зріз і витримували в ньому 2 хв. Таким чином обробляли 3 рази. Для прискорення розчинення рухали предметним склом.

Після розчинення парафіну ксилол змивали 96° спиртом, використовуючи його повторно, вибирали ганчіркою залишки спирту навколо зрізу і швидко переносили у воду. Там предметні скельця зі зрізами залишали на 2 хв. Із води препарати надходили на фарбування.

Метод фарбування зрізів (гематоксилін-еозином).

1. Зрізи фарбують у свіжопрофільтрованому гематоксиліні протягом 5 хв.
2. Промивали у водопровідній воді 3 хв.

Водопровідна вода, яку використовували для промивання, має слаболужну реакцію. В теплій водопровідній воді зрізи синіють швидше. Тому посиніння зрізу досягали, залишаючи їх у теплій воді на 15 хв.

Підсинені і добре промиті зрізи далі обробляли у звичному порядку, тобто виймали з чистої води, дофарбовували еозином, споліскували у воді, зневоднювали 96° спиртом і т.д.

При такому фарбуванні, сині і темні ядра різко виділялись на рожевому фоні. Після фарбування зрізи заключали в канадський бальзам.

Метод фарбування за Браше Даний метод базується на зафарбовуванні ДНК в зелений колір, а РНК – в рожево-фіолетовий.

Тканини фарбували за методом Браше – по наступній послідовності: 1. Ксилол I– 3 хв.; 2. Ксилол II– 3 хв.; 3. Витерти тканиною.; 4. Спирт 96°-I – 2 хв.; 5. Спирт 96° -II– 2 хв.; 6. Спирт 70° – 2 хв.; 7. H₂O дист. – добре промити; 8. Витерти тканиною; 9. Ацетатний буфер – сполоснути; 10. Фарба – 10–14 хв.; 11. Промити в ацет. буфері – 5–10 сек.; 12. Промокнути з обох сторін тканиною; 13. Абсолютний ацетон – 10–15 сек.; 14. 16 % ацетон в ксилолі 0,5 хв.; 15. Ксилол I – 3–5 хв.; 16. Ксилол II- 3–5 хв.; 17. Витерти тканиною навколо зрізу; 18. Нанести бальзам; 19. Покривне скло.

Склад фарби: 25 мл 2% метиленового зеленого; 50 мл 0,2 М ацетатного буферу, рН 4,4; 25 мл дистильованої води; 0.2 г піроніну.

2.7. Статистичне опрацювання результатів

Статистичну обробку усіх результатів досліджень проводили з використанням програмного пакета для персональних комп'ютерів «*Microsoft Excel-2007*» для Windows. Результати досліджень обробляли статистично з обчисленням середніх арифметичних величин (M), стандартної похибки (m), середнього квадратичного відхилення (σ).

Для оцінки достовірності різниці між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних обраховували коефіцієнт Стьюдента. Достовірною вважалася різниця при показнику достовірності $p \geq 0,95$ (або рівні значущості $P < 0,05$), $p \geq 0,99$ (або рівні значущості $P < 0,01$), $p \geq 0,999$ (або рівні значущості $P < 0,001$). Результати обробки представлені у вигляді рисунків.

Для проведення двофакторного дисперсійного аналізу використовували з програмного пакету «*Microsoft Excel-2007*» функцію Anova: Two-Factor Without Replication. Для здійснення кластерного аналізу отриманих експериментальних даних використовували статистичну програму SPSS Statistics 17 (див. додаток Б).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на вміст ендogenousного гістаміну в різних органах щурів

На перших етапах досліджу, після підшкірного введення гістаміну в концентраціях 1 та 8 мкг/кг, нами були відмічені зміни зовнішнього вигляду тварин та їхньої поведінки. Щурі гуртувалися, намагаючись сховатися від променів світла, тобто у них розвинулася світлобоязнь, яка характерна алергічним реакціям (під час впливу гістаміну на організм). На шкірних покриттях вушок, хвоста з'явилися виразки, внаслідок розширення капілярної сітки. Щурі інтенсивно потирали лапками мордочку одразу після введення розчинів гістаміну.

Важливим є питання, чи змінюється вміст гістаміну у крові щурів після додаткового екзогенного його введення в організм. З літературних даних відомо, що ГХН володіє сильними окисними властивостями, тому важливо було перевірити, чи дана речовина буде впливати на рівень гістаміну в крові щурів, оскільки встановлено, що цей біогенний амін в організмі піддається швидкому окисненню.

3.1.1. Зміна вмісту ендogenousного гістаміну в крові щурів за дії екзогенного гістаміну та гіпохлориту натрію

Встановлено, що за впливу гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, кількість гістаміну різко зменшується на 72% відносно контрольних значень на 1-шу добу досліджу. У групі щурів, яким одночасно вводили гістамін і ГХН, концентрацією 5 мг/л, у крові зафіксовано зниження гістаміну на 82% відносно контролю. Потрібно відмітити, що вміст гістаміну знижувався, як відносно

контрольних значень, так і відносно групи тварин, яким вводили сам гістамін, концентрацією 1 мкг/кг. За дії ГХН вищої концентрації (20 мг/л) на фоні впливу гістаміну кількість ендogenous гістаміну в крові щурів була вищою порівняно з групою, яким одночасно вводили гістамін і ГХН, концентрацією 5 мг/л (рис. 3.1.1. (а)). Проте цей рівень біогенного аміну не повертався до контрольних позначок.

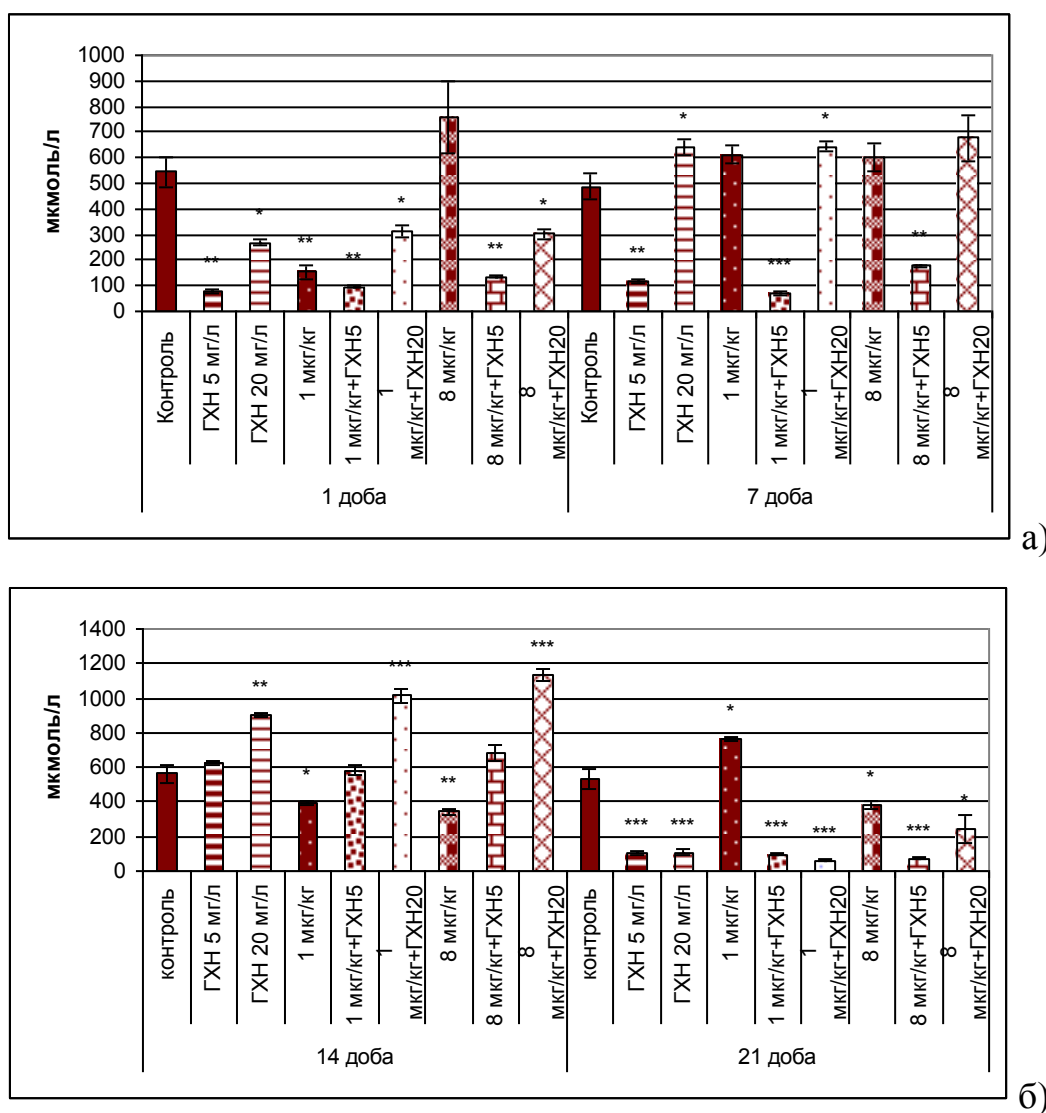


Рис. 3.1.1. Вміст гістаміну в крові щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження за екзогенного його введення (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), дії гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

За введення в організм щурів гістаміну впродовж 7 діб, нами отримано такі результати. Екзогенний гістамін, концентрацією 1 мкг/кг, у крові щурів привів до недостовірного збільшення вмісту ендogenousного гістаміну, тоді як одночасне введення гістаміну і ГХН, концентрацією 5 мг/л, зумовило значне пониження вмісту біогенного аміну на 86% відносно контролю. При підшкірному введенні гістаміну і одночасному вполюванні ГХН, концентрацією 20 мг/л, у крові щурів кількість гістаміну зросла на 32% відносно контрольних значень. Підвищення вмісту гістаміну зафіксоване і відносно групи тварин, яким вводили сам гістамін, концентрацією 1 мкг/кг (рис. 3.1.1. (а)). При подальшому введенні гістаміну (1 мкг/кг) на 14 добу, вміст біогенного аміну зменшився відносно контролю, а саме на 30%. Взаємна дія розчину ГХН, у концентрації 5 мг/л, та гістаміну зумовила повернення показників гістаміну в крові щура до норми, тоді як одночасна дія гістаміну і ГХН вищої концентрації, навпаки, призвела до достовірного значного збільшення вмісту вільного гістаміну в плазмі крові на 79% відносно контролю (рис. 3.1.1. (б)). Після 14-ї доби щурам припиняли вводити досліджувані речовини і вони знаходилися в стандартних умовах утримання. На 21-шу добу встановлено, що опісля підшкірного введення гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, вміст ендogenousного гістаміну у крові піддослідних щурів збільшився на 43%. Використаний нами розчин ГХН, концентрацією 5 мг/л, в поєднанні з гістаміном призвів до значного достовірного зменшення досліджуваного показника на 82%. Зниження (на 88%) вмісту гістаміну в крові щура відбулося і за одночасного введення гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН, концентрацією 20 мг/л (рис. 3.1.1. (б)). Дані показники були нижчими, як відносно контролю, так і відносно групи тварин, яким підшкірно вводили гістамін. За впливу біогенного аміну, у дозі 8 мкг/кг, встановлено зниження кількості ендogenousного гістаміну в крові щурів на 14-ту та 21-шу доби досліду. Протилежні результати нами отримано у групі тварин, яким одночасно вводили гістамін (8 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л), де на 1-шу та 7-му доби відбулося зменшення вмісту досліджуваного показника на 75% і 45% відповідно. Після реабілітаційного періоду рівень гістаміну в крові значно

понижився відносно контрольної групи тварин та групи, яким вводили гістамін у дозі 8 мкг/кг. Одночасне введення гістаміну, досліджуваних концентрацій, та ГХН, концентрацією 20 мг/л, на 1-шу добу призвело до зменшення вмісту біогенного аміну на 50%, з поступовим зростанням його кількості до 14-ї доби досліду (рис. 3.1.1. (а, б)). Після реабілітаційного періоду, за екзогенного введення гістаміну, в дозі 8 мкг/кг, показники вільного гістаміну зменшилися (на 55%) відносно контрольних значень. Зниження вмісту гістаміну в крові щурів відбулося і у групах тварин, яким одночасно в організм вводили гістамін і ГХН, концентрацією 20 мг/л (рис. 3.1.1. (б)).

У подальшому нами було досліджено вплив ГХН на вміст гістаміну інтактних тварин. Так на 1-шу добу досліду за дії ГХН, концентрацією 5 мкг/кг, встановлено пониження ендogenous гістаміну в крові на 86%, тоді як за впливу вищої концентрації (20 мг/л) досліджуванай показник знизився на 50%. Впродовж наступних 7 діб дії досліджуваного розчину, в організмі щурів відбулися наступні зміни: за дії ГХН (5 мг/л) вміст гістаміну в крові зменшився на 76%; за дії ГХН (20 мг/л) – підвищився на 32% (рис. 3.1.1. (а)). На 14-ту добу кількість вільного гістаміну за дії ГХН підвищилася на 11% та 60% відповідно за концентрацій 5 мг/л та 20 мг/л. Після 7-денної реабілітації у крові щурів відбулося значне зниження вмісту ендogenous аміну, як за дії ГХН нижчої концентрації, так і за дії ГХН вищої концентрації (рис. 3.1.1. (б)).

Отже, даними дослідженнями показано, що за екзогенного введення розчину гістаміну відбувається коливання вмісту ендogenous гістаміну в крові щурів впродовж досліджуваного проміжку часу. Потрібно зазначити, що динаміка стану вмісту гістаміну в крові за впливу ГХН повторює динаміку одночасної дії екзогенного гістаміну та ГХН.

3.1.2. Зміна вмісту ендogenous гістаміну в тканинах легень щурів за дії екзогенного гістаміну та гіпохлориту натрію

У сполучній тканині легень міститься велика кількість тканинних

базофілів, які містять гранули гістаміну, порівняно з іншими органами. Тому доцільно відслідкувати, чи зміниться кількість гістаміну у легенях щура за екзогенного його введення, а також за дії на організм ГХН. Результати визначення вмісту гістаміну в легеневій тканині засвідчили значне зростання показника біогенного аміну в усіх досліджуваних групах, впродовж досліджуваного проміжку часу.

Потрібно відмітити, що вміст біогенного аміну досяг більш вищої позначки у легенях щура за екзогенного введення гістаміну нижчої концентрації (1 мкг/кг). При одночасній дії на організм щурів гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН (концентрацією 5 та 20 мг/л) вміст ендogenous гістаміну незначно підвищився на 1-шу та 7-му доби досліджу, порівняно з групою тварин, яким одночасно вводили гістамін, концентрацією 8 мкг/кг та ГХН (концентрацією 5 та 20 мг/л) (рис. 3.1.2. (а)).

На 14-ту та 21-шу доби досліджу дія ГХН (концентрацією 5 та 20 мг/л), на фоні впливу гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, зумовила зниження кількості ендogenous гістаміну в легенях щура, порівняно з групою тварин, яким вводили гістамін, концентрацією 1 мкг/кг (рис. 3.1.2. (б)).

За одночасного введення щурам гістаміну вищої досліджуваної концентрації та ГХН нами встановлено, що у легенях щура вміст ендogenous гістаміну зростав за випоювання ГХН у концентрації 5 мг/л, та знижувався за випоювання ГХН у концентрації 20 мг/л на 14-ту та 21-шу доби досліджу, порівняно з групою тварин, яким підшкірно вводили гістамін, концентрацією 8 мкг/кг (рис. 3.1.2. (б)).

При дослідженні дії на організм щура ГХН (концентрацією 5 та 20 мг/л), нами встановлено значне підвищення вмісту ендogenous гістаміну в крові, протягом усього досліджу, що свідчить про руйнування ним тканинних базофілів і вихід біогенного аміну в кровотік (рис. 3.1.2. (а, б)).

Отже, екзогенний гістамін в організмі щура викликає підвищення вмісту ендogenous гістаміну в легенях. Семиденне випоювання щурам ГХН на фоні

дії гістаміну зумовлює більш виражене накопичення гістаміну в легенях щура, порівняно з групою тварин, яким вводили лише біогенний амін.

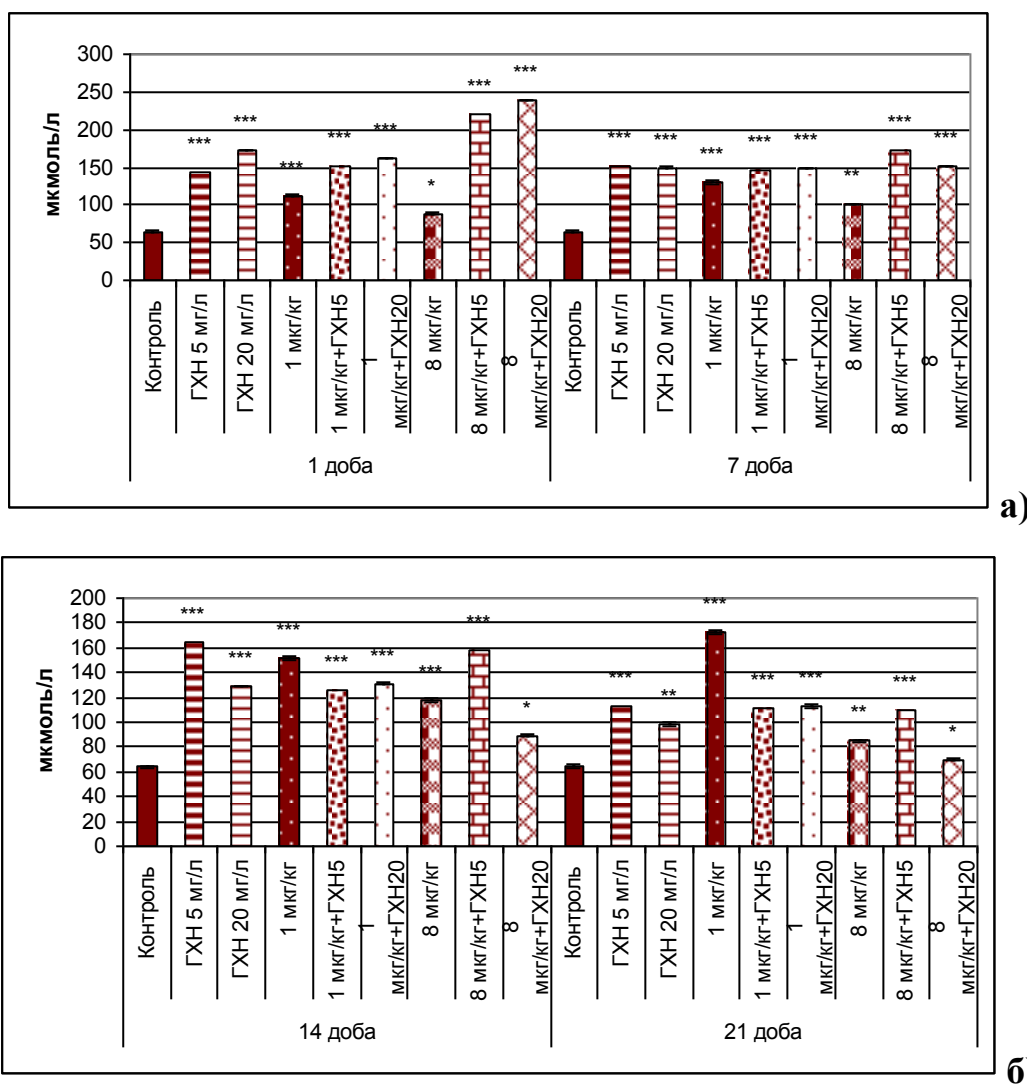


Рис. 3.1.2. Вміст гістаміну в легеневій тканині щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження, за екзогенного його введення (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), дії гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Отже, в результаті цих досліджень можна зробити висновок, що рівень гістаміну в крові не відображає стану вмісту цього біогенного аміну в різних органах і, тому, не має діагностичного значення, що узгоджується з даними літератури [165].

3.2. Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на інтенсивність вільнорадикальних процесів у різних органах щурів

3.2.1. Вміст гідропероксидів та ТБК-активних продуктів у плазмі крові щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

Вивчаючи вміст гідропероксидів, первинних продуктів ліпопероксидації, у зразках крові щурів, яким вводили розчин гістаміну, в концентраціях 1 та 8 мкг/кг, нами встановлено підвищення цього показника відповідно на 16 та 17% відносно контролю вже на 1-шу добу досліджу, в той час як кількість вторинних продуктів ліпопероксидації знаходиться нижче контрольних значень (рис. 3.2.1.1. (а), рис. 3.2.1.2. (а)). Подальше введення гістаміну (досліджуваних концентрацій) веде до зниження вмісту ГП до 14-ї доби, проте, після реабілітаційного періоду рівень первинних продуктів ліпопероксидації повертається до норми (рис. 3.2.1.1. (б)).

Досліджуючи вміст вторинних продуктів ліпопероксидації в дослідних групах щурів, яким вводили гістамін нижчої концентрації показано, що на 7-му добу досліджу показник повертається до меж контролю з наступним зниженням на 16 % на 14-ту добу. За умов впливу гістаміну, в дозі 8 мкг/кг, вміст ТБК-активних продуктів різко зріс на 306% на 7-му добу досліджу з подальшим зниженням інтенсивності на 14-ту добу. Після реабілітаційного періоду, в групах тварин, яким 14 днів поспіль вводили гістамін у концентраціях 1 та 8 мкг/кг, вміст вторинних продуктів ліпопероксидації зростає на 23 та 32%, відповідно (рис. 3.2.1.2. (а, б)), (рис. В.1).

За одночасного впливу гістаміну, в дозі 1 мкг/кг та ГХН, концентрацією 5 мг/л, вміст ГП поступово зростає, впродовж введення досліджуваних розчинів з максимальним значенням показника на 14-ту добу (зростання на 175%). Після реабілітаційного періоду показник дещо знижується відносно 14-ї доби, проте, є вищим від контрольних значень на 32% (рис. 3.2.1.1. (а, б)). На фоні значного підвищення вмісту первинних продуктів ліпопероксидації, за паралельного

введення щурам гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л), вміст вторинних продуктів знаходиться в межах контрольних значень окрім 1-ї та 14-ї діб, де зафіксоване незначне зростання цього показника на 19 та 11%, відповідно (рис. 3.2.1.2. (а, б)), (рис. В.3).

За поєднаного впливу гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, та ГХН, у дозі 5 мг/л, відбувається інтенсивне зростання процесів ПОЛ, від початку дослідю до 14-ї доби. Так, на 1-добу дослідю, вміст первинних продуктів ліпопероксидації зростає на 81%, на 7-му добу – на 120%, на 14-ту – на 86% (рис. 3.2.1.1. (а, б)). Аналіз вмісту вторинних продуктів, у даній піддослідній групі, показав тенденцію до зниження ТБК-активних продуктів, відносно 1-ї доби, із падінням показника на 14% нижче контрольних значень. Проте, на 21 добу реабілітації вміст продуктів ліпопероксидації повертається до меж контролю (рис. 3.2.1.2. (а, б)), (рис. В.3).

Розглядаючи вплив ГХН, концентрацією 20 мг/л, на фоні дії гістаміну, обох досліджуваних концентрацій, відмічено схожу динаміку показників. Нами було отримано наступні результати. Отже, у плазмі крові тварин, яких піддавали впливу гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, та ГХН (20 мг/л) відбувається достовірне зниження вмісту ГП впродовж всього часу введення досліджуваних розчинів, а після реабілітаційного періоду показник зростає на 3%, відносно контрольних меж. Достовірне зниження вмісту первинних продуктів фіксуємо також і в групі тварин, яким паралельно вводили гістамін (8 мкг/кг) та розчин ГХН (20 мг/л) (рис. 3.2.1.1. (а, б)).

У даних групах тварин, на фоні зниження вмісту ГП, відбувається підвищення вмісту ТБК-активних продуктів із максимальними зростаннями на 281% (у групі, тваринам якої вводили гістамін, в концентрації 1 мкг/кг, та ГХН, в концентрації 20 мг/л) та на 254% (у групі, тваринам якої вводили гістамін, в концентрації 8 мкг/кг, та ГХН, в концентрації 20 мг/л) на 21-шу добу. Варто зазначити про зниження вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації на 15% на 14-ту добу дослідю, у плазмі тварин за одночасного впливу гістаміну, у дозі 1 мкг/кг, та ГХН, концентрацією 20 мг/л (рис. 3.2.1.2. (а, б)), (рис. В.3).

Подальше дослідження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації відбувалося у групах щурів, яким вполювали лише ГХН різних концентрацій.

ГХН, за концентрації 5 мг/л, зумовлює значне підвищення вмісту ГП у плазмі крові щурів впродовж експерименту. Цікавим виявилось те, що максимальне зростання вмісту первинних продуктів ліпопероксидації (на 227%) зафіксовано після припинення введення розчину в досліджуваній концентрації (рис. 3.2.1.1. (а, б)). Отже, ГХН, у дозі 5 мг/л, чинить значний пошкоджувальний вплив на ліпіди мембран клітин.

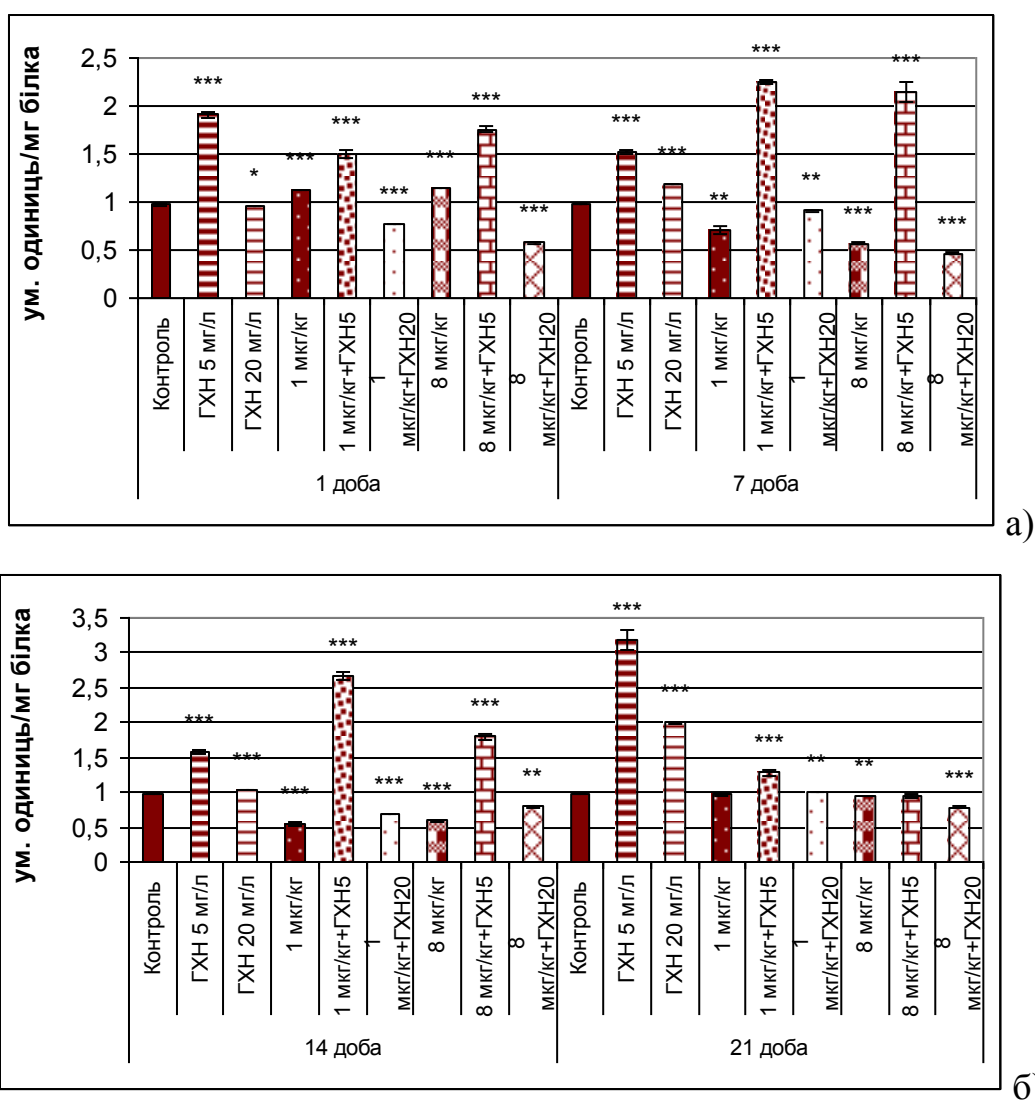


Рис. 3.2.1.1. Вміст гідропероксидів у плазмі крові на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліду за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію

(концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Вміст ТБК-активних продуктів у групі щурів, яким випоювали ГХН (5 мг/л) залишається в межах контрольних значень на 1-шу та 7-му доби досліді з незначним зростанням (на 12%) на 14-ту добу та зі зниженням показника на 4% після реабілітаційного періоду (рис. 3.2.1.2. (а, б)), (рис. В.2).

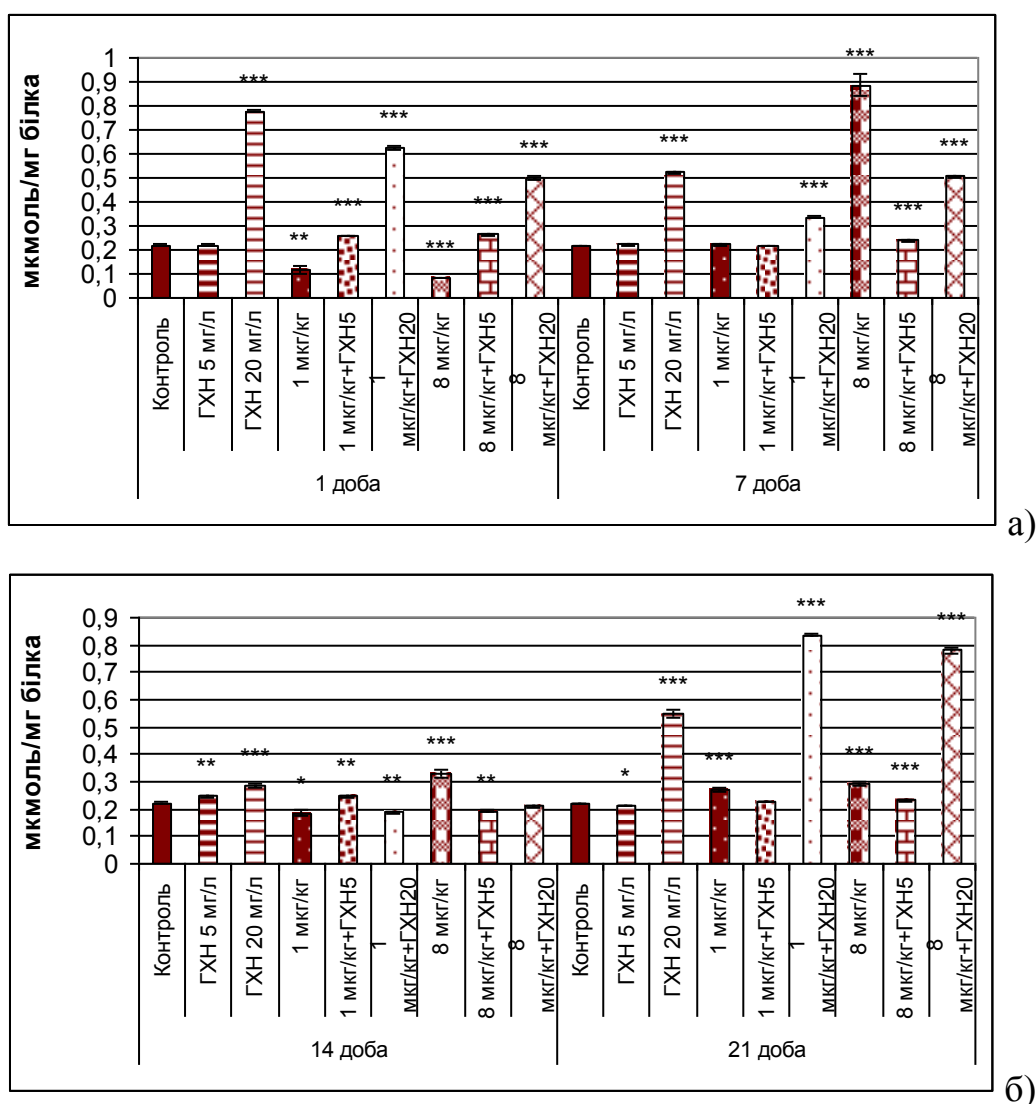


Рис. 3.2.1.2. Вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліді за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну та гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

При дії ж ГХН, концентрацією 20 мг/л, на 1-шу добу відбувається незначне зменшення вмісту ГП у плазмі, тоді як з 7-ї доби вміст первинних продуктів ліпопероксидації підвищується (на 7-му добу – на 22%; на 14-ту добу – на 7%; на 21-шу добу – на 106%), відносно контрольних значень (рис. 3.2.1.1. (а, б)). Варто звернути увагу, що після реабілітаційного періоду в крові щурів відбувається значне збільшення вмісту ГП, це свідчить про порушення системи прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу навіть після припинення дії ГХН на організм.

Аналіз вмісту ТБК-активних продуктів показав значну інтенсифікацію вільнорадикальних реакцій у плазмі крові щурів, яким вipoювали розчин ГХН, концентрацією 20 мг/л. Так, зафіксовано першопочаткове зростання показника на 254%, відносно контролю, з наступним зниженням відносно 1-ї доби. Після реабілітаційного періоду вміст вторинних продуктів зростає на 149% відносно контролю (рис. 3.2.1.2. (а, б)), (рис. В.2).

Отже, нами з'ясовано, що гістамін викликає першопочаткове підвищення вмісту ГП з наступним їхнім пониженням на 7-му та 14-ту доби досліджу в плазмі щурів. За впливу гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, у плазмі наявна тенденція до пониження вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації протягом досліджу, тоді як за дії гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, відбувається першопочаткове пониження кількості ТБК-активних продуктів, з наступним їхнім підвищенням відносно контрольних значень. Вipoювання щурам ГХН, концентрацією 5 мг/л та паралельне введення ГХН, даної концентрації, і гістаміну, у досліджуваних дозах, призводить до порушення процесів ліпопероксидації у плазмі крові щурів, що свідчить про значне зростання вмісту ГП впродовж досліджуваного часу.

Дослідження ж впливу ГХН, концентрацією 20 мг/л, та одночасна дія біогенного аміну (1 та 8 мкг/кг) та ГХН (20 мг/л) показали, навпаки, тенденцію до зниження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації та зростання вмісту ТБК-активних продуктів.

3.2.2. Дія гістаміну та гіпохлориту натрію на вміст гідропероксидів та ТБК-активних продуктів у тканинах легень щурів

За умов введення щурам гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, на 1-шу добу дослідження, встановлено зниження вмісту ГП на 32% та ТБК-активних продуктів на 17% (рис. 3.2.2.1. (а), 3.2.2.2. (а)). Проте, вже на наступні доби дослідження вміст як первинних, так і вторинних продуктів ліпопероксидації, у легеневій тканині, зростає (рис. 3.2.2.1. (б), 3.2.2.2. (б)), (рис. В.4).

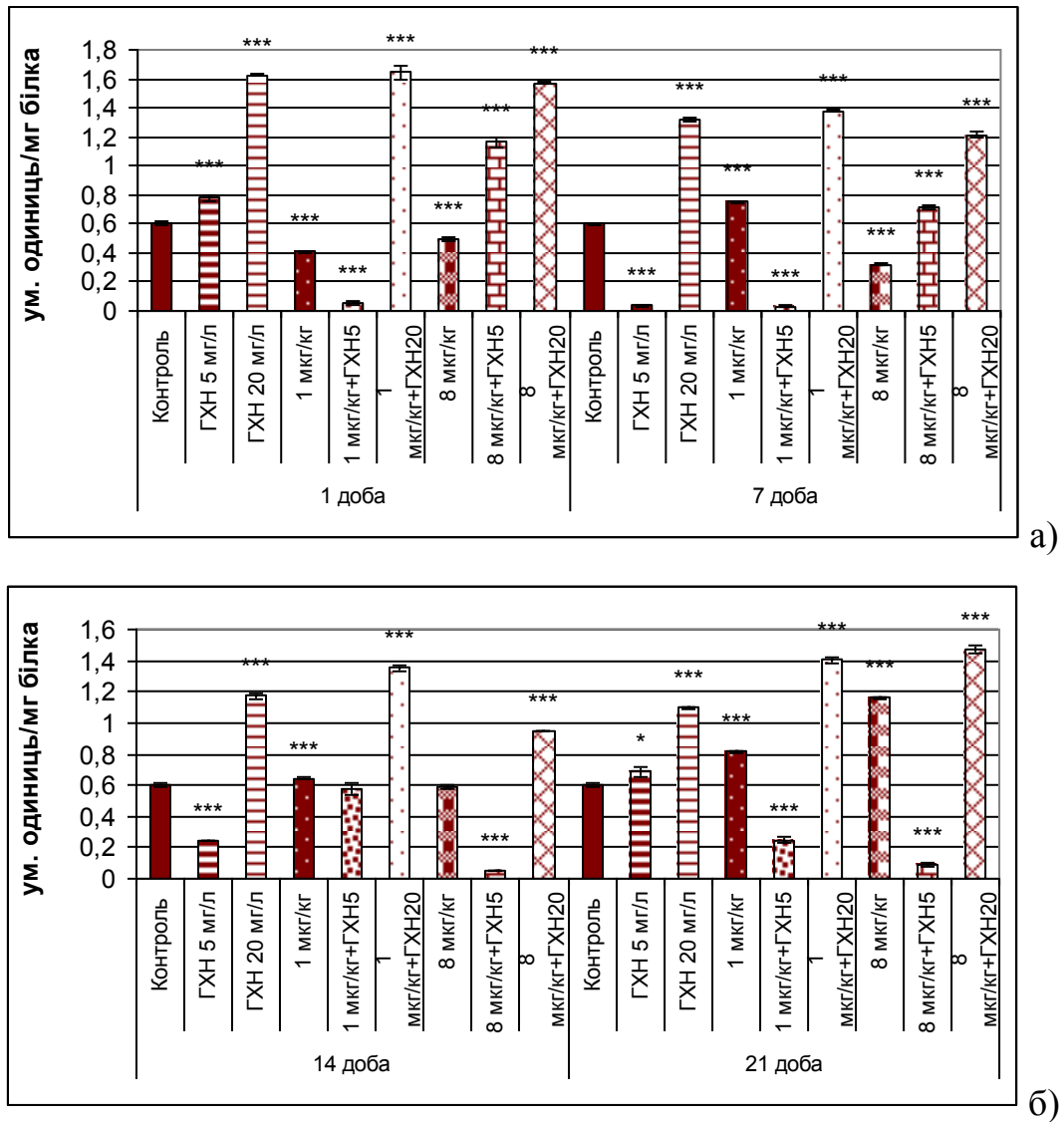


Рис. 3.2.2.1. Вміст гідропероксидів у тканинах легень на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію

(концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну та гіпохлориту натрію (** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Підшкірне введення гістаміну, вищої концентрації, веде до зниження вмісту ГП впродовж дослідження, окрім 21-ї доби (показник зростає на 94%), тоді як кількість вторинних продуктів ліпопероксидації є нижчою від контролю на 1-шу добу дослідження (на 26%), з поступовим зростанням їхнього вмісту до 21-ї доби (рис. 3.2.2.1. (а, б), 3.2.2.2. (а, б)).

Значного негативного впливу на процеси вільнорадикальних реакцій зазнали тканини легень щурів за одночасного впливу гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л). Так, одночасне введення щурам розчинів, даних концентрацій, веде до різкого падіння вмісту первинних продуктів ліпопероксидації вже на 1-шу та 7-му доби дослідження (на 90 та 95% відповідно) (рис. 3.2.2.1. (а)). На 14-ту добу вміст ГП повертається до меж контролю. Після реабілітаційного періоду, вміст ГП знову знижується на 58% (рис. 3.2.2.1. (б)). На фоні значно зниження вмісту ГП, у даній групі тварин, зафіксовано накопичення вмісту ТБК-активних продуктів, впродовж досліджуваного часу, з максимальним зростанням показника на 224%, на 14-ту добу дослідження (рис. 3.2.2.2. (а, б)), (рис. В.6).

Досліджуючи інтенсивність процесів ПОЛ у тканинах легень за дії гістаміну (8 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) нами показано, що рівень ГП підвищується на 1-шу та 7-му доби на 148 та 56%, відповідно, з наступним зниженням на 14-ту та 21-шу доби. Вміст ТБК-активних продуктів зростає протягом всього експерименту (рис. 3.2.2.1. (а, б), 3.2.2.2. (а, б)), (рис. В.6).

У разі одночасного введення щурам гістаміну, обох досліджуваних концентрацій, та ГХН, концентрацією 20 мг/л, нами виявлено зростання вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації, на 1-шу добу дослідження з поступовим зниженням вмісту ГП до 14-ї доби, та ТБК-активних продуктів до 7-ї доби, відносно першої доби. Потрібно відмітити значне зростання вмісту ТБК-активних продуктів, як на 14-ту, так і на 21-шу добу реабілітаційного періоду (рис. 3.2.2.1. (а, б), 3.2.2.2. (а, б)), (рис. В.6).

Випоювання щурам ГХН, нижчої концентрації, веде до зростання вмісту ГП на 1-шу добу досліджу, на 29% з подальшим різким зниженням вмісту, на 7-му добу (на 94%) та, на 14-ту добу (на 60%). Після реабілітаційного періоду вміст первинних продуктів ліпопероксидації зростає на 15% (рис. 3.2.2.1. (а, б)).

Дослідження ТБК-активних продуктів, за умов впливу ГХН, концентрацією 5 мг/л, засвідчили зростання вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації, в легенях щура впродовж всього досліджуваного часу (рис. 3.2.2.2. (а, б)), (рис. В.5).

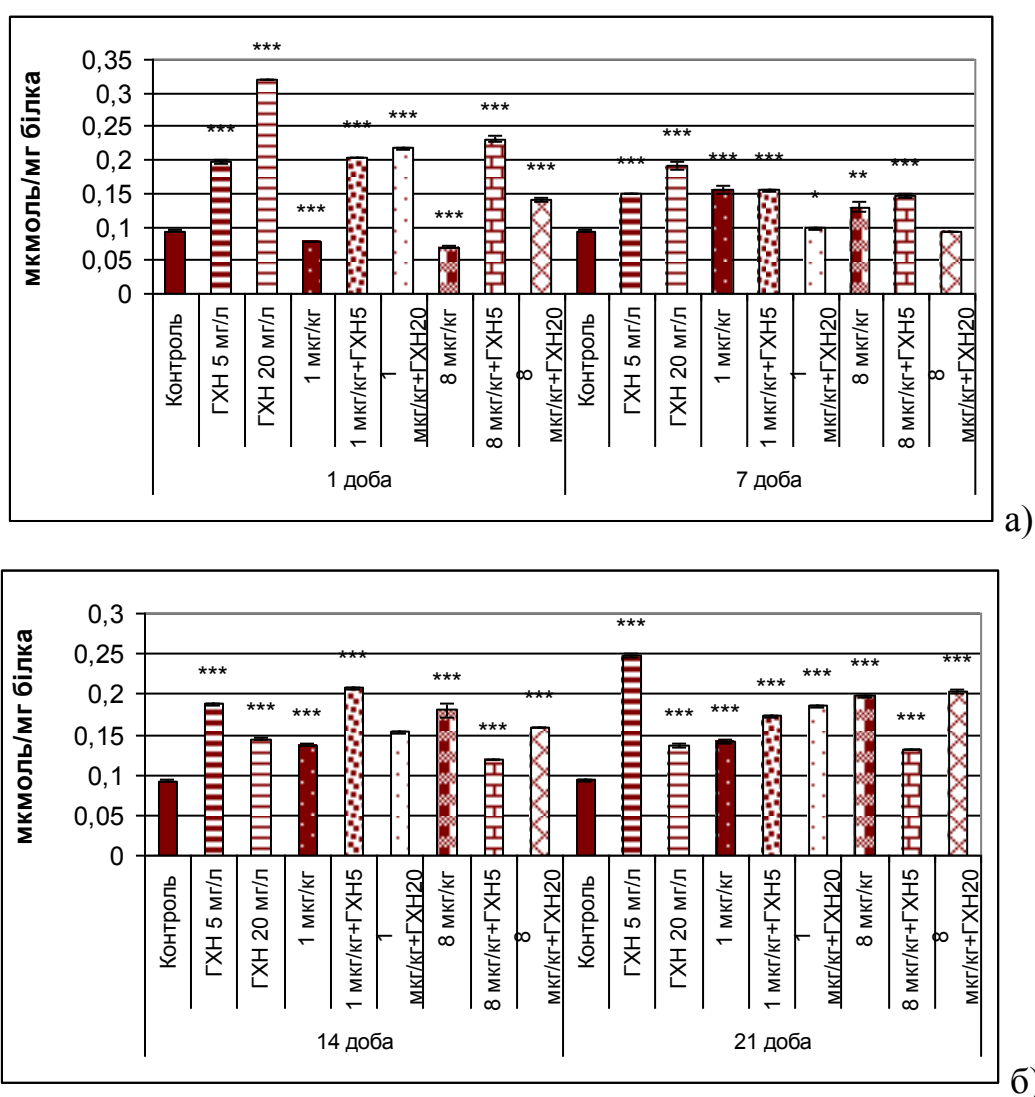


Рис. 3.2.2.2. Вміст ТБК-активних продуктів у тканинах легень на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліджу за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту

натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

При вивченні впливу ГХН, у дозі 20 мг/л, на клітини легень щурів, нами відмічено значне підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації на 1-шу добу досліду (на 169%-ГП та 242%-ТБК-активні продукти) з подальшим незначним їхнім зниженням, відносно 1-ї доби (рис. 3.2.2.1. (а, б), 3.2.2.2. (а, б)), (рис. В.5).

Отже, гістамін, концентрацією 1 мкг/кг, у легенях щура зумовлює зростання інтенсивності процесів ліпопероксидації, тоді як гістамін, концентрацією 8 мкг/кг, викликає пониження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації та підвищення вторинних продуктів ПОЛ. Одночасний вплив розчинів ГХН та гістаміну не повертає інтенсивність процесів ПОЛ до контрольних значень. Введення в організм щурів ГХН призводить до інтенсифікації процесів ліпопероксидації у легенях.

3.2.3. Зміна вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації у серцевому м'язі щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

Аналіз прооксидантного стану серця щура показав, що у сецевому м'язі гістамін, у концентрації 1 мкг/кг, веде до зниження вмісту ГП до 14-ї доби. Потрібно відмітити, що вміст цього первинного продукту ліпопероксидації повертається до контрольної позначки після реабілітаційного періоду (рис. 3.2.3.1. (а, б)).

Під час підшкірного введення щурам гістаміну, в концентрації 8 мкг/кг, відбувається першопочаткове зниження ГП на 42% (1 доба досліду) з подальшим зростанням інтенсивності процесів ліпопероксидації в серцевому м'язі, на 37% відносно контролю (7 доба досліду). Незначне підвищення вмісту ГП спостерігається і на 14-ту і на 21-шу доби досліду (3.2.3.1. (а, б)).

При вивченні вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації нами встановлено, що дія гістаміну обох досліджуваних концентрацій приводить до сповільнення утворення ТБК-позитивних продуктів (3.2.3.2. (а, б)), (рис. В.7).

Отже, гістамін нижчої концентрації сповільнює утворення ГП, а вищої концентрації – пришвидшує.

Цікавими виявились результати дослідження прооксидантного стану серцевого м'язу, в групі тварин яким одночасно вводили гістамін (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л). Так, нами встановлено першопочаткове зниження інтенсивності процесів ліпопероксидації з наступним зростанням вмісту ГП та ТБК-активних продуктів, на 7-му добу досліду на 17% та 14% відповідно. Подальше введення досліджуваних розчинів викликає зниження вмісту як первинних так і вторинних продуктів ліпопероксидації (рис. 3.2.3.1. (а, б), 3.2.3.2. (а, б)), (рис. В.9).

Паралельне введення щурам розчинів гістаміну (8 мкг/кг) та ГХН, концентрацією 5 мг/л, веде до пригнічення інтенсивності процесів ліпопероксидації впродовж досліду. Причому, вміст ГП, який був вище контрольних позначок, за дії гістаміну, у дозі 8 мкг/кг, падає і стає нижче контролю (рис. 3.2.3.1. (а, б)).

Досліджуючи інтенсивність процесів ПОЛ у серцевому м'язі за дії гістаміну 1 та 8 мкг/кг і ГХН, концентрацією 20 мг/л, нами показано незначне зниження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації, відносно контролю, впродовж досліджуваного проміжку часу (рис. 3.2.3.1. (а, б)). Аналізуючи показники ТБК-активних продуктів спостерігаємо тенденцію до зростання вмісту вторинних продуктів відносно груп тварин, яким вводили лише гістамін (рис. 3.2.3.2. (а, б)), (рис. В.9).

Випоювання щурам ГХН, концентрацією 5 мг/л, веде до однакової динаміки показників ПОЛ: зниження вмісту продуктів ліпопероксидації впродовж досліджуваного часу, окрім 7-ї доби, де відбувається зростання вмісту ГП на 25% та ТБК-активних продуктів на 7% (рис. 3.2.3.1. (а, б), 3.2.3.2. (а, б)), (рис. В.8).

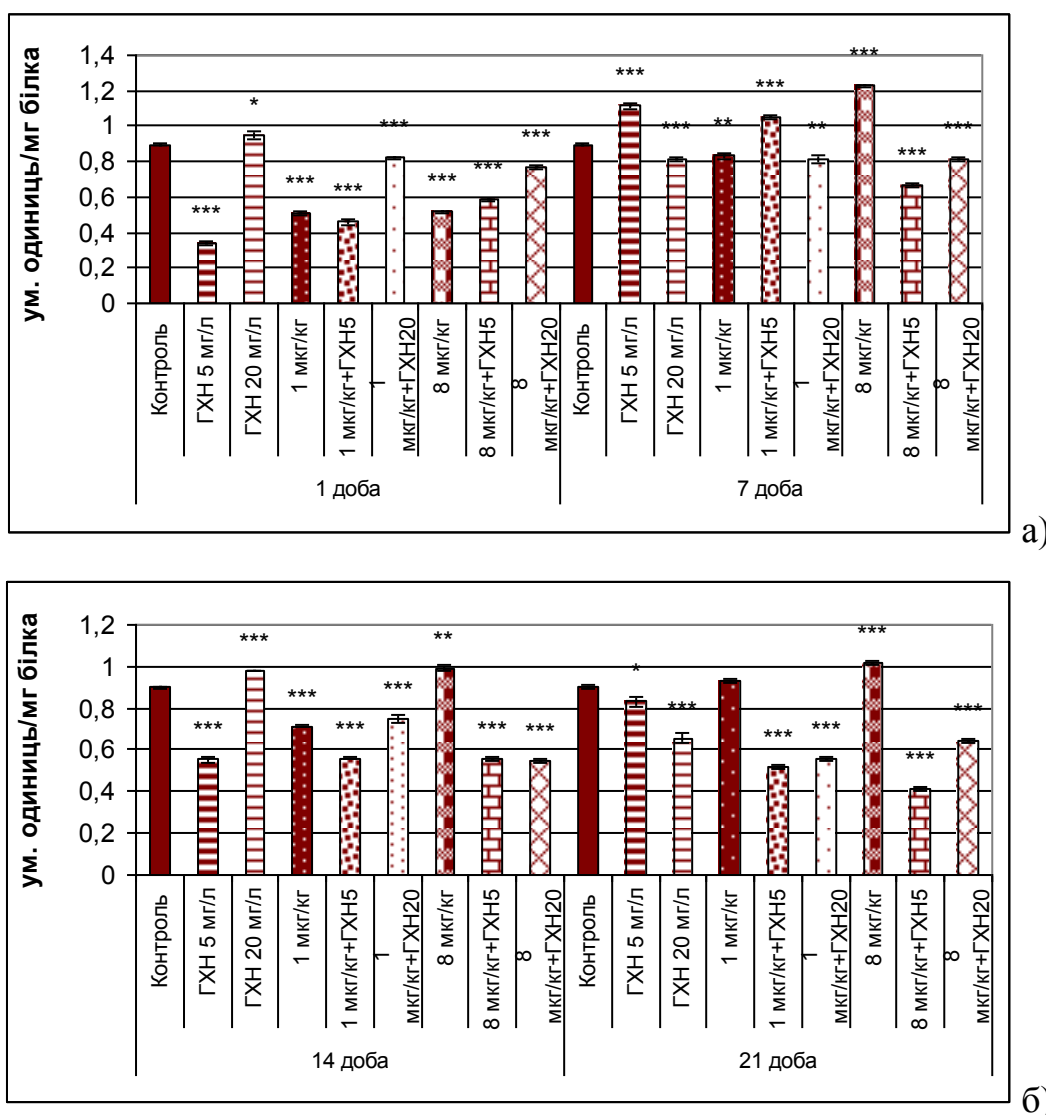


Рис. 3.2.3.1. Вміст гідропероксидів у серцевому м'язі на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну та гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

За введення ГХН, вищої концентрації, у контрольній групі тварин зафіксовано порушення інтенсивності процесів ПОЛ. Найвніше незначне зростання вмісту первинних продуктів ліпопероксидації на 6% (1-ша доба), та 9% (14-та доба). На 7-му та 21-шу доби дослідження показники вмісту ГП є нижчими від контрольних значень (рис. 3.2.3.1. (а, б)). При дослідженні вторинних продуктів ліпопероксидації, у даній групі, показано зниження

показника, впродовж експерименту, окрім 7-ї доби (зростання на 20%, відносно контролю) (рис. 3.2.3.2. (а, б)), (рис. В.8).

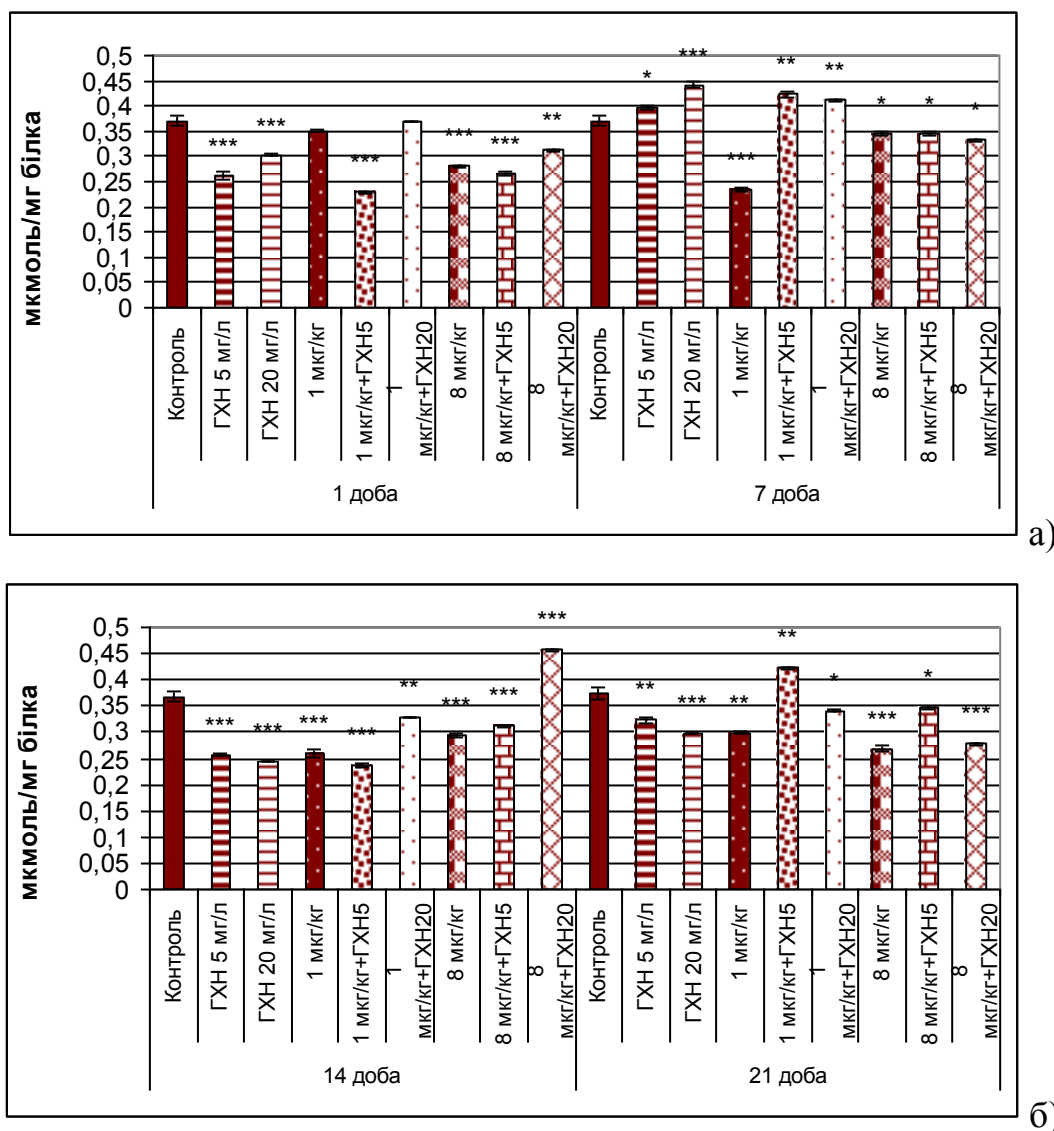


Рис. 3.2.3.2. Вміст ТБК-активних продуктів у серцевому м'язі на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну та гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Отже, за результатами наших досліджень можна стверджувати, що тканини серцевого м'язу досить чутливі до дії досліджуваних розчинів, оскільки, у всіх піддослідних групах протягом дослідження спостерігаємо переважаче спадання інтенсивності процесів ПОЛ.

3.2.4. Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на вміст гідропероксидів та ТБК-активних продуктів у печінці щурів

Вивчення процесів ПОЛ у печінці щура за дії гістаміну, у дозі 1 мкг/кг, показало тенденцію до зниження вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації. У разі введення гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, вміст ГП зростає на 1-шу та 7-му доби досліджу на 67 та 42%, з подальшим незначним зниженням, відносно контролю (рис. 3.2.4.1. (а, б)). Вміст ТБК-активних продуктів, за впливу гістаміну (8 мкг/кг), знаходиться нижче контролю, впродовж всього досліджуваного проміжку часу (рис. 3.2.4.2. (а, б)), (рис. В.10).

За умов введення щурам гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН, концентрацією 5 мг/л, зафіксовано зниження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації впродовж досліджу, в той час як вміст вторинних продуктів першопочатково зростає на 99% з наступним зниженням показника відносно 1-ї доби. Варто зазначити, що схожу тенденцію зафіксовано при аналізі процесів ПОЛ за одночасного впливу гістаміну, у дозі 8 мкг/кг та ГХН, концентрацією 5 мг/л (рис. 3.2.4.1. (а, б), 3.2.4.2. (а, б)), (рис. В.12).

За одночасного введення інтактним тваринам гістаміну, у дозі 1 мкг/кг, та ГХН (20 мг/л), спостерігаємо однакову динаміку показників ПОЛ. Отже, на 1-шу добу досліджу вміст ГП зростає на 85%, а вміст ТБК-активних продуктів на 146%, проте, вже на 7-му добу вміст продуктів ліпопероксидації різко знижується відносно 1-ї доби. Подальше паралельне введення досліджуваних розчинів спричинює зниження вмісту ГП на 10% та ТБК-активних продуктів на 14%. Після реабілітаційного періоду, в печінці щура, відбувається зростання вмісту як первинних, так і вторинних продуктів ліпопероксидації (рис. 3.2.4.1. (а, б), 3.2.4.2. (а, б)), (рис. В.12).

На 1-шу добу досліджу, одночасне введення щурам гістаміну, в дозі 8 мкг/кг та ГХН, концентрацією 20 мг/л, призводить до зростання вмісту ГП на 102% з подальшим зниженням показника, відносно 1-ї доби. Проте, після припинення введення досліджуваних розчинів вміст первинних продуктів ліпопероксидації

зростає на 82% відносно контролю. За даних умов досліджуємо зростання вмісту ТБК-активних продуктів, впродовж експерименту, окрім 7-ї доби, де зафіксовано зниження показника на 18% (рис. 3.2.4.1. (а, б), 3.2.4.2. (а, б)), (рис. В.12).

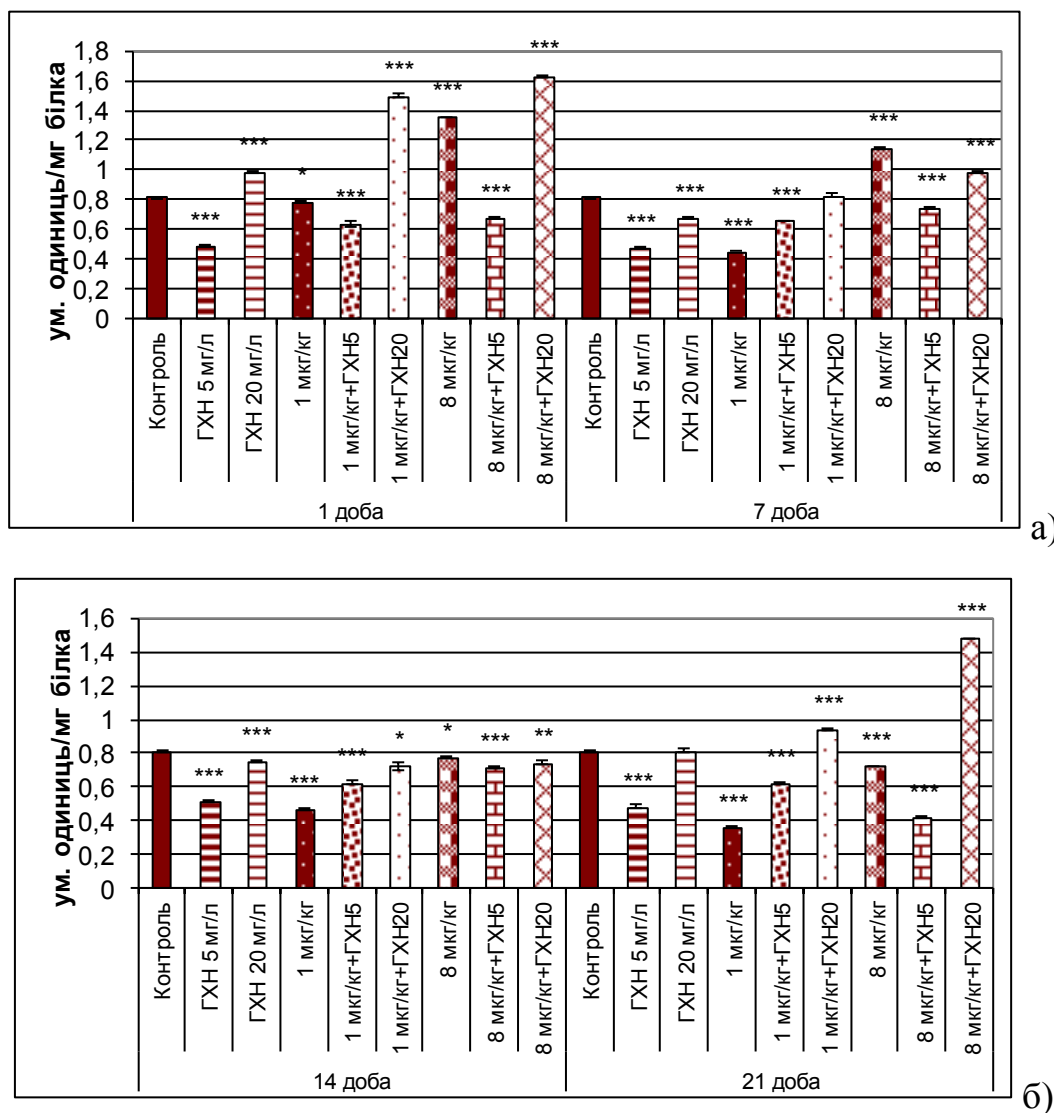


Рис. 3.2.4.1. Вміст гідропероксидів у печінці на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліджу за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну та гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Значного негативного впливу на процеси вільнорадикальних реакцій зазнала печінка за дії ГХН у досліджуваних концентраціях. Так, випоювання

щурам ГХН, концентрацією 5 мг/л, зумовлює зниження вмісту ГП впродовж всього досліджу, тоді як вміст ТБК-активних продуктів першопочатково зростає на 109% з подальшим зниженням до 21-ї доби (рис. 3.2.4.1. (а, б), 3.2.4.2. (а, б)), (рис. В.11).

За умов введення ГХН, концентрацією 20 мг/л, вміст ГП зростає на 22% на 1-шу добу з наступним зниженням на 7-му та 14-ту доби і повертається до меж контролю, під час реабілітаційного періоду. Дослідження вмісту ТБК-активних продуктів, за дії ГХН, концентрацією 20 мг/л, показало підвищення рівня показника впродовж досліджуваного часу (рис. 3.2.4.1. (а, б), 3.2.4.2. (а, б)), (рис. В.11).

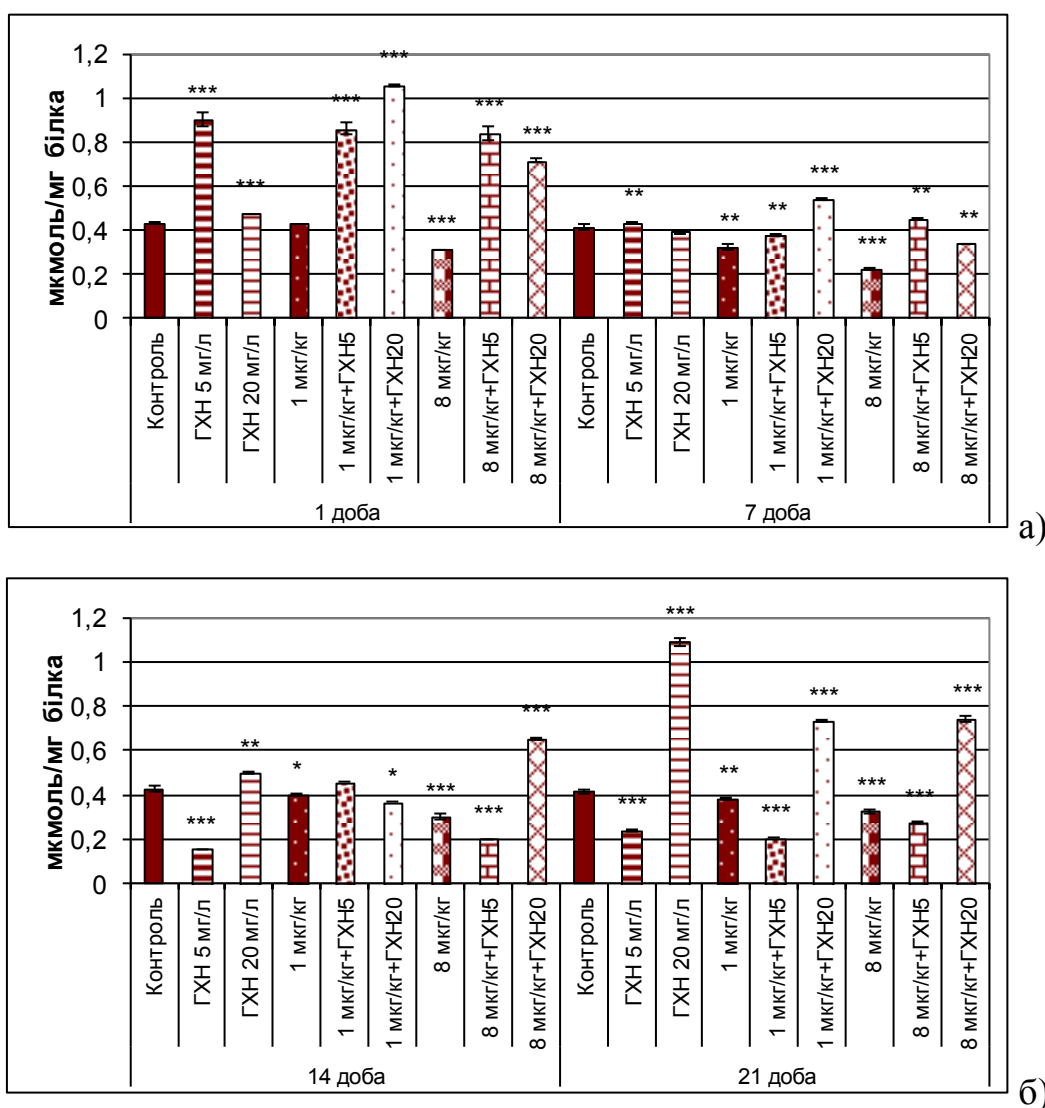


Рис. 3.2.4.2. Вміст ТБК-активних продуктів у печінці на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліджу за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію

(концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Отже, гістамін, концентрацією 1 мкг/кг, зумовлює пониження вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації. Гістамін вищої концентрації веде до зростання вмісту ГП до 14-ї доби досліду та до одночасного пониження вмісту ТБК-активних продуктів у печінці щура. Гістамін та ГХН у печінці щура, негативно впливають на інтенсивність процесів ліпопероксидації, де вміст продуктів вільнорадикальних реакцій, в більшості випадків, підвищується відносно контролю. Випоювання ГХН, концентрацією 5 мг/л, на фоні дії гістаміну зумовлює наближення інтенсивності процесів ліпопероксидації до контрольних значень у печінці щура. Випоювання інтактним щурам ГХН обох досліджуваних концентрацій у печінці щура призводить до зсуву сталої інтенсивності процесів ліпопероксидації у бік (переважно) їхнього сповільнення.

3.2.5. Вміст гідропероксидів та ТБК-активних продуктів у нирках щура за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

Аналіз процесів ліпопероксидації у нирках щурів за дії гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, показав зростання вмісту ГП і ТБК-активних продуктів, у досліджуваному проміжку часу (рис. 3.2.5.1. (а, б), 3.2.5.2. (а, б)), (рис. В.13).

За впливу гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, відбувається підвищення вмісту ГП на протязі всього досліду, особливо на 7-му добу (зростання на 187%), тоді як кількість вторинних продуктів ліпопероксидації залишається в межах контролю (рис. 3.4.5.1. (а, б), 3.4.5.2. (а, б)), (рис. В.13).

Дослідження процесів ПОЛ показало схожу динаміку показників, у групах тварин, яким одночасно вводили розчини гістаміну, у дозі 1 та 8 мкг/кг, та ГХН, концентрацією 5 мг/л. За дії цих чинників відбувається зниження вмісту

первинних продуктів ліпопероксидації, впродовж всього дослідження, окрім 7-ї доби, де зафіксовано зростання вмісту ГП на 26% у групі тварин, яким паралельно вводили гістамін (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) та на 9% у тварин, за одночасного введення гістаміну (8 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) (рис. 3.2.5.1. (а, б)).

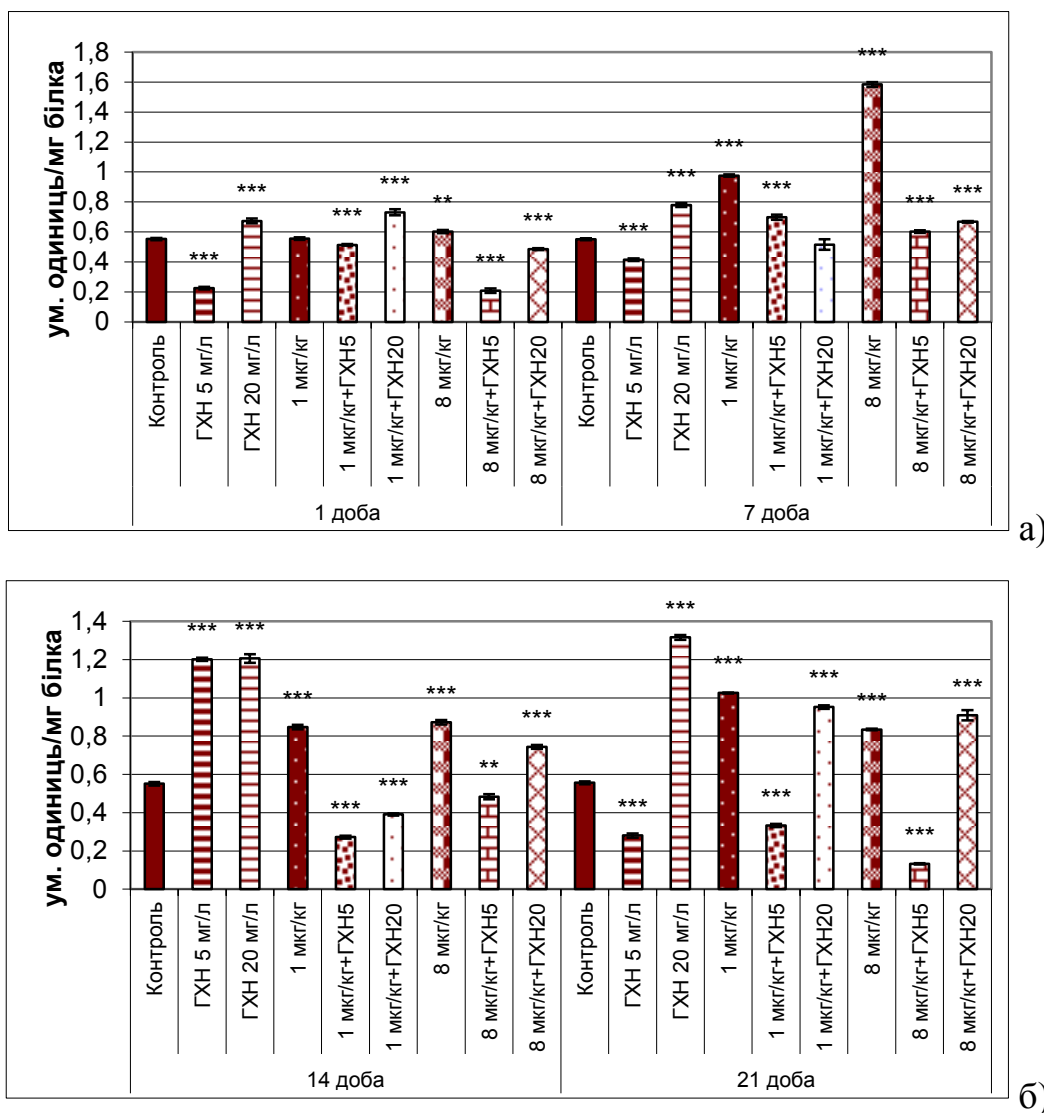


Рис. 3.2.5.1. Вміст гідропероксидів у нирках на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

На цьому фоні вміст ТБК-активних продуктів підвищується на 1-шу, 7-му, 14-ту доби, а також після реабілітаційного періоду (рис. 3.2.5.2. (а, б)), (рис. В.15).

Одночасне введення шурам гістаміну, в дозі 1 мкг/кг та ГХН, концентрацією 20 мг/л, веде до першопочаткового зростання вмісту ГП на 32% з наступним зниженням на 7-му та 14-ту доби дослідю. Після реабілітаційного періоду, вміст первинних продуктів ліпопероксидації зростає на 71% відносно контролю (рис. 3.2.5.1. (а, б)). Дослідження вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації, у даній групі тварин, засвідчило підвищення цього показника відносно контрольних значень впродовж всього дослідю (рис. 3.2.5.2. (а, б)), (рис. В.15).

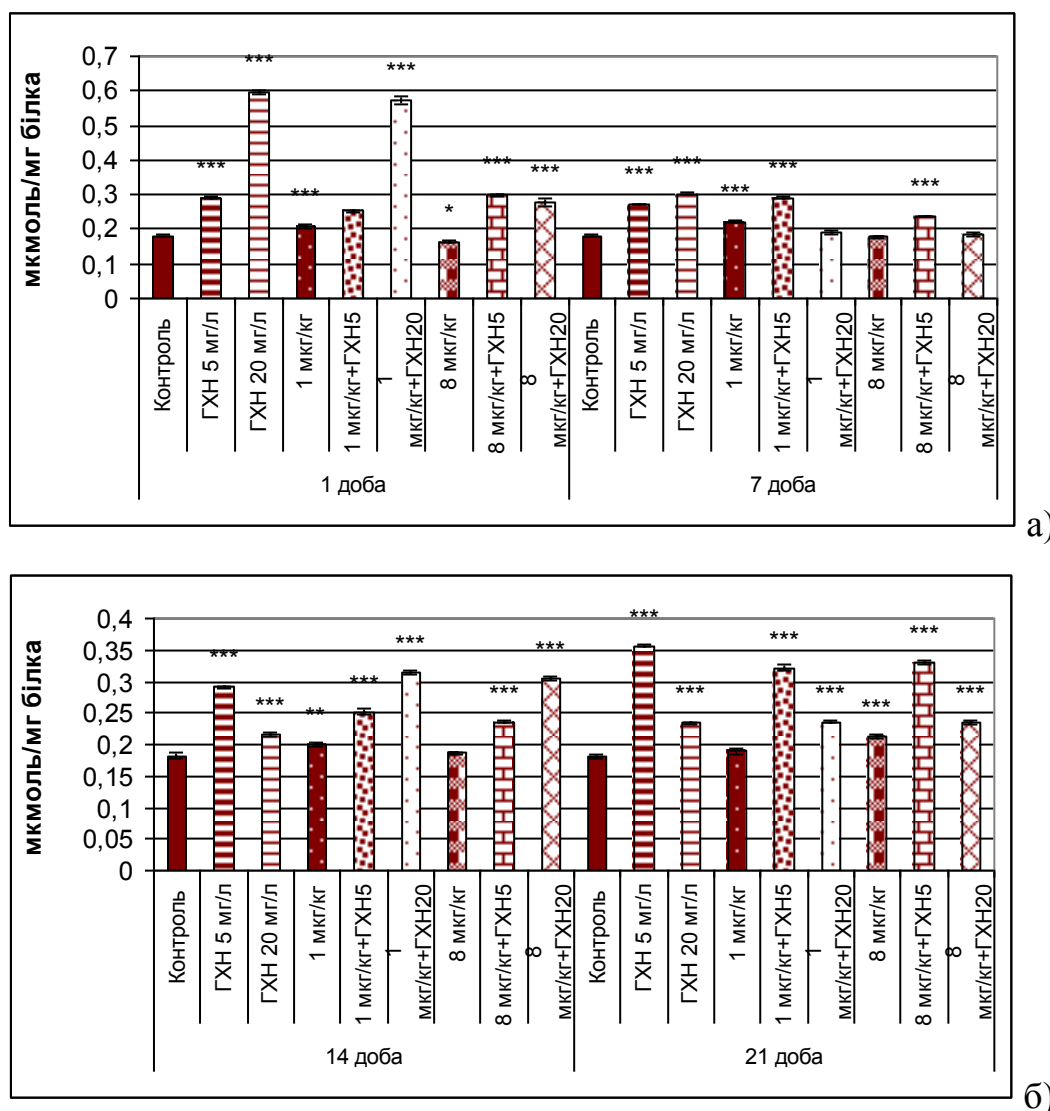


Рис. 3.2.5.2. Вміст ТБК-активних продуктів у нирках щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідю за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Дія ГХН (20 мг/л), та вплив гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, веде до пониження інтенсивності утворення ГП, протягом досліду (порівняно з групою тварин, яким підшкірно вводили гістамін у концентрації 8 мкг/кг), тоді як інтенсивність утворення ТБК-активних продуктів зростає впродовж експерименту (рис. 3.2.5.1. (а, б), 3.2.5.2. (а, б)), (рис. В.15).

Нирка щура характеризується, загалом, високою чутливістю до розчину ГХН, про що свідчить зростання вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації за дії детоксиканту обох досліджуваних концентрацій (рис. 3.2.5.1. (а, б), 3.2.5.2. (а, б)), (рис. В.14).

Випоювання щурам ГХН, концентрацією 5 мг/л, веде до зниження вмісту ГП впродовж досліду, окрім 14-ї доби, де зафіксовано зростання первинних продуктів ліпопероксидації на 118% (рис. 3.2.5.1. (а, б)).

За умов впливу розчину ГХН, у дозі 20 мг/л, в контрольній групі відбувається значне зростання вмісту ГП та ТБК-активних продуктів на протязі досліджуваного періоду. Підвищення вмісту ГП відбувається лавиноподібно від 1-ї до 21-ї доби досліду із максимальним накопиченням первинних продуктів на 21-шу добу, тоді як максимальний вміст ТБК-позитивних продуктів нами зафіксований, навпаки, на першу добу досліду (на 230%) (рис. 3.2.5.1. (а, б), 3.2.5.2. (а, б)), (рис. В.14).

Отже гістамін у нирках щура викликає зростання інтенсивності процесів ПОЛ. Більш виражену пошкоджуючу дію на нирки щура справляє гістамін, у концентрації 1 мкг/кг. Одночасне введення щурам гістаміну та ГХН, а також випоювання лише ГХН виявляє прооксидантну дію на нирки, що свідчить про підвищення вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації.

3.3. Стан системи антиоксидантного захисту різних органів щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

До ключових ферментів системи антиоксидантного захисту організму належать СОД, КАТ, ГПО [20, 30].

Патологічні стани, зумовлені дією гістаміну, можуть призвести до порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в різних тканинах організму (оскільки відомо, що в результаті роботи діаміноксидаз, ферментів які знешкоджують гістамін, може утворюватися пероксид водню, який відноситься до активних форм кисню), а, отже, і до зростання вмісту супероксид-аніон радикалу, який знешкоджується СОД системи антиоксидантного захисту [165].

3.3.1. Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на супероксиддисмутазу, каталазу та глутатіонпероксидазу активність у плазмі крові щурів

При підшкірному введенні щурам гістаміну, в дозах 1 та 8 мкг/кг, на 1-шу добу досліду, в плазмі відбувається незначне зростання активності СОД на 2% та на 30%, відповідно (рис. 3.3.1.1. (а)). Подальше введення гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, впродовж 14 діб, призводить до зростання активності даного ензиму на 22%. Слід зазначити, що після реабілітаційного періоду активність СОД спадає нижче контрольних значень (рис. 3.3.1.1. (б)). За впливу гістаміну, в дозі 8 мкг/кг, нами відмічено зростання активності СОД як на 7-му, так і на 14-ту доби досліду. Активність СОД повертається до меж контролю після припинення введення гістаміну на 21-шу добу досліду (рис. 3.3.1.1. (а, б)).

При дослідженні ензимів, які розщеплюють гідропероксиди та H_2O_2 , нами показано, що за впливу гістаміну, у дозі 1 мкг/кг, відбувається зростання активності ГПО на 60%, на 1-шу добу досліду в плазмі крові (рис. 3.3.1.3. (а)). Проте, на 7-му добу досліду нами відмічено зростання активності як ГПО, так і КАТ (на 87% та 90% відповідно) (рис. 3.3.1.2 (а), 3.3.1.3. (а)). Після реабілітаційного періоду, у плазмі крові щура відбувається зниження активності ГПО на 22% та КАТ на 81%. Зниження активності даних ензимів узгоджується із зниженням активності СОД (рис. 3.3.1.1. (б), 3.3.1.2 (б), 3.3.1.3. (б)).

Отже, дія гістаміну, дозою 1 мкг/кг, у плазмі крові, зумовлює переважаюче

зростання активностей ензимів АОС, що свідчить про стимулювання (за даної дози) захисних реакцій крові на пошкодуючі чинники.

За впливу гістаміну, у дозі 8 мкг/кг, на фоні зростання активності СОД, відбувається зростання активності ГПО (на 69%), на 1-шу добу досліджу, з поступовим зниженням її активності до 14-ї доби. Слід зазначити, що після реабілітаційного періоду активність ензиму ГПО повертається до контрольних значень (рис. 3.3.1.3. (б)).

Отже, гістамін, у дозі 8 мкг/кг, порушує узгоджену роботу ензимів антиоксидантної системи.

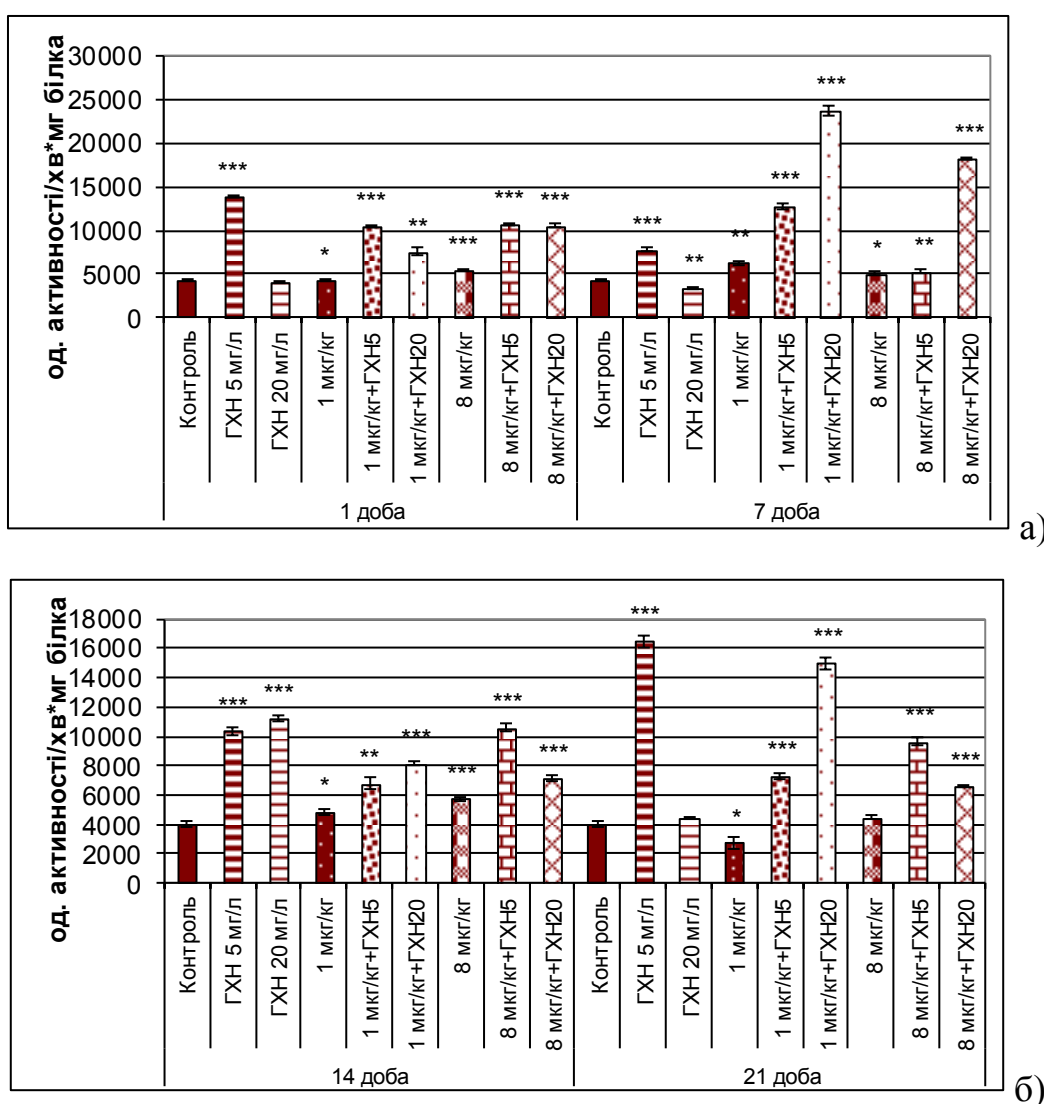


Рис. 3.3.1.1. Супероксиддисмутазна активність в плазмі крові на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліджу за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту

натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

При використанні ГХН як детоксиканту, в плазмі крові щурів, на фоні дії гістаміну, обох досліджуваних доз, нами встановлено значне зростання активності СОД, впродовж всього досліду. Слід зазначити, що на 7-му добу дії ГХН, концентрацією 20 мг/л, активність даного ензиму була максимальною (зростала на 466%, на фоні впливу гістаміну, у дозі 1 мкг/кг та на 336% на фоні впливу гістаміну, дозою 8 мкг/кг) (рис. 3.3.1.1. (а, б)). Це свідчить про те, що в плазмі крові щурів, при взаємному впливі ГХН та гістаміну, утворюється значна кількість супероксид-аніон радикалу, що є негативним явищем.

За дії ГХН, обох досліджуваних концентрацій, та впливу гістаміну, у дозі 1 мкг/кг, відбувається зниження активності як КАТ, так і ГПО, впродовж всього досліду, тоді як активність СОД значно зростає (рис. 3.3.1.1. (а, б), 3.3.1.2 (а, б), 3.3.1.3. (а, б)). Інтенсивна робота СОД веде до утворення великої кількості H_2O_2 , який повинен знешкоджуватися або КАТ або ГПО. Зниження активності КАТ і ГПО свідчить про ймовірне пошкодження структури ензимів ГХН або про взаємодію $HOCl$ з H_2O_2 : $HOCl \leftrightarrow H^+ + OCl^-$;



Варто зазначити, що паралельне введення ГХН, у дозі 20 мг/л, та гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, у плазмі крові щурів, на 14-ту добу досліду веде до зростання активності КАТ на 150%, та до значного зниження активності ГПО, впродовж всього досліду: (1-ша доба досліду – на 73%; 7-ма доба – на 86%; 14-та доба – на 70%; 21-ша доба – на 73%) (рис. 3.3.1.2 (а, б), 3.3.1.3. (а, б)).

Паралельне введення ГХН, концентрацією 5 мг/л, та гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, не зумовлює зростання активності КАТ у плазмі крові щурів. Проте за цих умов активність ГПО значно спадає впродовж досліду, крім 7-ї доби.

Отже, одночасна дія ГХН та гістаміну, чинить негативний вплив на систему АОЗ плазми крові щурів.

Важливо встановити стан АОС у плазмі крові інтактних тварин, за дії розчину ГХН.

Випоювання щурам ГХН, концентрацією 5 мг/л, веде до зростання супероксиддисмутази активності вже на 1-шу добу досліді на 227%, з наступним зниженням показника на 7-му та 14-ту доби, відносно 1-ї доби. Після реабілітаційного періоду активність СОД значно зростає (на 312%) (рис. 3.3.1.1. (а, б)).

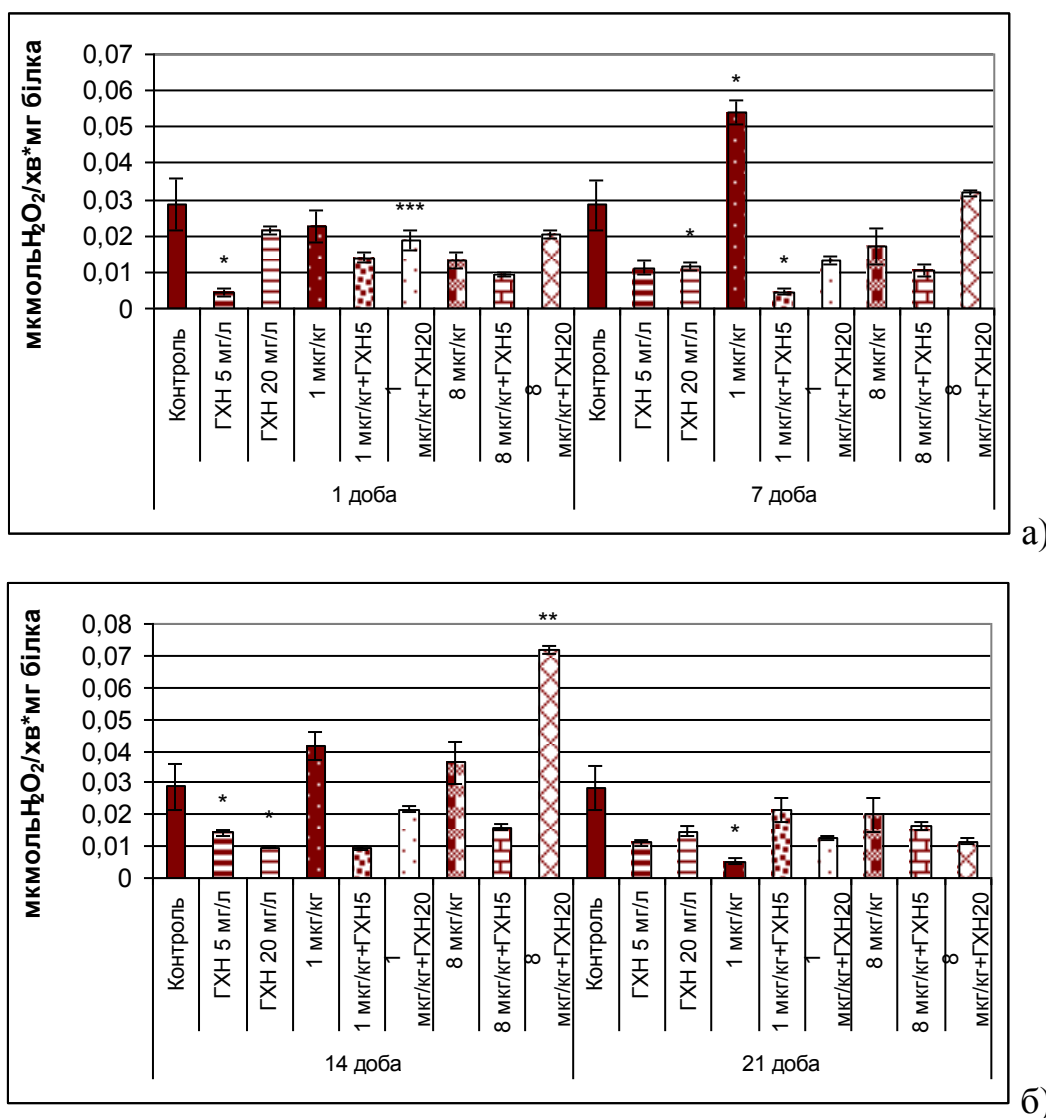


Рис. 3.3.1.2. Каталазна активність в плазмі крові на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліді за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Дослідження впливу ГХН, у дозі 20 мг/л, показали, що активність СОД на 1-шу добу досліду залишається на рівні контролю, проте вже на 7-му добу досліду відбувається деяке зниження активності даного ензиму (на 19%). При подальшому введенні ГХН активність СОД зростає на 179%, на 14-ту добу досліду. Після реабілітаційного періоду, на 21-шу добу активність СОД повертається до контрольних значень (рис. 3.3.1.1. (а, б)).

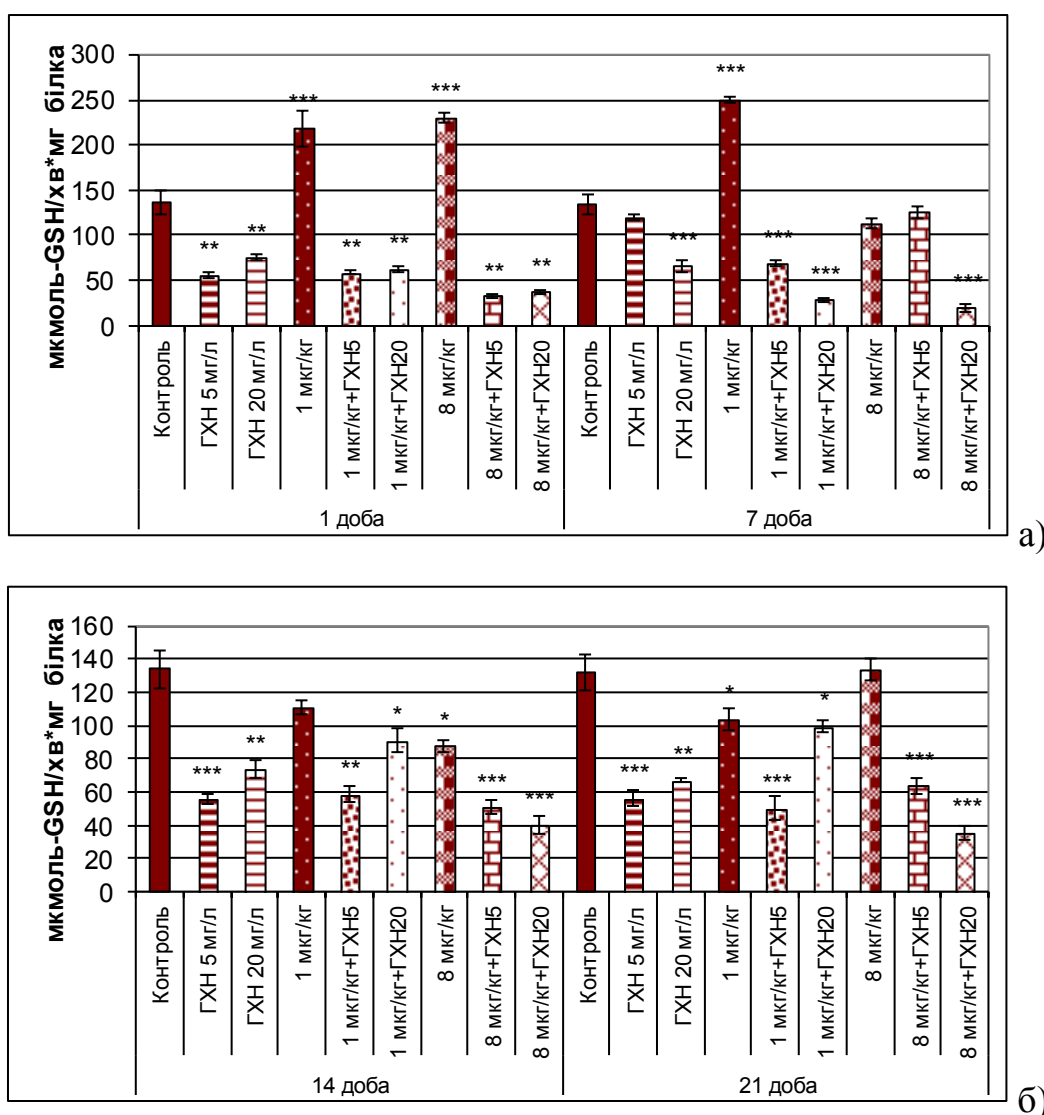


Рис. 3.3.1.3. Глутатіонпероксидазна активність в плазмі крові на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліду за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

При дослідженні ензимів КАТ та ГПО за дії ГХН, досліджуваних концентрацій, встановлено зниження активності обох ферментів, впродовж всього досліду (рис. 3.3.2. (а, б), 3.3.1.3. (а, б)). Отримані нами результати узгоджуються з літературними даними, в яких повідомляється про інгібуючу дію H_2O_2 , HOCl і $\text{OH}\cdot$ на активність КАТ та ГПО [25].

Отже, гістамін у плазмі щурів викликає зростання активності СОД. ГХН на фоні дії гістаміну зумовлює зростання активності СОД та спадання активності ГПО, що свідчить про значне порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в плазмі крові щурів. Випоювання інтактним тваринам ГХН призводить до порушення активності СОД та пригнічення активності ензимів, які відповідають за знешкодження H_2O_2 та гідропероксидів.

3.3.2. Супероксиддисмутазна, каталазна та глутатіонпероксидазна активність в легенях щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

Аналіз активності ферментів антиоксидантної системи тканин легень щурів, показав значне зростання активності СОД на 1-шу добу досліду за дії гістаміну в обох досліджуваних концентраціях, проте до 21-ї доби активність даного ферменту спадає і наближається до рівня контролю (рис. 3.3.2.1. (а, б)).

За умов введення щурам гістаміну, в концентраціях 1 мкг/кг та 8 мкг/кг, та ГХН, у концентрації 5 мг/л, активність СОД значно зростає впродовж досліду і, навіть, після реабілітаційного періоду, що свідчить про порушення роботи антиоксидантної системи (рис. 3.3.2.1. (а, б)).

Потрібно відмітити, що активність СОД не значно зростає (на 34%) за дії розчинів ГХН (20 мг/л) та гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, проте вже на 7-му добу досліду її активність зростає на 354%. Коливні зміни активності ферменту відмічені до 21-ї доби (рис. 3.3.2.1. (а, б)).

Взаємна дія гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, та ГХН, вищої концентрації, призводить до значної активації ферменту СОД на 1-шу добу досліду, після чого відбувається спадання її активності нижче контролю, на 7-

му та 14-ту доби дослідю, що свідчить про виснаження роботи ферменту після 1-ї доби дослідю (рис. 3.3.2.1. (а, б)).

Відомо, що значне зростання активності СОД виявляє не антиоксидантну, а прооксидантну дію, що узгоджується з нашими дослідженнями.

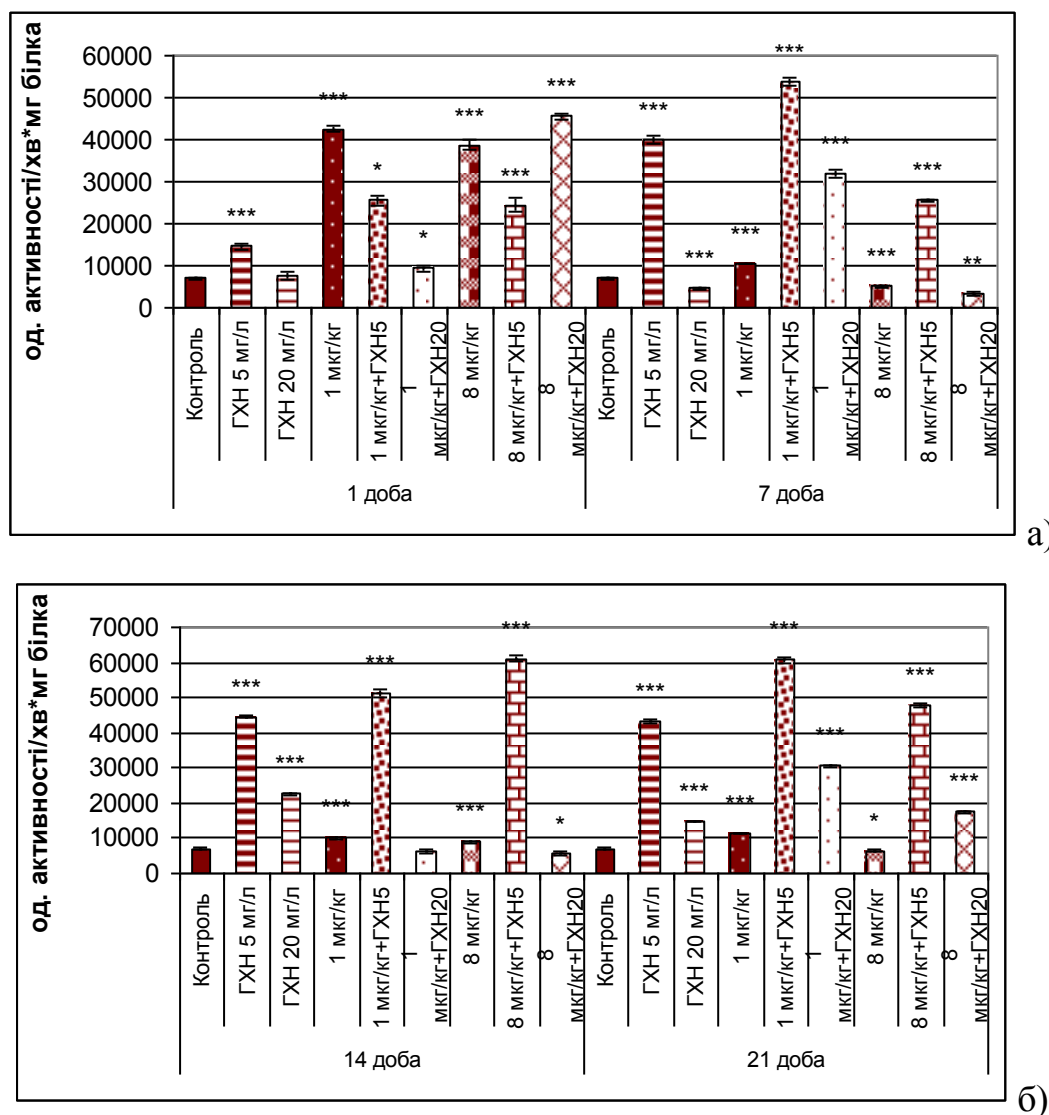


Рис. 3.3.2.1. Супероксиддисмутазна активність в легенях шурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідю за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Випоювання інтактним тваринам ГХН, концентрацією 5 мг/л, зумовлює поступове зростання активності СОД впродовж дослідю. Проте, за умов

введення ГХН вищої концентрації, нами не відмічено зростання активності СОД до 7-ї доби дослідю, на тлі інтенсифікації процесів ліпопероксидації, що підтверджує теорію про те, що ГХН безпосередньо окиснює ліпідні компоненти мембран клітин легень (рис. 3.3.2.1. (а)).

Після 14-ї доби дослідю активність СОД зростає, на фоні підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації, що свідчить про зростання інтенсивності процесів ПОЛ та про вихід супероксид-аніон радикалу з ушкоджених мітохондрій (рис. 3.3.2.1. (б)).

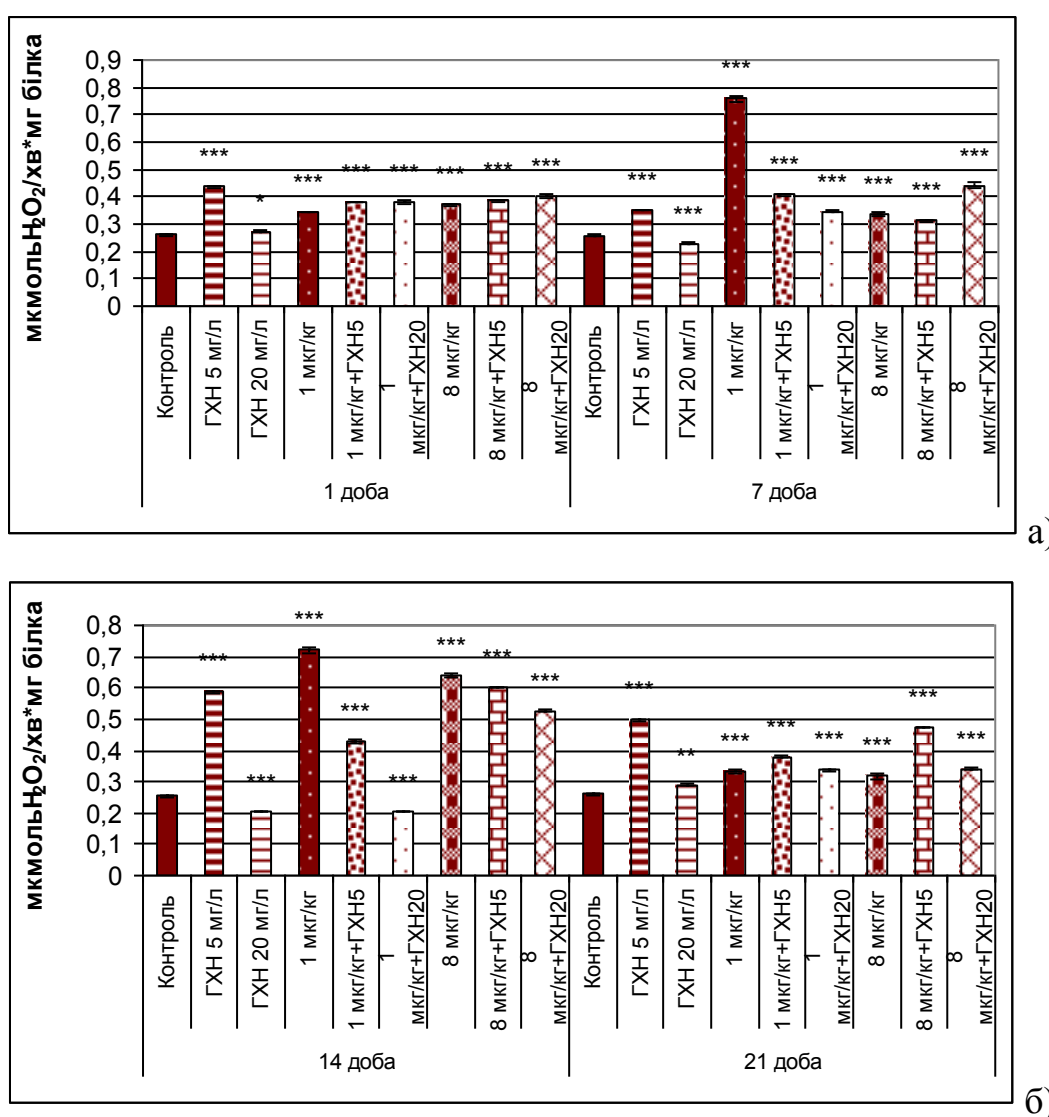


Рис. 3.3.2.2. Катазна активність в легенях щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідю за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію

(концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

У разі підшкірного введення щурам гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, нами зафіксовано значне зростання активності КАТ до 14 доби досліджу, що свідчить про утворення великої кількості пероксиду водню у тканинах легень (рис. 3.3.2.2. (а, б)). За цих умов активність ГПО також зростає відносно контролю (рис. 3.3.2.3. (а, б)). При дії гістаміну вищої досліджуваної концентрації зафіксовано зростання активності КАТ і ГПО, проте зростання активності ГПО відбувається інтенсивніше. Зростання активності ГПО відображає руйнування невеликих кількостей пероксиду водню, а також гідропероксидів, проте, до 14-ї доби досліджу відбувається накопичення пероксиду водню, який знешкоджується вже каталазою, активність якої в цей час значно зростає (рис. 3.3.2.3. (а, б)). Отже, вплив гістаміну нижчої досліджуваної концентрації призводить до накопичення великої кількості пероксиду водню, впродовж всього досліджу, тоді як вища концентрація викликає такий самий ефект на кінцевих його етапах.

За умов введення щурам гістаміну, обох досліджуваних концентрацій, та ГХН, концентрацією 5 мг/л, встановлено зростання активності КАТ впродовж експерименту. Проте, дослідження активності ГПО, у тих же групах, показало спадання активності даного ферменту в тканинах легень (рис. 3.3.2.2. (а, б), 3.3.2.3. (а, б)).

Одночасна дія ГХН, вищої досліджуваної концентрації, та гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, веде до зростання активності КАТ на 1-шу добу досліджу та до пониження її активності до 14-ї доби (рис. 3.3.2.2. (а, б)). В цей час, глутатіонпероксидазна активність, спадає до 14-ї доби, відносно контролю (рис. 3.3.2.3. (а, б)).

Вплив розчину ГХН (20 мг/л) та гістаміну (8 мкг/кг) у легенях щура зумовлює значне зростання активності КАТ впродовж досліджу, що свідчить про утворення великої кількості пероксиду водню (рис. 3.3.2.2. (а, б)). При вивченні активності ГПО нами встановлено її зростання до 7-ї доби з наступним спаданням до 21-ї доби досліджу (рис. 3.3.2.3. (а, б)).

Дія розчину ГХН, у дозі 5 мг/л, веде до зростання активності КАТ, особливо на 14-ту та 21-шу доби досліді, тоді як активність ГПО значно спадає (рис. 3.3.2.2. (а, б), 3.3.2.3. (а, б)).

За впоювання щурам ГХН (20 мг/л), активність КАТ знижується до 14-ї доби досліді, а після реабілітаційного періоду активність даного ферменту дещо зростає (рис. 3.3.2.2. (а, б)). На 1-шу та 7-му доби досліді нами встановлено зростання активності ГПО відносно контролю, після чого відбувається спадання активності ГПО, на 14-ту та 21-шу доби досліді (3.3.2.3. (а, б)).

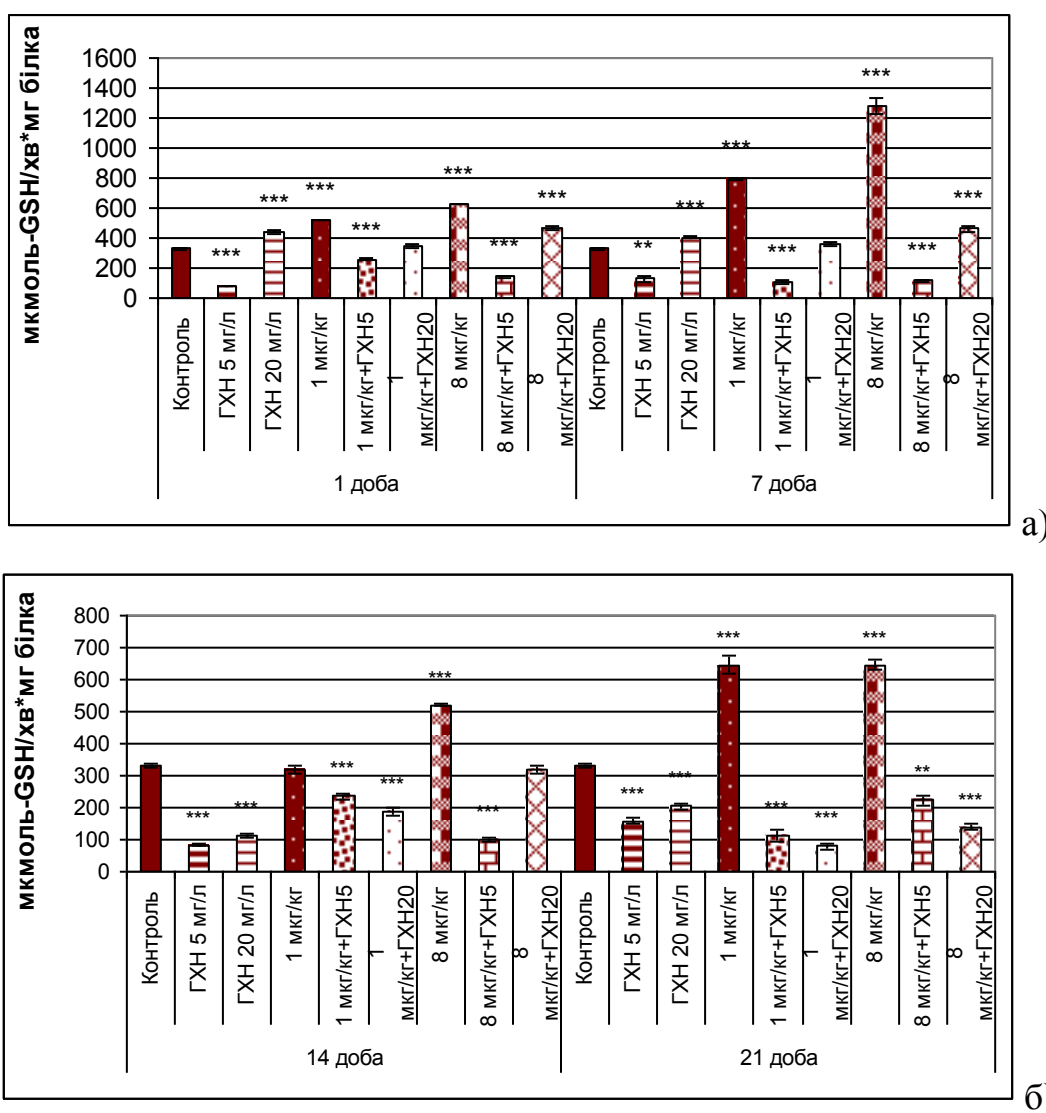


Рис. 3.3.2.3. Глутатіонпероксидазна активність у легенях щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліді за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту

натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Отже, гістамін у легенях щурів зумовлює переважаюче зростання активності СОД, КАТ та ГПО впродовж дослідю. ГХН, у концентрації 5 мг/л, на фоні дії гістаміну (обох концентрацій), веде до значної інтенсифікації роботи СОД і КАТ та до пригнічення роботи ГПО. Випоювання щурам ГХН, концентрацією 20 мг/л, на фоні впливу гістаміну (обох концентрацій) призводить до порушення роботи СОД, ГПО та до зростання активності КАТ. Безпосередня дія ГХН нижчої досліджуваної концентрації зумовлює зростання активності СОД і КАТ та спадання активності ГПО у тканинах легень. ГХН, концентрацією 20 мг/л, веде до розбалансування роботи ферментів АОС у легенях щурів.

3.3.3. Зміна супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази активності в серцевому м'язі за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

При підшкірному введенні гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, у тканинах серця відбувається першопочаткове зростання активності СОД на 119%, з наступним зниженням показника на 7-му добу дослідю (на 37%). Подальше введення гістаміну даної концентрації зумовлює значне зростання активності ензиму (рис. 3.3.3.1. (а, б)).

При введенні щурам гістаміну, дозою 8 мкг/кг, активність ферменту значно зростає вже на 1-шу добу дослідю (на 225%). На 7-му добу активність СОД зростає на 171%, з подальшим зниженням на 14-ту добу (на 58%) (рис. 3.3.3.1. (а, б)).

За впливу гістаміну в досліджуваних дозах, робота КАТ активується на протязі всього часу введення гістаміну, до 14-ї доби. Після реабілітаційного періоду активність КАТ зростає на 12%, за умов введення гістаміну, дозою 1 мкг/кг, та незначно знижується на 6%, після введення гістаміну вищої дози

(рис. 3.3.3.2. (а, б)).

На фоні зростання активностей СОД та КАТ, за умов введення біогенного аміну (обох концентрацій), досліджуваних концентрацій, встановлено спадання ензиматичної активності ГПО впродовж всього досліді (рис. 3.3.3.3. (а, б)).

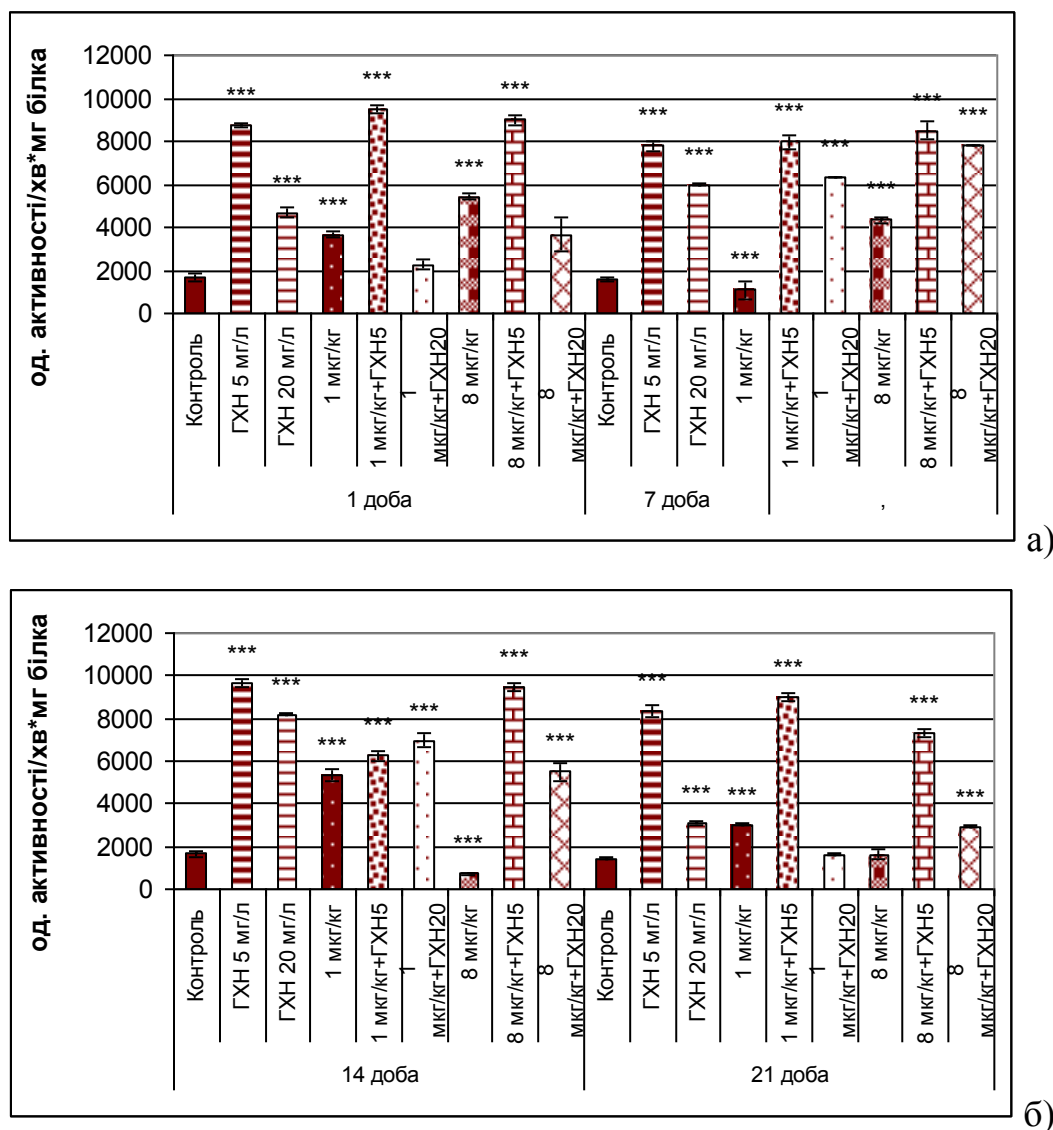


Рис. 3.3.3.1. Супероксиддисмутизна активність в серцевому м'язі на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліді за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

При випоюванні щурам ГХН, у концентраціях 5 та 20 мг/л, на фоні дії гістаміну обох досліджуваних доз, активність СОД та КАТ зростає впродовж

всього досліджу, в той час як активність ГПО різко знижується (від 38% до 95%) (рис. 3.3.3.1. (а, б), 3.3.3.2. (а, б), 3.3.3.3. (а, б)).

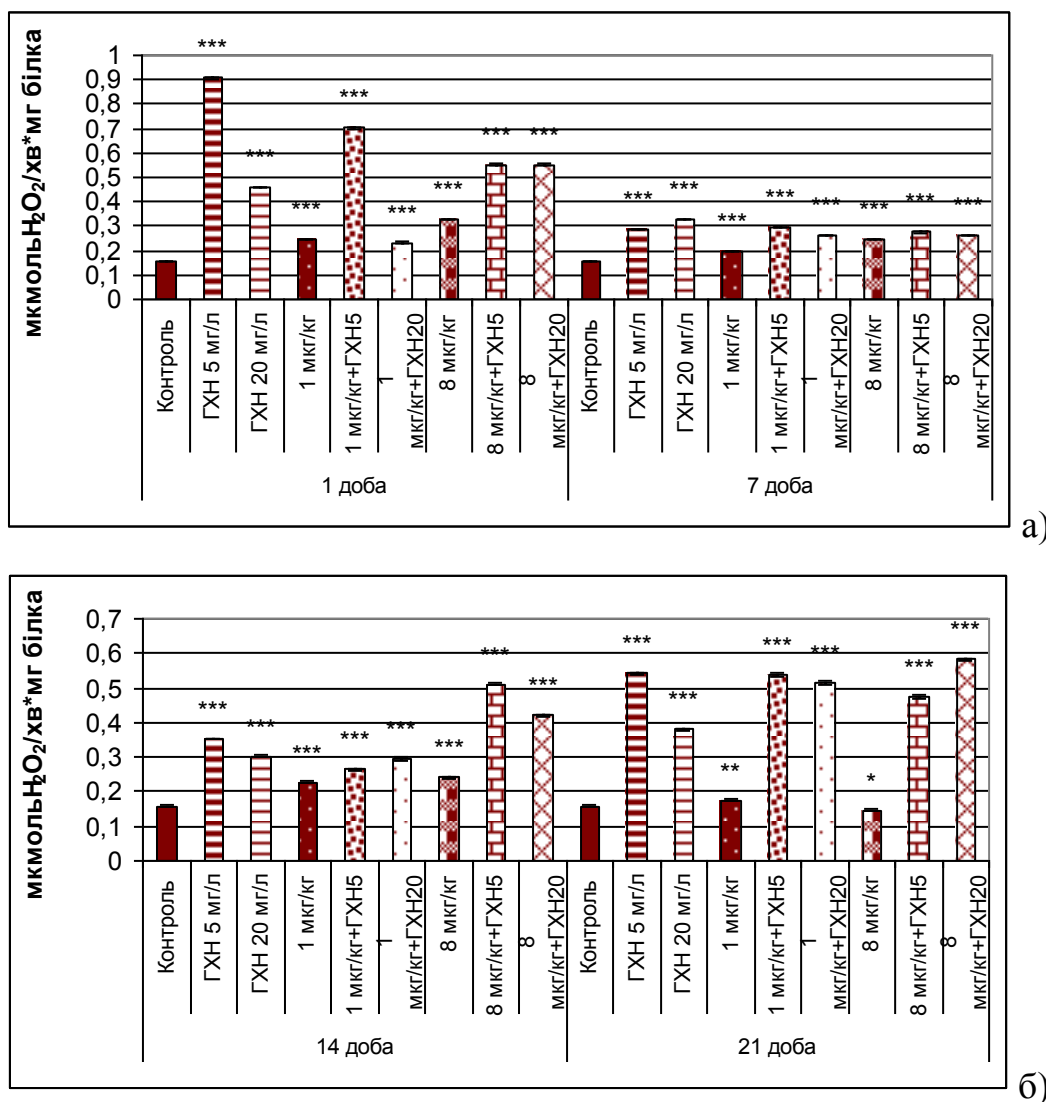


Рис. 3.3.3.2. Каталазн активність в серцевому м'язі на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліджу за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Дослідження впливу розчину ГХН на інтактних тварин показало зростання ферментативної активності у серці впродовж досліджуваного часу. Причому, у серцевому м'язі встановлено наростаючу динаміку активності СОД, за час вполювання щурам ГХН, концентрацією 20 мг/л, та значне зростання

активності цього ферменту під час впоювання ГХН, концентрацією 5 мг/л. Після реабілітаційного періоду активність СОД залишається вище контрольних значень на 475% – за умов дії ГХН нижчої концентрації, та на 112% – після впливу ГХН вищої дози (рис. 3.3.3.1. (а, б)). Результати свідчать про утворення, у серці, за даного впливу, великих кількостей супероксид-аніон радикалу.

Впоювання щурам ГХН, у дозах 5 та 20 мг/л, призводить до значного зростання активності КАТ, впродовж досліді з максимальними значеннями на 1-шу добу досліді (зростання на 482% та 195%) (рис. 3.3.3.2. (а, б)).

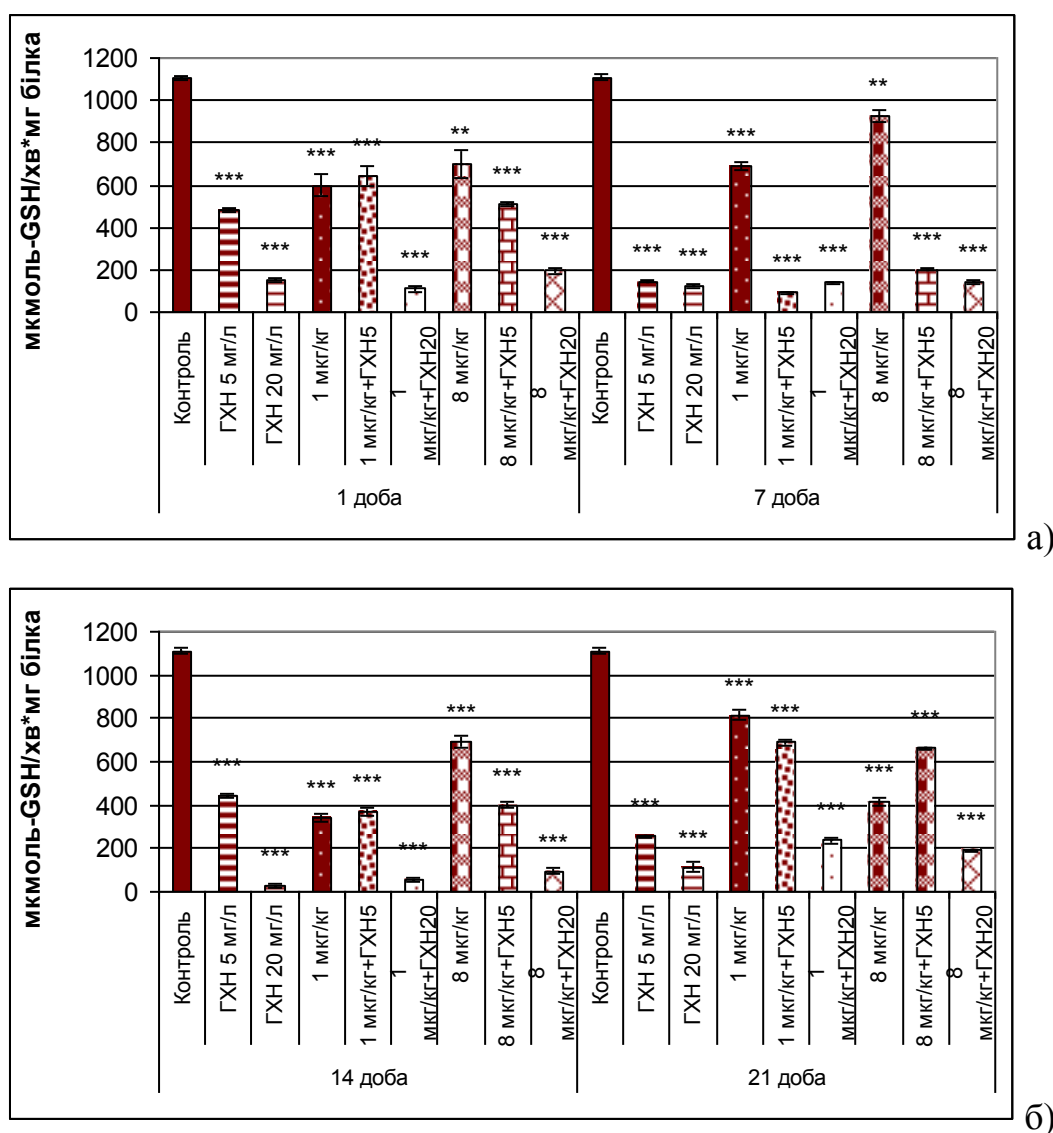


Рис. 3.3.3.3. Глутатіонпероксидазна активність в серцевому м'язі щура на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліді за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг),

гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

У відповідь на значне зростання активностей СОД та КАТ, за впливу ГХН обох досліджуваних концентрацій, відбувається протилежна реакція глутатіонпероксидази у серцевому м'язі. Так, впродовж 14-ти діб випоювання щурам ГХН, у дозах 5 та 20 мг/л, активність ГПО спадає відносно контролю (рис. 3.3.3.3. (а, б)). Потрібно відмітити значніше пригнічення роботи ГПО за дії ГХН, концентрацією 20 мг/л, порівняно з дією ГХН нижчої досліджуваної концентрації.

Отже, гістамін у серцевому м'язі щурів порушує роботу СОД, зумовлює зростання активності КАТ та пригнічує роботу ГПО. ГХН на фоні впливу, на організм щурів, гістаміну в тканинах серця, зумовлює зростання інтенсивності роботи СОД, КАТ та пригнічення ГПО (порівняно як з контрольною групою, так і з групою тварин, яким підшкірно вводили гістамін). ГХН, у концентрації 20 мг/л, на тлі дії гістаміну, веде до більш значного спадання активності ГПО. Дія ГХН на активність ферментів серцевого м'язу інтактних тварин чинить такий самий ефект, як і у групах, де одночасно вводили гістамін та ГХН.

3.3.4. Дія гістаміну та гіпохлориту натрію на супероксиддисмутазу, каталазу та глутатіонпероксидазу активність в печінці щурів

Аналіз «поведінки» ферментів АОС печінки щурів показав значне спадання активності СОД впродовж досліджу, за дії гістаміну, у концентрації 1 та 8 мкг/кг (рис. 3.3.4.1. (а, б)). Гістамін, концентрацією 8 мкг/кг, зумовлює більш інтенсивне спадання активності даного ензиму. Поступове зниження активності даного ензиму (13–92%) на протязі всього часу введення гістаміну, свідчить про значне утворення і накопичення супероксид-аніон радикалу, а, отже, і про порушення роботи фізіологічних систем захисту організму від надмірного пероксидного окиснення ліпідів.

Паралельне введення щурам гістаміну, обох досліджуваних концентрацій, та ГХН, концентрацією 5 мг/л, призводить до спадання активності СОД впродовж досліджуваного часу (рис. 3.3.4.1. (а, б)).

Одночасна дія гістаміну, у дозі 1 мкг/кг, та ГХН 20 мг/л, у печінці щура, призводить до значної активації СОД на 1-шу добу досліді (на 80%), з подальшим поверненням активності СОД до норми. Після припинення введення досліджуваних речовин активність ферменту недостовірно зростає на 25%, відносно контрольних значень (рис. 3.3.4.1. (а, б)).

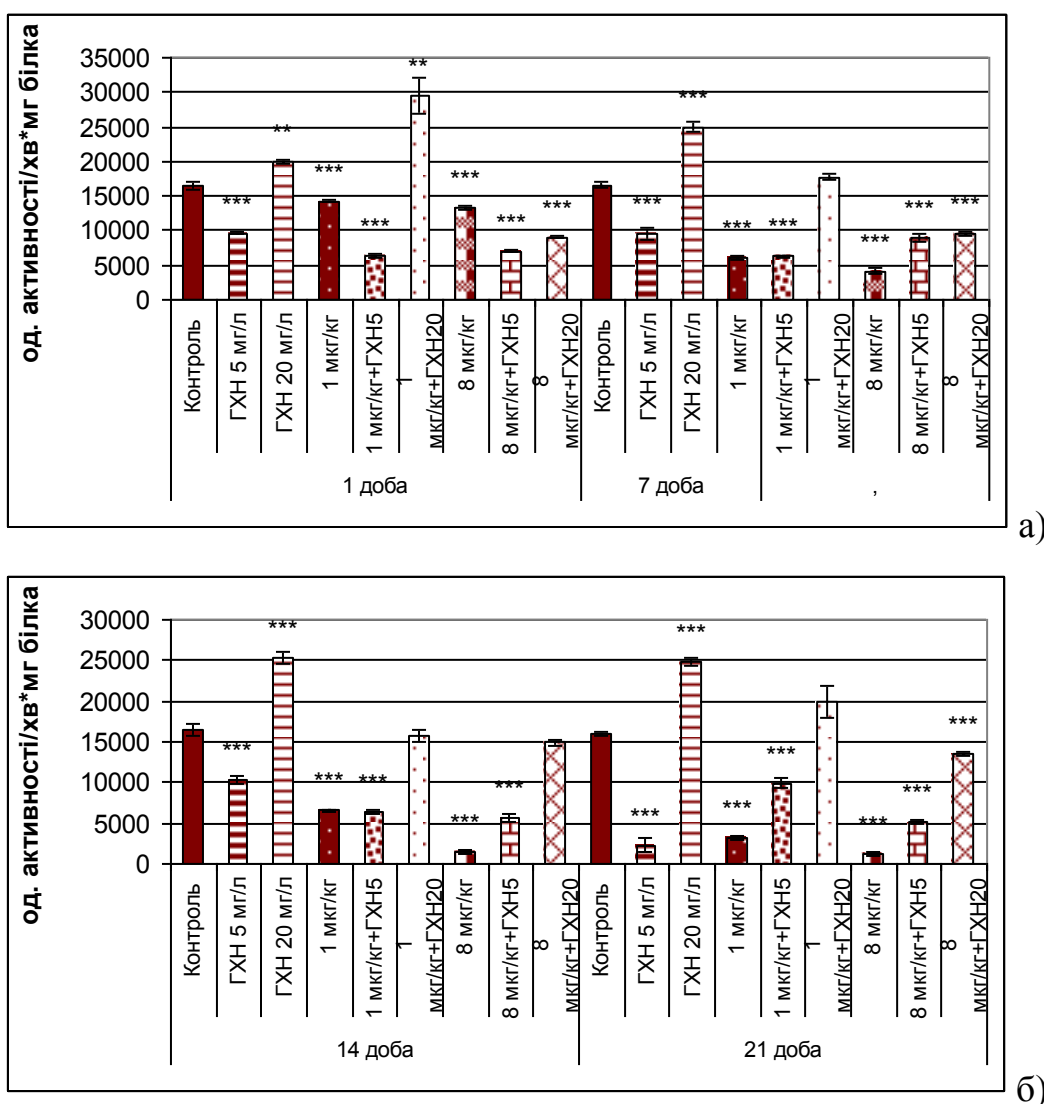


Рис. 3.3.4.1. Супероксиддисмутазна активність в печінці щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліді за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту

натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Потрібно зазначити, що дія розчинів ГХН та гістаміну, у вищих концентраціях, у печінці щурів викликає спадання активності СОД, впродовж експерименту, і навіть після реабілітаційного періоду (рис. 3.3.4.1. (а, б)). Інгібування супероксиддисмутази активності, ймовірно, є наслідком утворення надлишкової кількості пероксиду водню, виснаження СОД і зсуву прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік інтенсифікації процесів ліпопероксидації [57].

Випоювання щурам лише ГХН, нижчої концентрації, веде до інактивації СОД, впродовж досліджуваного часу, тоді як за умов випоювання ГХН, вищої концентрації, відмічено поступове зростання активності СОД (21–56%), від 1-ї до 21-ї доби, що свідчить про утворення великих кількостей O_2^- (рис. 3.3.4.1. (а, б)).

У разі підшкірного введення щурам гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, в печінці відбувається зростання активності КАТ, до 7-ї доби досліду, що свідчить про значне утворення пероксиду водню (рис. 3.3.4.2. (а)). Відомо, що в клітинах H_2O_2 може утворюватися при роботі як СОД, так і при дії різних оксидаз, робота яких, ймовірно, порушується. За дії гістаміну вищої дози, активність КАТ значно зростає на 7-му та 14-ту доби досліду, на 33 та 63%, відповідно. Слід відмітити, що після реабілітаційного періоду активність КАТ, за дії гістаміну обох досліджуваних доз, повертається до меж контролю (рис. 3.3.4.2. (а, б)).

Активність ГПО при дії гістаміну, в дозах 1 та 8 мкг/кг, поступово зростає з 7-ї по 21-шу добу досліду (рис. 3.3.4.3. (а, б)). Ймовірно, це свідчить про утворення великих кількостей гідропероксидів ліпідів, які й знешкоджує даний фермент. Цей фермент утилізує і H_2O_2 .

Дослідження активності КАТ, у групах тварин, яким вводили гістамін та ГХН нижчої концентрації, встановлено першопочаткове зростання активності

ферменту на 67 та 87% з наступним зниженням показника, відносно 1-ї доби. Проте, після реабілітаційного періоду значення не досягають меж контролю (рис. 3.3.4.2. (а, б)).

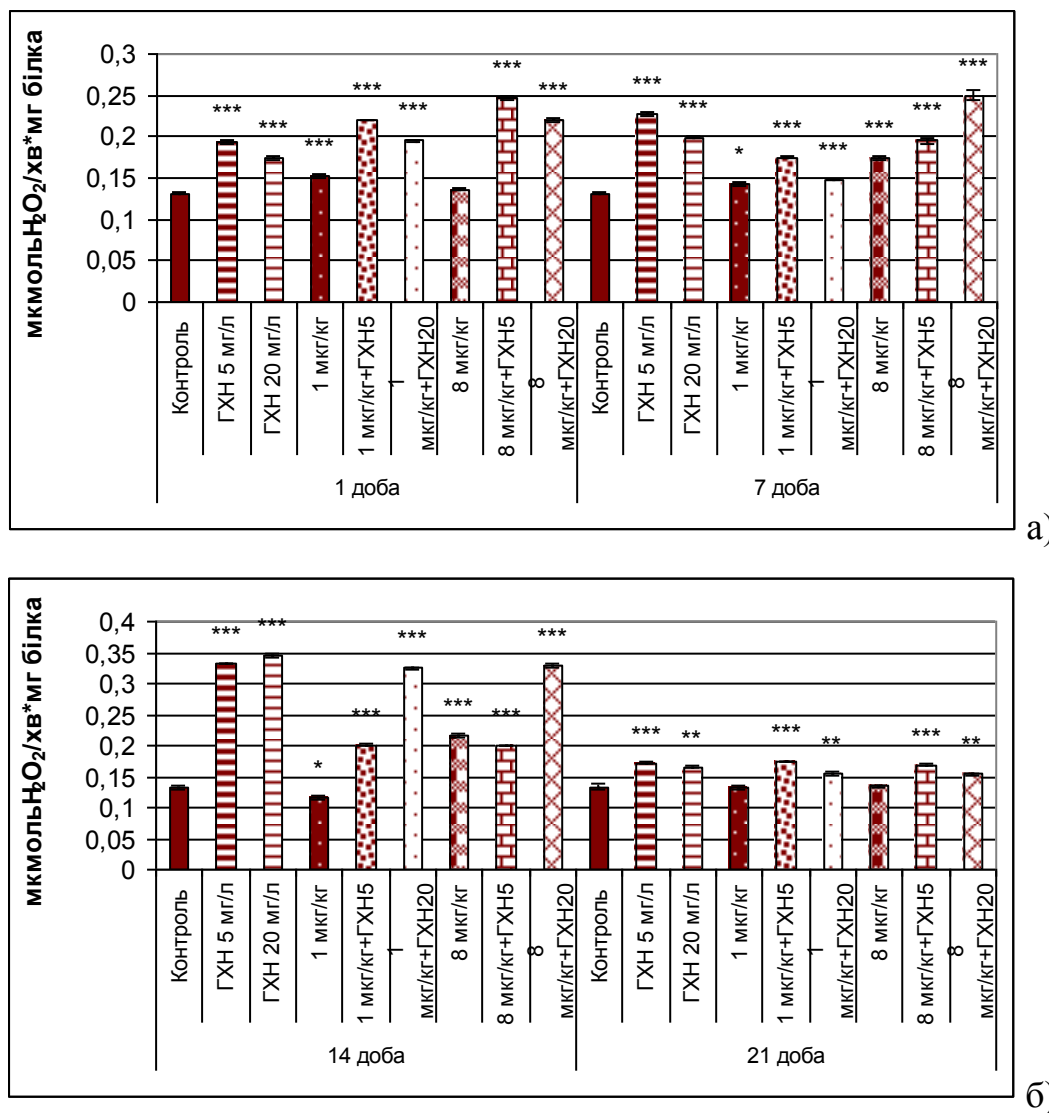


Рис. 3.3.4.2. Каталазна активність в печінці щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Однакову динаміку активності КАТ відмічено у групах, де паралельно вводили гістамін, обох доз, та ГХН, вищої концентрації. Так встановлено інтенсифікацію роботи ферменту, в печінці щурів, впродовж дослідження з

максимальним зростанням ензиматичної активності КАТ на 14-ту добу (рис. 3.3.4.2. (а, б)).

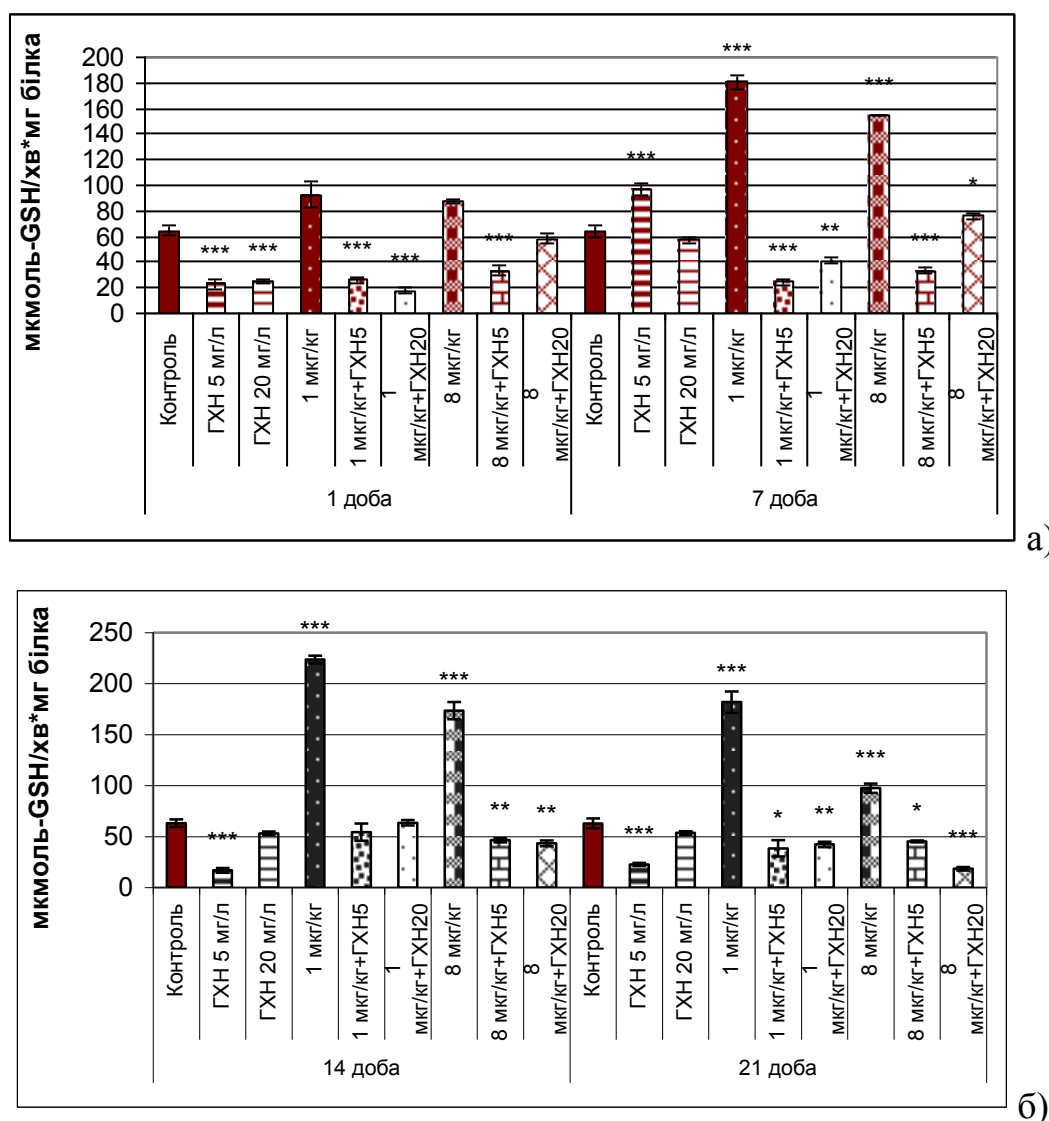


Рис. 3.3.4.3. Глутатіонпероксидазна активність в печінці щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

На фоні зростання активності КАТ, за паралельного впливу гістаміну та ГХН, виявлено переважające спадання активності ГПО, впродовж експерименту (рис. 3.3.4.3. (а, б)). Так, одночасна дія гістаміну обох концентрацій та ГХН, концентрацією 5 мг/л, а також одночасний вплив

гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН, концентрацією 20 мг/л, зумовлює спадання активності ГПО на 1-шу, 7-му та 21-шу доби дослідю. В групі тварин, яким вводили гістамін, у концентрації 8 мкг/кг, та випоювали ГХН, концентрацією 20 мг/л, активність ГПО, в печінці, зростає на 7-му добу дослідю з наступним спаданням до 21-ї доби.

Введення в організм щурів ГХН, обох досліджуваних концентрацій, веде до зростання активності КАТ, впродовж 14-ти діб. На 21-шу добу дослідю активність ферменту знижується, відносно 14-ї доби, проте не повертається до меж контролю (рис. 3.3.4.2. (а, б)). Дослідження активності ГПО, у даних дослідних групах, показало спадання ензиматичної активності впродовж експерименту, окрім 7-ї доби, де зафіксовано зростання показника на 52%, у разі випоювання ГХН, у дозі 5 мг/л. Потрібно відмітити, що в печінці щурів, яким вводили ГХН, концентрацією 20 мг/л, активність ГПО спадає лише на 1-шу добу дослідю (рис. 3.3.4.3. (а, б)).

Отже, у печінці щурів гістамін спричиняє спадання активності СОД. Гістамін, у концентрації 8 мкг/кг, значно пригнічує роботу цього ферменту. Активність КАТ та ГПО переважно зростають в печінці впродовж дослідю, за впливу гістаміну. Одночасне введення в організм тварин ГХН та гістаміну зумовлює порушення роботи СОД, зростання активності КАТ та спадання активності ГПО, відносно груп щурів, яким підшкірно вводили гістамін. Випоювання інтактним тваринам ГХН, у концентрації 5 мг/л, веде до спадання активності СОД та ГПО, зростання активності КАТ, тоді як ГХН, у концентрації 20 мг/л, призводить до зростання активності СОД та КАТ.

3.3.5. Супероксиддисмутазна, каталазна та глутатіонпероксидазна активність в нирках щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

У разі підшкірного введення гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, активність СОД у нирках щура залишається в межах контролю, на 1-шу та 7-му доби, проте, подальше введення біогенного аміну веде до зростання активності даного

ензиму на 14-ту добу (на 36%), активність якого залишається на такому ж рівні і після реабілітаційного періоду (рис. 3.3.5.1. (а, б)).

Аналіз активностей КАТ та ГПО, в групі тварин, яким вводили гістамін, концентрацією 1 мкг/кг, засвідчив зниження показників впродовж всього досліджу (рис. 3.3.5.2. (а, б), 3.3.5.3. (а, б)).

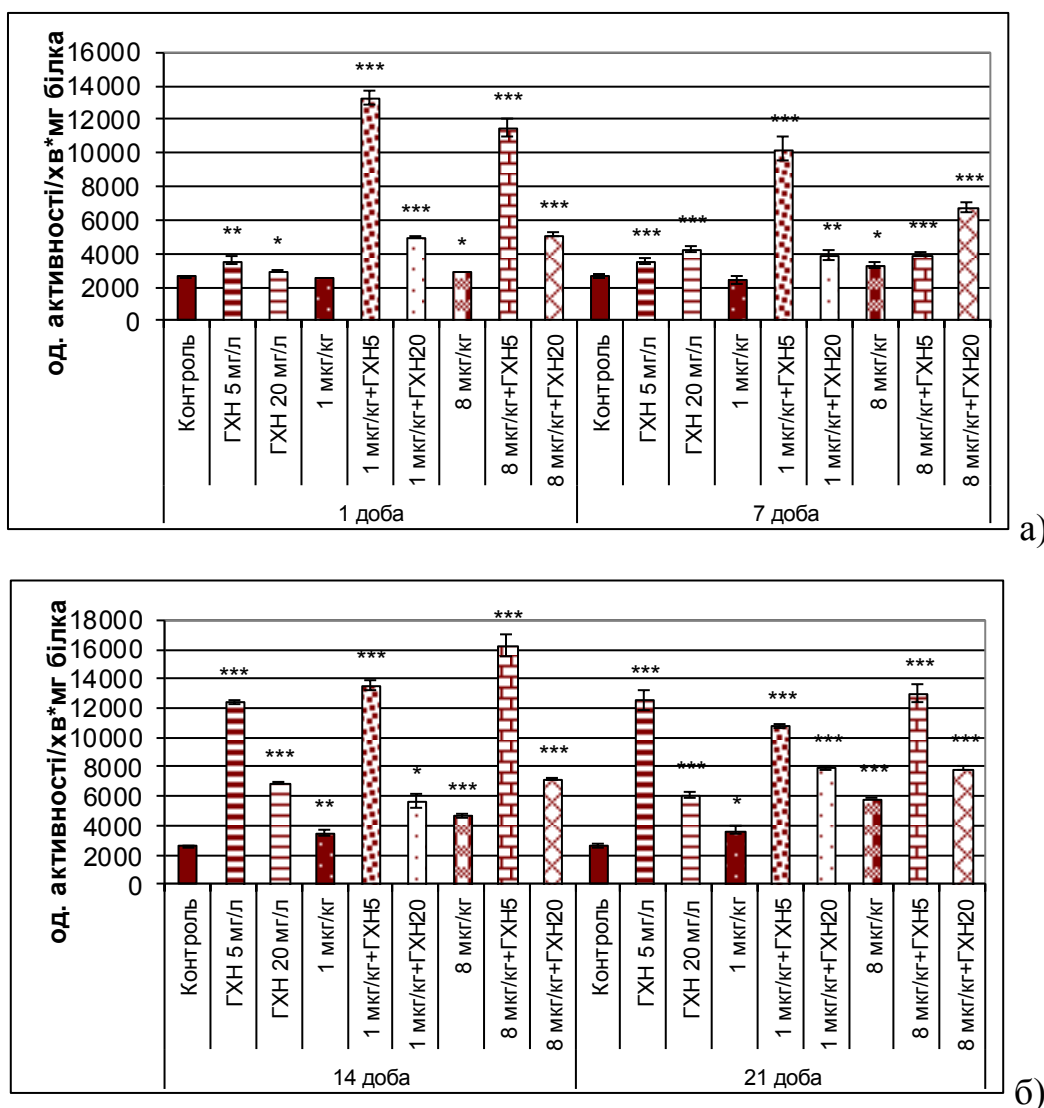


Рис. 3.3.5.1. Супероксиддисмутазна активність в нирках щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліджу за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

За підшкірного введення щурам гістаміну, дозою 8 мкг/кг, у нирках щурів встановлено зростання активності СОД (від 13 до 82%). Причому, активність СОД залишається вищою від контрольного рівня, навіть після припинення введення гістаміну (зростання на 125%) (рис. 3.3.5.1. (а, б)).

Отже, гістамін, у дозі 8 мкг/кг, у нирках щура, призводить до значного утворення супероксид-аніон радикалу, впродовж всього часу його дії, а також навіть після реабілітаційного періоду (21-ша доба).

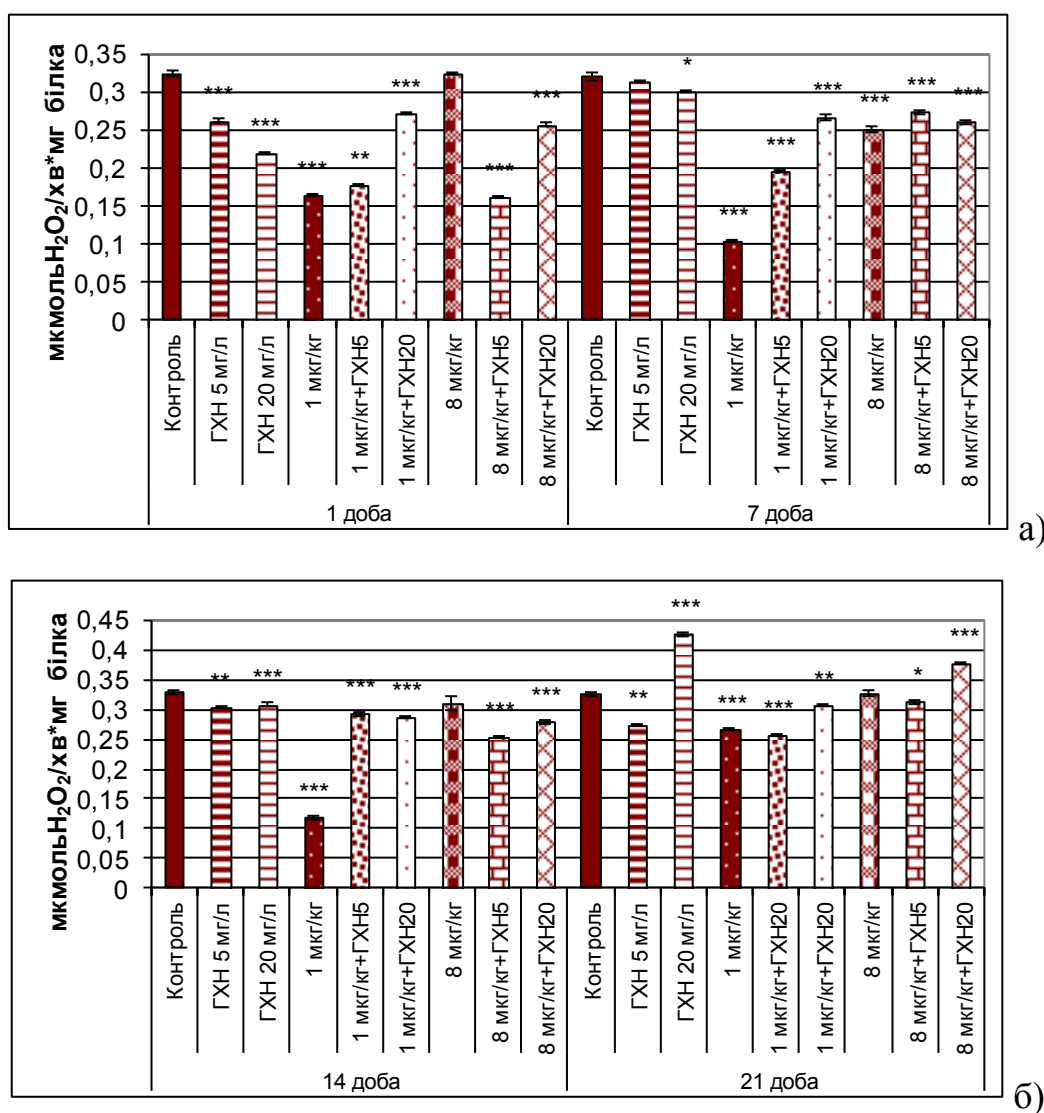


Рис. 3.3.5.2. Каталазна активність в нирках щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби дослідження за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

На фоні зростання активності СОД у групі тварин, яким вводили гістамін, у дозі 8 мкг/кг, нами зафіксовано зниження активності ГПО, впродовж всього часу введення сполуки (1-ша, 7-ма та 14-та доби) та зниження активності КАТ лише на 7-му добу досліді (рис. 3.3.5.1. (а, б), 3.3.5.2. (а), 3.3.5.3. (а, б)).

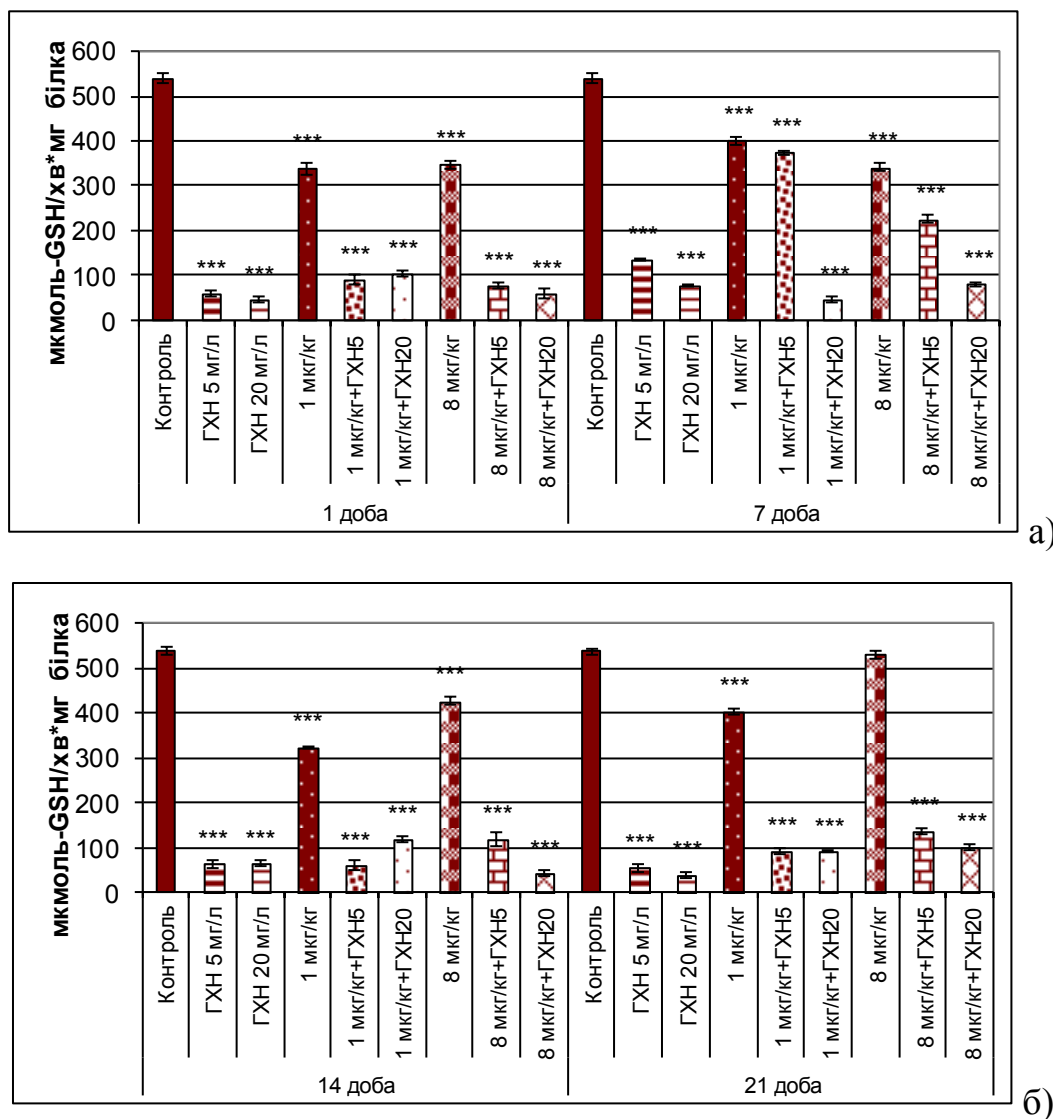


Рис. 3.3.5.3. Глутатіонпероксидазна активність в нирках щурів на 1, 7 (а), 14 та 21 (реабілітація) (б) доби досліді за дії гістаміну (концентрації: 1 мкг/кг, 8 мкг/кг), гіпохлориту натрію (концентрації: 5 мг/л, 20 мг/л) та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію (* – $p \geq 0,95$; ** – $p \geq 0,99$; *** – $p \geq 0,999$).

Потрібно відмітити, що після реабілітаційного періоду, активність КАТ і ГПО повертається до меж контролю (рис. 3.3.5.2. (б), 3.3.5.3. (б)). З цього

впливає, що дія гістаміну вищої дози зумовлює зростання вільнорадикальних процесів, де утворюються великі кількості $O_2^{\cdot-}$ на який і реагує СОД, протягом всього досліджу.

Дослідження активності СОД, у групі тварин, за одночасного впливу гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, та ГХН, у концентрації 5 мг/л, та у групі, яким вводили гістамін (8 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л), показало першопочаткове зростання показника на 410% та 342% з наступним деяким зниженням на 7-му добу та максимальними значеннями на 14-ту добу (зростання на 426% та 530%, відносно контролю) (рис. 3.3.5.1. (а, б)). В нирках, у відповідь на значну активацію СОД, каталазна та глутатіонпероксидазна активності спадають, впродовж експерименту (рис. 3.3.5.2. (а, б), 3.3.5.3. (а, б)).

Паралельне введення щурам гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, та ГХН, у вищій концентрації, веде до зростання активності СОД, впродовж всього досліджу, відносно групи тварин, яким вводили лише розчин гістаміну. Проте, варто зазначити, що значення активності СОД є нижчими порівняно з групою, де одночасно вводили гістамін (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) (рис. 3.3.5.1. (а, б)). Схожу динаміку також відмічено у даній піддослідній групі при дослідженні активності КАТ (рис. 3.3.5.2. (а, б)).

Дослідження активності СОД, у групах тварин, яким підшкірно вводили гістамін, в дозі 8 мкг/кг, та ГХН, обох досліджуваних концентрацій, показали зростання її активності впродовж досліджуваного часу, з максимальним піком на 14-ту добу (зростання на 530% та 178%) (рис. 3.3.5.1. (а, б)).

Аналіз ферментів, що відповідають за знешкодження H_2O_2 та гідропероксидів, у нирках щура, за одночасної дії ГХН та гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, зафіксував зниження активності КАТ, на 1-шу, 7-му та 14-ту доби досліджу. Після реабілітаційного періоду, в групі тварин, яким паралельно впоювали розчин ГХН (5 мг/л) та вводили гістамін, концентрацією 8 мкг/кг, активність КАТ значно зростає, відносно 14-ї доби, проте, не повертається до меж контролю. Проте, в групі, де вводили гістамін, даної концентрації та ГХН (20 мг/л), активність даного ензиму зростає на 16%,

відносно контролю (рис. 3.3.5.2. (а, б)). При вивченні ГПО встановлено значне спадання активності даного ферменту, порівняно з групою тварин, де вводився гістамін у дозі 8 мкг/кг (рис. 3.3.5.3. (а, б)).

За час випоювання щурам ГХН у концентрації 5 мг/л у нирках відбувається поступове зростання супероксиддисмутазної активності з 1-ї до 21-ї доби відносно контролю. Дія ГХН, вищої концентрації, веде до зростання активності СОД. Так на 14-ту добу відбувається зростання показника на 167%. Після припинення введення ГХН, у дозах 5 та 20 мг/л, показник активності СОД зростає на 381% та 133%, відповідно (рис. 3.3.5.1. (а, б)).

Дослідження активності КАТ у групі, де тваринам випоювали ГХН, у дозі 5 мг/л, показало зниження показника на 1-шу, 14-ту та 21-шу доби досліджу, тоді як у групі щурів, яким випоювали ГХН, у концентрації 20 мг/л, активність КАТ спадає з 1-ї по 14-ту доби досліджу, а після реабілітаційного періоду активність ензиму зростає (рис. 3.3.5.2. (а, б)). Вплив ГХН, у концентраціях 5 та 20 мг/л, призводить до зниження глутатіонпероксидазної активності, впродовж досліджуваного проміжку часу, з максимальним спаданням показника на 90 та 93%, після реабілітаційного періоду (рис. 3.3.5.3. (а, б)).

Даними результатами показано, що ГХН спричинює виражену негативну дію на нирки. Відомо, що у нормі іони Na^+ потрібні для реабсорбції гідрокарбонатів каналцями нирки. Проте, якщо в систему поступає надмірна кількість іонів Na^+ (з ГХН), то це, ймовірно, порушує процеси реабсорбції, що відображається на активності ферментів АОС.

Отже, у нирках гістамін, у концентрації 1 мкг/кг, зумовлює зростання активності СОД після 14-ї доби досліджу та до спадання активності КАТ і ГПО, впродовж усього досліджу. Дія гістаміну вищої концентрації (8 мкг/кг), призводить до зростання активності СОД, протягом досліджу та, до спадання активності ГПО з 1-ї до 14-ї доби досліджу. ГХН, на фоні дії гістаміну, спричиняє зростання активності СОД, як порівняно з контролем, так і порівняно з групами щурів, яким підшкірно вводили гістамін. Одночасне введення щурам ГХН і

гістаміну викликає пригнічення роботи КАТ і ГПО. У нирках щурів вipoювання ГХН зумовлює зростання активності СОД та спадання КАТ і ГПО.

3.4. Морфологічний аналіз тканин окремих органів щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

3.4.1. Структурні зміни в легенях щурів за впливу гістаміну та гіпохлориту натрію

На контрольних гістозрізах легень добре помітні альвеоли (у профільному розрізі та поперечному розрізі), альвеолярний хід. Цитоплазма клітин оптично прозора, на фоні якої добре видні ядра (рис. А.1). При фарбуванні зрізів легень щура за методом Браше, цитоплазма фарбується в блідо рожевий колір, що відображає незначні біосинтетичні процеси цього органу (рис. А.2).

На першу добу дії гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг та 8 мкг/кг, у легенях щурів відбувається звуження просвіту альвеол (рис. А.3). При подальшому введенні в організм гістаміну обох досліджуваних концентрацій на 7-му добу, поряд із зазначеними змінами, відбувається спазм бронхіол, руйнування міжальвеолярних стінок, периваскулярний набряк навколо гілки легеневої артерії у респіраторних відділах легень (рис. А.4). При фарбуванні гістозрізів за методом Браше встановлено застій крові у капілярах легень, клітини яких фарбуються в інтенсивно зелений колір (рис. А.5). Дані зміни характерні для 14-ї та 21-ї доби дослідження (рис. А.6, А.7).

На 1-шу добу дослідження нами встановлено розширення просвіту альвеол у разі введення в організм щурів гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) (рис. А.8). Ядра великої кількості клітин респіраторного відділу легень є дещо оптично непрозорими, що свідчить про порушення функціональних властивостей клітин (рис. А.9) До 14-ї доби одночасної дії досліджуваних чинників, у легенях щура зафіксований спазм альвеолярних бронхіол, потовщення стінок гілок легеневої артерії із застоєм крові (рис. А.10). Навколо легених артерій виявлено

периваскулярний набряк. Клітини легень щура в цей час погано сприймають барвник, на фоні цитоплазми не чітко видні ядра. Стінки між альвеолами подекуди втрачаються. Самі альвеоли є роздутими (див. рис. А.10). За таких умов відомо, що тиск у плевральній порожнині зростає, бронхіоли стискаються ззовні легеневою тканиною. Бронхіоли можуть повністю спастися і, в такому випадку, видих унеможливиться. Повітря замикається в альвеолах, які залишаються роздутими [5].

Після припинення введення в організм тварин гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) клітини легень все ж залишаються оптично непрозорими, хоча в деяких клітинах добре стають видні ядра з ядрцем (рис. А.11). Це свідчить про часткове відновлення функціональних параметрів тканин легень.

Випоювання щурам ГХН (5 мг/л), на фоні дії гістаміну вищої досліджуваної концентрації (8 мкг/кг), зумовлює інтенсивне сприйняття барвників клітинами легень щура на 1-шу та 7-му доби досліду (рис. А.12). Проте вже на 14-ту добу досліду відбувається значне розширення просвіту альвеол, руйнування міжальвеолярних стінок (рис. А.13). Порівняно з одночасною дією гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН (5 мг/л), взаємний вплив гістаміну вищої досліджуваної концентрації (8 мкг/кг), та ГХН зумовлює менш виражене спазмування бронхіол респіраторного відділу легень щура (рис. А.14). Потрібно зазначити, що на цю добу досліду зафіксовано периваскулярний набряк навколо гілки легеневої артерії, паравазальне розростання сполучної тканини (рис. А.15). Такі зміни залишаються характерними і на 21-шу добу досліду.

ГХН, концентрацією 5 мг/л, зумовлює слабе сприйняття клітинами барвників, звуження альвеол вже на 1-шу добу досліду (рис. А.16). Проте вже на 7-му добу дії ГХН клітини легень стають функціонально активними. Так їхні ядра стають оптично соковитими, місять по два ядрця (рис. А.17). Такі особливості будови гістопрепаратів легень характерні і на 14-ту, і на 21-шу добу.

Негативний вплив на тканини легень спричинює одночасне введення гістаміну обох концентрацій (1 мкг/кг, 8 мкг/кг), та ГХН, концентрацією 20 мг/л. У легенях цієї групи тварин, вже на першу добу дослідів, відмічається розширення альвеол, значний спазм бронхіол, просвіт яких повністю перекритий, периваскулярний набряк, потовщення стінок гілок легеневої артерії. Клітини перефарбовані, на фоні цитоплазми погано проглядаються ядра, що свідчить про деструктивні зміни в тканинах легень. Ці зміни зафіксовані на 7-му, 14-ту та 21-шу доби дослідів (рис. А.18, А.19, А.20).

У разі випоювання щурам ГХН, концентрацією 20 мг/л, вже на першу добу дослідів альвеоли легень значно розширюються. До цих змін на 7-му добу дослідів приєднується розширення стінок легеневих артерій та розростання сполучної тканини біля артерії, застій крові у судинах (рис. А.21, А.22, А.23). Після реабілітаційного періоду альвеоли дещо спадають, проте спазмованість бронхіол ще наявна (рис. А.24).

3.4.2. Структурні зміни в серцевому м'язі щура за впливу гістаміну та гіпохлориту натрію

Серцевий м'яз складається з посмугованих волокон (рис. А.25) [90]. Кожне м'язове волокно (кардіоміоцит) вкрите мембраною – сарколемою, під якою в саркоплазмі знаходиться велика кількість тонких поперечно посмугованих ниток – міофібрил, поміж якими розташовані клітинні органоїди: ядро, саркоплазматичний ретикулум і мітохондрії. Саркоплазма кардіоміоцитів рівномірно фарбується, ядра правильної (овальної) форми. При фарбуванні серцевого м'язу за методом Браше, у контрольних зразках відбуваються інтенсивні біосинтетичні процеси (рис. А.26).

За дії на організм щура гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, впродовж дослідів, відбувається розширення просвіту між функціональними волокнами міокарда, застій крові в коронарних артеріях (рис. А.27, А.28). Ці зміни на гістозрізах серця щура наявні і після реабілітаційного періоду. При фарбуванні

тканин за методом Браше виявлено слабе сприйняття клітинами барвника, що свідчить про пониження біосинтетичної активності кардіоміоцитів серця (рис. А.29).

При вивченні дії гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, на серцевий м'яз щура нами встановлено значне зафарбовування гістозрізів, та незначне набрякання клітин сполучної тканини (рис. А.30). Проте, функціональна активність кардіоміоцитів є на високому рівні (рис. А.31).

Отже, гістамін, концентрацією 1 мкг/кг, в організмі щура, зумовлює більш виражений негативний вплив на міокард порівняно з гістаміном, концентрацією 8 мкг/кг.

При одночасному введенні в організм щурів гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) впродовж досліджу, нами встановлено наявність клітин крові між кардіоміоцитами, що свідчить про підвищену проникність судин (рис. А.32). Саркоплазма неоднорідно зафарбована, містить зернистість, що свідчить про розвиток дистрофії. Хоча нами не встановлено значних змін у будові кардіоміоцитів, проте біосинтез у них послаблений (рис. А.33).

У серці щурів, яким вполювали ГХН, концентрацією 5 мг/л, та підшкірно вводили гістамін, концентрацією 8 мкг/кг, на 1-шу добу на гістозрізах виявлено набрякання клітин сполучної тканини, між кардіоміоцитами та зернистість саркоплазми (дистрофічні зміни) клітин серця (рис. А.34, А.38). В цей час та до кінця досліджу процеси біосинтезу в кардіоміоцитах понижені (див. рис. А.38). На 7-му добу досліджу відбувається вакуолізація саркоплазми кардіоміоцитів. Ядра втрачають свою овальну форму. Кардіоміоцити щільно не прилягають один до одного (рис. А.37). Через два тижні дії досліджуваних чинників у серцевому м'язі відбувається периваскулярний набряк, набубнявіння клітин капілярів (рис. А.35). Важливо зазначити, що після припинення введення в організм щурів гістаміну (8 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) наявне порушення структури міокарду. Так у кардіоміоцитах ядра веретеноподібної форми (рис. А.36). У саркоплазмі деяких клітин наявна велика кількість зерен, що свідчить про дистрофічні зміни (див. рис. А.36). Між кардіоміоцитами зберігається

набряк клітин сполучної тканини, добре виражені прошарки пухкої сполучної тканини. Міофібрили розбухлі, проглядається послаблення й зональна втрата поперечної посмугованості деяких кардіоміоцитів (див. рис. А.36).

При дослідженні дії ГХН (5мг/л) на міокард щура нами встановлено, що на 1-шу добу досліду між кардіоміоцитами знаходяться досить великі щілини (рис. А.39). Ядра в таких клітинах переважно зсунені на периферію, оптично не прозорі. Не проглядаються ядерця. Просвіт дрібних судин розширений. Ці зміни структури серцевого м'язу свідчать про наявність функціональних порушень в органі. Такі структурні зміни міокарду характерні і на 7-му добу дії ГХН, концентрацією 5 мг/л. До 7-ї доби досліду при фарбуванні гістозрізів серця за методом Браше ядра кардіоміоцитів не мають округлої форми. Каріоплазма великої кількості клітин рівномірно зафарбована, тяжко диференціювати еухроматин та гетерохроматин, що свідчить про функціональні порушення ядер (рис. А.42).

Після чотирнадцяти діб дії ГХН (5 мг/л) функціональні волокна міокарду втрачають паралельне розташування, проте добре помітна поперечна посмугованість. Волокна міокарду перефарбовані, між ними відбувається розпушення сполучної тканини. Ядра пікноморфні (рис. А.40). Після припинення вживання щурам ГХН, на 21-шу добу досліду, в серці м'язові волокна відновлюють паралельне розташування, проте навколо ядер деяких кардіоміоцитів з'являються вакуолі, що свідчить про розвиток дистрофічних процесів в цьому органі (рис. А.41). Цитоплазма висвітлена, порівняно з 14-ю добою досліду, на фоні якої добре помітні ядра. При фарбуванні гістопрепаратів за методом Браше добре помітні межі клітин. На фоні рожевої цитоплазми чітко проглядаються ядра з гетеро- та еухроматином. Проте ще є кардіоміоцити неправильної форми та вакуолізація цитоплазми (рис. А.43).

Одночасна дія гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН вищої досліджуваної концентрації (20 мг/л) на 1-шу добу досліду в серці щура зумовлює звивистість волокон м'язової тканини (рис. А.44). Функціональна активність кардіоміоцитів

дещо понижена про що свідчить неоднорідне зафарбовування їхньої цитоплазми (рис. А.45).

До 14-тої доби впливу гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН (20 мг/л), у серці щура відбувається набрякання сполучної тканини, про що свідчать широкі проміжки між волокнами міокарда (рис. А.46). На цю добу досліду звивистість волокон зберігається, проте починають проглядатися поперечна посмугованість.

Потрібно зазначити, що через 7 діб, після припинення введення в організм досліджуваних чинників, в серці структурні зміни посилилися. Так, добре помітно на гістозрізах значну розпушеність пухкої сполучної тканини, набрякання деяких волокон міокарду. Кардіоміоцити погано сприймають барвник. На фоні цитоплазми погано проглядаються ядра (рис. А.47). Всі ці зміни свідчать про порушення водно-сольового обміну в клітинах серця. На тлі таких змін біосинтез у цих клітинах понижений (рис. А.48).

При одночасному введенні в організм щурів гістаміну в концентрації 8 мкг/кг та ГХН, концентрацією 20 мг/л, на 1-шу добу досліду, в серці щура не виявлено відхилень від контролю. Проте вже до 14-тої доби дії досліджуваних чинників, м'язові волокна інтенсивно сприймають фарбу, на фоні цитоплазми погано проглядаються ядра, відбувається набрякання сполучної тканини, що відображається у появі просторів між волокнами міокарду (рис. А.49). М'язові волокна формують звивисту структуру. Незначна кількість кардіоміоцитів залишаються високофункціонально активними (рис. А.50). Дані зміни будови міокарду свідчать про порушення функціональних процесів у цьому органі. На 21-шу добу досліду реабілітаційного періоду відбувається відновлення структурних параметрів серцевого м'язу. Так частково м'язові волокна стають паралельними. Цитоплазма кардіоміоцитів стає оптично прозорою, на фоні якої добре помітні ядра. Гілки коронарних артерій мають звиклий діаметр, проте в їхньому просторі є застій крові (рис. А.51).

За вивчення дії ГХН, концентрацією 20 мг/л, на серцевий м'яз щура, нами відмічено набрякання сполучної тканини, нещільне прилягання кардіоміоцитів одні до одних, розташування ядер переважно по периферії вже на 1-шу добу дії

досліджуваного чинника (рис. А.52). При фарбуванні гістозрізів серця цитоплазма незначної кількості кардіоміоцитів інтенсивно зафарбовується, що свідчить про пониження функціональної активності клітин цього органу (рис. А.53). У кардіоміоцитів ядра в більшій мірі деформовані (переважно веретеноподібні). Такі зміни міокарду характерні і на 7-му добу досліду (див. рис. А.53).

При чотирнадцятиденному впоюванні щурам ГХН, концентрацією 20 мг/л, на гістозрізах серцевого м'язу, поряд із нещільним примиканням кардіоміоцитів одні до одних відбувається периваскулярний набряк, спазм коронарних артерій, вакуолізація м'язових клітин. Дані зміни свідчать про те, що ГХН у цій концентрації зумовлює порушення водно-сольового обміну в серцевому м'язі щурів (рис. А.54). М'язові волокна втрачають паралельне розташування, стінки капілярів набубнявілі (рис. А.55). Після реабілітаційного періоду залишається нещільне розташування кардіоміоцитів, деформування ядер. Проте деякі клітини стають функціонально активними (рис. А.56).

3.4.3. Структурні зміни печінки щурів за впливу гістаміну та гіпохлориту натрію

За гістологічного дослідження печінки, при малому збільшенні видно, що у контрольних зразках клітини паренхіми, гепатоцити, розташовуються неправильними рядками, які галузяться і, направляючись від периферії частки, сходяться до її центральної вени. Між цими неправильними рядами гепатоцитів розташовуються світлі щілиноподібні простори, що являють собою синусоїди (кровоносні капіляри) печінки (рис. А.57).

При великому збільшенні видно, що в контролі клітинна мембрана майже кожного гепатоцита хоча би де небудь, але все ж контактує з синусоїдами. Відомо, що кожний гепатоцит виділяє свій екзокриний секрет в каналець, що має назву жовчного капіляра. Він представляє собою щілину між мембранами клітин двох чи декількох сусідніх гепатоцитів. Жовчні капіляри здатні

утворювати неперервну систему, якщо тільки є неперервний ряд клітин довжиною не менш двох гепатоцитів. Гепатоцити завжди об'єднані в структури, які мають назву трабекули (рис. А.57).

При великому збільшенні видно, що в нормі клітини великого розміру з чіткими межами, цитоплазма рівномірно сприймає фарбу, що свідчить про перебіг нормальних функціональних процесів в клітині. Ядра добре зафарбовані, видніються на фоні цитоплазми. В ядрі помітні ядерця. При фарбуванні за методом Браше, цитоплазма і ядра інтенсивно забарвлені, що свідчить про високу функціональну активність клітин (рис. А.58).

При вивченні структурних параметрів печінки за дії гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, нами встановлено, що на 7 добу, на зрізах чітко видні печінкові часточки. Добре помітні синусоїди, що свідчить про відсутність набрякань клітин печінки. При малому збільшенні мікроскопа погано проглядаються ядра. Клітини без чітких меж. В місцях, де сходяться верхівки трьох часток, сполучна тканина знаходиться в великій кількості і в ній помітні на розрізі гілки ворітної вени, печінкової артерії, жовчного протоку. Це скупчення гілок чотирьох трубчастих систем разом із сполучною тканиною, в котрій всі вони знаходяться, утворює так звану ворітну зону чи ворітний тракт. Саме такі ворітні зони (портальні зони) є орієнтирами печінкових часток. Центральна вена, розташована в центрі печінкової часточки (якій відповідає вісь багатогранної частки), по якій кров витікає по чатстці. З рис. А.59. видно, що у портальних трактах та центральних венах відбувається застій крові, повнокрів'я судин.

При значнішому збільшенні в гепатоцитах простежується вакуолізація цитоплазми, що свідчить про накопичення продуктів розпаду в клітинах. Вакуолізація цитоплазми відбувається при дистрофічних процесах клітини. Ядра містять ядерця, подекуди з двома, що свідчить про їхню функціональну активність. Наявне повнокрів'я судин (рис. А.60).

При дії гістаміну в концентрації 1 мкг/кг, на протязі реабілітаційного періоду, відбувається звуження просвіту синусоїдів. Клітини інтенсивно

сприймають фарбу, що свідчить про порушення функціональних процесів. При значнішому збільшенні мікроскопа чітко видні клітини з добре помітними профарбованими плазматичними мембранами. Цитоплазма рівномірно зафарбована, ядра великі округлої форми клітини, ядра яких не містять ядерця. Відомо, що ядерця втрачаються клітиною при зниженні клітиною функціональної активності. (рис. А.61).

Фарбуючи тканини печінки за методом Браше, встановлено у ній деяке спадання біосинтетичних процесів протягом досліду, про що свідчить менш інтенсивне зафарбовування гепатоцитів барвником (рис. А.62).

При вивченні структурних особливостей печінки за дії гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг на 7 добу досліду, нами зафіксовано чіткі межі синусоїдів, розподілення клітин в трабекули. Проте клітини містять ядра, які є інтенсивно зафарбовані, що свідчить про різку базофілію, пікноз (рис. А.63). У деяких частинах препарату ядра гепатоцитів не мають чіткої округлої форми. В більшості випадків мають кутчасту форму, що свідчить про їх атрофію. На окремих ділянках препарату ядра клітин неправильної форми, де-не-де без ядерця. Цитоплазма нерівномірно зафарбована (рис. А.64). В цей час фарбування за Браше підтверджує негативні зміни ядер гепатоцитів, які погано сприймають барвник.

За дії гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг на 21 добу, трабекули втрачають чіткі межі, ядра стають веретеноподібної форми, що свідчить про їхню атрофію. Ядра пікнотичні (рис. А.65, А.66).

При вивченні структури печінки за впливу ГХН, концентрацією 5 мг/л та гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, на 7 добу досліду, клітини по всій величині мають чіткі межі. При малому збільшенні мікроскопа видніються ядра, хоча ядерця не проглядаються. Між рядами гепатоцитів розташовані світлі щілиноподібні простори, що являють собою розширені синусоїди (рис. А.67). При великому збільшенні мікроскопа в гепатоцитах чітко видно ядра, цитоплазма рівномірно сприймає фарбу. Проте в цитоплазмі поодиноких клітин

зустрічається гідропічна дистрофія. Ядра добре зафарбовані і видніються на фоні цитоплазми. Деякі ядра містять по два ядерця (рис. А.68).

За дії гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л) на малому збільшенні видно, що у зразках відібраних на 21-шу добу досліду, в печінці клітини паренхіми, гепатоцити, розташовуються не правильними рядками (рис. А.69). Клітини набубнявілі.

Починаючи з 14-ї доби одночасної дії гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН, концентрацією 5 мг/л, у печінці відбувається спадання функціональної активності, яка не повертається до норми, навіть після реабілітаційного періоду (рис. А.70).

За одночасної дії гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, та ГХН, концентрацією 5 мг/л, на 7-му добу досліду, в печінкових часточках виявлено вакуолізацію. Ядра містять по кілька ядерець. Деякі ядра інтенсивно сприймають барвник. В синусоїдах відмічено наявність великої кількості клітин крові, що свідчить про надмірну проникність стінок суди (рис. А.71). В цей час у гепатоцитах біосинтетичні процеси спадають та з'являються макрофаги (рис. А.72).

На 14-ту добу, за даного впливу, при малому збільшенні трабекули мають добре помітні межі та інтенсивно зафарбовані ядра. При значному збільшенні в гепатоцитах простежується вакуолізація, що свідчить про порушення водно-сольового обміну в клітині. Одночасна дія гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, та ГХН (5 мг/л), призводить до зростання між гепатоцитами клітин крові, що свідчить про порушення реологічних властивостей крові та, про підвищену проникність стінок судин (рис. А.73).

Після реабілітаційного періоду цитоплазма гепатоцитів все ще неоднорідно сприймає барвник, що свідчить про проходження патологічних процесів. Потрібно відмітити, що такі клітини містять ядра, переважно овальної форми, хоча трапляються і кутчастої форми, що характерно для атрофії, оптично прозорі. Ядра містять по кілька ядерець, що свідчить про їхню функціональну активність. Тобто в них відбуваються процеси відновлення (рис. А.74).

При вивченні структури печінки за дії ГХН, концентрацією 5 мг/л, нами встановлено на 1-шу добу набубнявіння гепатоцитів. В поодиноких випадках в цитоплазмі містяться незначні вакуолі. Просвіт синусоїдів звужений. Контури клітин чіткі. Вже на 7-му добу дії досліджуваного розчину гепатоцити набувають кутчастої форми. Цитоплазма містила більшу, або меншу кількість вакуолей. У гепатоцитів, цитоплазма яких мала значну вакуолізацію, ядра були пікнотичними (рис. А.75). Вже на 14-ту добу відбуваються адаптаційні процеси в тканинах печінки щура, які виявляються зменшенням кількостей вакуолей у цитоплазмі та появою оптично прозорих ядер, які містили декілька ядерць, хоча клітини ще мали кутчасту форму. Після реабілітаційного періоду в гепатоцитах відновлюється вакуолізація цитоплазми, пікноз ядер, що свідчить про розвиток дистрофії.

При фарбуванні за методом Браше, в печінці щурів на 1-шу та 7-му доби, дії ГХН, концентрацією 5 мг/л, зафіксовано пониження біосинтетичних процесів (рис. А.76). Потрібно зазначити, що на 14-ту добу, в гепатоцитах відбувається деяке покращення функціональної активності, проте вже після реабілітаційного періоду, в печінковій тканині знову порушуються біосинтетичні процеси.

За одночасної дії гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН, концентрацією 20 мг/л, у печінці щурів, нами встановлено наступне. На 1-шу добу гепатоцити втрачають свою оптичну прозорість, що утруднює розглядання гістопрепаратів в об'єктиві мікроскопа. У препаратах при фарбуванні за методом Браше встановлено, що в значній кількості ядер переважає гетерохроматин, що свідчить про зниження біосинтетичних процесів у печінці. Вже на 7-му добу, нами встановлено значну тотальну вакуолізацію клітин печінки, ядра яких є пікнотичними (рис. А.77). Відомо, що пікноз – це незворотня тотальна конденсація хроматину по всій площі ядра. Потрібно відмітити, що на 14-ту добу, одночасної дії досліджуваних розчинів, у гепатоцитах зникає вакуолізація, хоча клітини важко проглядаються в об'єктиві мікроскопа. Таке відновлення узгоджується з дослідженням продуктів

ліпопероксидації, вміст яких в цей час понижувався відносно контролю. Ймовірно, на 14-ту добу розвиваються адаптаційні процеси в гепатоцитах. Після реабілітаційного періоду знову відновлюється інфільтрація цитоплазми, окремі клітини без чітких контурів, що свідчить про порушення процесів ліпопероксидації (це узгоджується з нашими дослідженнями). Синусоїди між клітинами звужені. В цей час біосинтетична активність клітин теж не відновлюється (рис. А.78).

За дії ГХН, концентрацією 20 мг/л та гістаміну 8 мкг/кг на 1-шу та 7-му доби досліду, відбувається деяке набубнявіння клітин, які стають оптично непрозорими. На 14-ту добу, гепатоцити втрачають чіткі межі. Центральні вени спазмовані, містять кров (рис. А.79). Після припинення введення в організм гістаміну і ГХН на гістозрізах виявлене набубнявіння клітин, значне звуження просвіту синусоїдів, на фоні цитоплазми ядра погано проглядаються. Дані процеси свідчать про розвиток дистрофічних процесів у гепатоцитах. У просвіті центральних вен виявлений застій крові, що свідчить про порушення проникності судин та про зміну реологічних властивостей крові.

Впродовж всього досліду, печінка щурів за дії ГХН, концентрацією 20 мг/л, та гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, погано сприймає фарбу (при фарбуванні за методом Браше), що свідчить про пониження біосинтезу в гепатоцитах.

За дії ГХН, концентрацією 20 мг/л, на 1-шу добу, відбувається атрофія гепатоцитів. Клітини втрачають чіткі межі, цитоплазма гомогенізована і базофільна, інтенсивно сприймає барвник-еозин, ядра пікноморфні (рис. А.80). На 7-му добу, клітини стають набубнявілими. Навколо ядер помітна вакуолізація. Гепатоцити слабо сприймають барвник. Дані явища простежуються і на 14-ту добу досліду. В цей час між трабекулами зовсім непомітними є синусоїди (кровоносні капіляри печінки). Після реабілітаційного періоду в печінці щура відбувається відновлення структури клітин, про що свідчить наступне. Гепатоцити починають добре сприймати барвник. На фоні цитоплазми помітні оптично прозорі ядра, хоча трапляються ще і пікноморфні.

Помітні синусоїди. Потрібно зазначити, що на 21-шу добу, у печінкових часточках з'являються макрофаги, просвіт судин ще звужений, клітини зі зниженою функціональною активністю (рис. А.81).

3.4.4. Структурні зміни нирок щурів за впливу гістаміну та гіпохлориту натрію

Відомо, що в нирках відбувається виділення з кровоносного русла продуктів обміну речовин. Через сечовивідні шляхи ці продукти виводяться з організму. Тому важливо вивчити морфологічний стан нирок за дії гістаміну та ГХН.

Тканини нирок фарбувалися гематоксилін-еозином та за методом Браше (рис. А.82, А.83).

При вивченні морфології нирок за дії гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, встановлено зниження біосинтетичної активності клітин ниркового тільця, на 1-шу добу досліду (рис. А.84), проте вже на 7-му добу функціональна активність клітин відновлюється. Фарбування тканин гематоксилін-еозином дало змогу виявити структурні порушення у нирках на 7-му добу досліду. Нами встановлено розширення просвіту капсули Шумлянського. Клітини інтенсивно сприймають барвник, що свідчить про проходження негативних процесів (рис. А.85).

За дослідження впливу гістаміну вищої концентрації (8 мкг/кг), нами зафіксовано зміни в тканинах нирок. Вже на 1-шу добу дії досліджуваного чинника, просвіт капсули Шумлянського розширюється, просвіти вен, розташованих в корковій речовині, звужені й містять застій корві (рис. А.86). До 21-шої доби досліду, зміни в тканинах нирок посилюються. Клітини перефарбовані гематоксилін-еозином. Погано проглядаються ядра на фоні цитоплазми. Ниркові тільця набубнявілі (рис. А.87). Ці зміни свідчать про дистрофічні процеси в нирках за впливу гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг. До 21-шої доби досліду, біосинтетична активність клітин нирок спадає (рис. А.88).

Випоювання щурам ГХН (концентрацією 5 мг/л), на фоні дії гістаміну (концентрацією 1 мкг/кг) на першу добу досліду, зумовлює незначну вакуолізацію клітин судинного клубочка та ниркових пірамід, розширення просвіту капсули Шумлянського. Потрібно відмітити, що ще в цей час цитоплазма яскраво забарвлена, на фоні якої добре помітні ядра (рис. А.89). Ядра великої кількості клітин містять по два ядерця, що свідчить про функціональну активність цих клітин. Подальше випоювання щурам ГХН на фоні дії біогенного аміну зумовлює погіршення структурно-функціональних характеристик клітин нирок, що відображається в інтенсивно зафарбованій цитоплазмі, на фоні якої погано проглядаються ядра. Клітини втрачають чіткі межі, що свідчить про пошкодження їхньої нормальної будови, ймовірно внаслідок зростання прооксидантних процесів (рис. А.90). Ці зміни залишаються і після припинення введення в організм щурів ГХН (5 мг/л) та гістаміну (1 мкг/кг) на 21-шу добу.

До 14-ї доби одночасної дії гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, і ГХН, концентрацією 5 мг/л, у нирках щурів погано проглядаються контури клітин та ядра. Хоча просвіт капсули Шумлянського зберігає свою нормальну ширину. В судинному клубочку нирок є велика кількість еритроцитів, що свідчить про підвищену проникність судин (рис. А.91). Після реабілітації в клітинах нирок, нами встановлено значну вакуолізацію цитоплазми (гідропічна дистрофія) мозкової і коркової речовини (рис. А.92). При фарбуванні за методом Браше, тканин нирки погано сприймають барвник, що дає можливість твердити, про низький рівень біосинтетичних процесів в таких клітинах (рис. А.93).

При вивченні дії ГХН, концентрацією 5 мг/л, на нирки щурів вже на 1-шу добу дії даного чинника, нами зафіксовано вакуолізацію клітин мозкового і коркового шарів. У пірамідах нирок нами виявлено підвищену кількість еритроцитів, що свідчить про порушення проникності судин (рис. А.94). У кірковій зоні нирок спостерігається кровонаповнення капілярів клубочків.

До 14-ї доби дії ГХН у клітинах нирки гідропічна дистрофія посилюється. Цитоплазма і ядра клітин погано сприймають барвники: гематоксилін та еозин.

Ці зміни свідчать про порушення водно-солевого обміну в тканинах нирки щура за впливу ГХН (5 мг/л). Потрібно відмітити, що межі клітин погано проглядаються (рис. А.95). Ядра клітин містять, переважно, по одному ядерцю, що свідчить про низьку біосинтетичну активність клітин. Ці зміни характерні і для 21-ї доби досліду. При фарбуванні гістопрепаратів нирки за методом Браше, нами встановлене деяке пониження функціональної активності клітин за дії гіпохлориту натрію, концентрацією 5 мг/л, протягом всього досліду.

При дослідженні впливу ГХН вищої концентрації, а саме 20 мг/л, на фоні дії гістаміну (1 мкг/кг) на протязі 14-ти діб, нами встановлено погане сприйняття гематоксиліну і еозину клітинами нирки. Контури клітин погано проглядаються. Спостерігається базофільність цитоплазми клітин нирок (рис. А.96). Після реабілітаційного періоду нами встановлено наступні зміни. Так, цитоплазма і ядра набувають інтенсивного забарвлення, проте просвіт капсули Шумлянського є розширеним (рис. А.97).

На 1-шу, 14-ту та 21-шу доби одночасної дії ГХН, концентрацією 20 мг/л, та гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, відбувається порушення структури та функцій нирки. У клітинах відмічено різку базофілію, ядра не проглядаються на фоні цитоплазми (рис. А.98). Лише на 7-му добу одночасної дії чинників, клітини нирок дещо відновлюють свою структуру. Так, ядра клітин добре помітні, цитоплазма клітин оптично прозора, проте просвіт капсули Шумлянського залишається розширеним (рис. А.99).

На 1-шу добу досліду, за дії гістаміну (8 мкг/кг) та ГХН (20 мг/л), на гістозрізах нирок пофарбованих за методом Браше нами виявлені спазмовані судини, просвіт яких звужений. Біосинтетичні процеси дещо знижені на цю добу дії досліджуваних чинників (рис. А.100). До 14-ї доби цитоплазма у клітинах слабо сприймає барвник, а, отже, і біосинтез дуже слабкий.

Після реабілітаційного періоду, порівняно з 14-ю добою, інтенсивність біосинтетичних процесів дещо відновлюється, проте не досягає контролю. Велика кількість клітин нирки щура містять пікнотичні ядра, що свідчить про наявність деструктивних процесів (рис. А.101).

За дії ГХН, концентрацією 20 мг/л, нами встановлено вакуолізацію клітин нирок коркового шару, просвіт капсули Шумлянського розширений (рис. А.102). Контури клітин не чіткі, що свідчить про зростання процесів ліпопероксидації. Функціональна активність цих клітин є низькою (рис. А.103).

Відомо, що в нирковому тільці відбувається фільтрація плазми крові з капілярів у просвіт капсули Шумлянського-Боумена. У проксимальному звивистому каналці проходить активна і облігатна (яка не регулюється гормонами) реабсорбція значної частини низькомолекулярних речовин (води, іонів, майже всієї глюкози і т.д.), а також білків. У нисхідній частині петлі Генле (тонкий каналець) відбувається пасивна реабсорбція води – під дією високого осмотичного тиску, який створюється в міжклітинному середовищі іонами Na^+ , що реабсорбуються в наступних відділах нефрона.

У висхідній частині петлі Генле і дистальному звивистому каналці відбувається активна, факультативна і пасивно реабсорбція. Активна і факультативна (яка регулюється гормонами) реабсорбція залишків електролітів відбувається також ще за схемою: реабсорбція 3Na^+ в обмін на секрецію 2K^+ і 1H^+ . Процес активується альдостероном. Пасивна реабсорбція води проходить під дією високого осмотичного тиску в міжклітинному середовищі.

Тому, порушення структури клітин коркової і мозкової речовин відображається на фільтрації крові та реабсорбції рідини.

3.5. Ультраструктурні зміни тканин організму щурів за впливу досліджуваних чинників

3.5.1. Ультраструктурні зміни легень щурів за дії гістаміну та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію

Нами встановлено, що у контрольних зразках легень, клітини мають чіткі контури. Ядро містить хроматин, який розташований по периферії, але також зустрічається і по всій площині каріосоми. Каріосома оптично щільна. Навколо

ядра міститься ендоплазматичний ретикулум. Мітохондрії правильної форми з темним матриксом (рис. А.104). Такі ознаки характерні для здорових клітин [30].

При ультраструктурних дослідженнях легень щура, за дії гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, на 7-му добу досліду, нами виявлені гістаміноцити з великим вмістом зв'язаного гістаміну (рис. А.105). Матрикс мітохондрій клітин легень світлий. Відомо, що матрикс мітохондрій містить включення: Ca, Sr, Ba, P, Mn, Fe, SiO₂, відкладення глікогену. На внутрішній мембрані мітохондрій відбуваються багаточисленні ферментативні процеси, проте кристи чітко не проглядаються. Дані фактори свідчать про функціональні зміни. Ендоплазматична сітка втрачає свій нормальний вигляд. Відбувається її фрагментація, з утворенням дрібних пухирців, які подекуди стають досить великого розміру.

На 7-му добу досліду, за дії гістаміну, в клітинах легень трапляються ядра оптично щільні, в яких хроматин дифузний, що може свідчити про первинну стадію пікнозу. Проте, в ядрі ще наявне ядерце (рис. А.106).

При подальшому введенні екзогенного гістаміну ендогенний гістамін накопичується в тканинних базофілах, відбувається набубнявіння мітохондрій, матрикс яких стає оптично прозорим. Мітохондрії втрачають свою округлість. Кристи не чітко проглядаються (рис. А.107, 108). Відомо, що набубнявіння мітохондрій відбувається активно і пов'язане зі змінами клітинного дихання, спряженого з ферментативними реакціями. Це набубнявіння обумовлене первинними функціональними розладами, що зумовлюють зміну водневого обміну. Ці зміни, в свою чергу, залежать від стану субмікроскопічних і молекулярних структур мітохондрій, тих структур, в яких розвиваються процеси окисного фосфорилування і реакції з участю АТФ [68]. Механізм набубнявіння мітохондрій підтверджується тим фактом, що у щурів за дії гістаміну відбувається значне згущення крові, а, відповідно, і пониження оксигенації тканин організму, що зумовлює порушення нормальної роботи мітохондрій.

В результаті досліджень встановлено, що дія гістаміну не викликає порушення структурної цілісності клітин. Мембрани добре проглядаються на електроннограмах (рис. А.107, 108). Потрібно зазначити, що ендоплазматична сітка і надалі втрачає свою нормальну будову, що пов'язано з її фрагментацією (рис. А.108).

За одночасної дії на організм тварин гістаміну і ГХН (концентрацією 20 мг/л) на 7-му добу досліду, нами відмічено покращення структурних параметрів клітин легень. Так, ядро містить хроматин, який рівномірно розташований по його площі. Деяка кількість хроматину примикає до ядерної мембрани. В ядрі добре проглядається ядерце. Мітохондрії дещо великих розмірів з оптично щільним матриксом. Відновлюються цистерни ендоплазматичної сітки, які оточені рибосомами (гранулярна ендоплазматична сітка), що свідчить про функціональну напруженість клітини (рис. А.109). Гістаміноцити містять велику кількість гістамінових гранул. Плазматична мембрана утворює вирости у вигляді пухирців, що пов'язано з неконтрольованим поглинанням клітинами води (рис. А.109). Ці зміни ми пов'язуємо з введенням в організм ГХН, який є сильним окисником, а також джерелом іонів Na^+ , надмірна кількість яких порушує нормальний перерозподіл іонів ззовні і зсередини цитоплазматичної мембрани.

Проте вже на 14-ту добу досліду клітинна структура зазнає негативних змін. Клітинна мембрана стає «пухкою», ймовірно, за рахунок інтенсифікації процесів ліпопероксидації. Ендоплазматична сітка значно фрагментується. Мітохондрії неправильної форми, деякі мають вигляд пугловків, що свідчить про їхнє набубнявіння. Гістаміноцити містять великі гранули гістаміну (рис. А.110).

Після 14-тиденного введення щурам гістаміну і ГХН, концентрацією 20 мг/л, у деяких клітинах легень виявлений пікноз ядер (рис. А.111). Що свідчить про значні порушення життєдіяльності клітин. Відбувається значна вакуолізація цитоплазми, за рахунок різкого розширення цистерн ендоплазматичної сітки, внаслідок їхнього набрякання.

При одночасному підшкірному введенні щурам гістаміну та ГХН, концентрацією 5 мг/л, у клітинах легень вже на 7-му добу, ядерна мембрана втрачає свої чіткі контури, клітини бідні на мітохондрії, а ті, що є – набубнявілі. Цистерни ендоплазматичної сітки розширені. Ядра втрачають ядерця, а хроматин стає гомогенним. Ймовірно ці ядра зазнають пікнотичного перетворення (рис. А.112). Отже, вже на 7-му добу в легенях щура, за даного впливу, відбуваються дистрофічні зміни.

Встановлено, що на 14-ту добу дії гістаміну і ГХН (5 мг/л) у тканинних базофілах збільшується вміст гістамінових гранул, утворюються вакуолі, по всій площині ядра хроматин розташовується дифузно, у мітохондріях кристи не проглядаються (рис. А.113). Ці зміни свідчать про дистрофічні зміни легень.

Отже, гістамін, у легенях щура на протязі 14-ти діб, веде до порушення будови ендоплазматичної сітки, набубнявіння мітохондрій, підвищення вмісту гранул гістаміну, що свідчить про порушення функціональних процесів у клітинах. 7-денне вполювання щурам ГХН, концентрацією 20 мг/л, на фоні дії гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, веде до деякого відновлення структури клітин легень щура (покращення будови цистерн ендоплазматичної сітки, мітохондрії з оптично щільним матриксом), проте з'являються «пухирці» на плазматичній мембрані, що свідчить про негативну дію ГХН на мембрану, клітин. Довготривале (14 днів) введення щурам гістаміну та ГХН зумовлює ушкодження компонентів клітини, що відображається у пікнозі ядра. Одночасне введення в організм щурів гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг та ГХН, концентрацією 5 мг/л, призводить до дистрофічних змін у тканинах легень.

3.5.2. Ультраструктурні зміни серцевого м'язу щурів за дії гістаміну та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію

В результаті наших досліджень встановлено, що цитоплазма кардіоміоцитів у контролі містить значну кількість округлої форми мітохондрій, в яких добре помітні кристи (рис. А.114). Міофібрили формують

паралельні тяжі, які пересікаються вставними пластинками (рис. А.114). Ядра контрольних кардіоміоцитів великого розміру з двома ядерцями, що свідчить про їхню функціональну активність (рис. А.115). У ядрі добре проглядається хроматин.

Нами встановлено, що 7-денне введення гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, призводить до порушення структури кардіоміоцитів, в яких міофібрили втрачають своє паралельне розташування. Це може свідчити про набрякання сполучної тканини, яка знаходиться між міофібрилами (рис. А.116).

Подальше введення щурам гістаміну, на протязі 14-ти діб, що може служити моделлю хронічної алергії, ядра деформуються, втрачають ядерця. У мітохондріях не проглядаються кристи (рис. А.117). В деяких клітинах ще трапляється розшарування міофібрил, проте таких випадків дуже мало.

Отже, гістамін у концентрації 8 мкг/кг, на 7-му добу досліду, зумовлює порушення структури кардіоміоцитів, що проявляється розшаруванням міофібрил, проте ці зміни зникають на 14-ту добу дії гістаміну.

При одночасному впоюванні ГХН, концентрацією 20 мг/л, і підшкірному введенні гістаміну на 7-му добу, відбувається відновлення паралельного розташування міофібрил у кардіоміоцитах. Проте мітохондрії втрачають свою округлість (рис. А.118). Такі зміни залишаються в серцевому м'язі і на 14-ту добу досліду. На рис. А.119 виявляється набрякання мітохондрії з розширеними просторами між кристами. Матрикс такої мітохондрії оптично прозорий, що свідчить про порушення її функціонування. Ймовірно, ГХН у серці, порушує водно-сольовий обмін та пришвидшує процеси вільнорадикальних реакцій.

При ультрамікроскопічному дослідженні, за впливу гістаміну і ГХН нижчої досліджуваної концентрації на 7-му та 14-ту доби досліду, нами не було встановлено змін у серцевому м'язі щурів (рис. А.120).

Отже, гістамін, на 7-му добу досліду, зумовлює порушення структури кардіоміоцитів. Впоювання щурам ГХН, концентрацією 20 мг/л, на фоні дії гістаміну, зумовлює набрякання мітохондрій. Дія ГХН, концентрацією 5 мг/л,

на тлі впливу гістаміну, не зумовлює значних ультраструктурних змін у клітинах.

3.5.3. Ультраструктурні зміни печінки щурів за дії гістаміну та одночасного впливу гістаміну і гіпохлориту натрію

На електроннограмах печінки контрольних щурів добре помітні мітохондрії, ядра з крупним ядерцем, правильної форми апарат Гольджі, переважає гранулярна ендоплазматична сітка (рис. А.121).

Підшкірне введення гістаміну щурам, викликає патологічні процеси в мітохондріях гепатоцитів на 7-му добу дослідження. Матрикс оптично щільний, кристи не проглядаються (рис. А.122). Ймовірно, за дії гістаміну в печінкових клітинах, відбувається порушення роботи дихального ланцюга. Потрібно відмітити, що ядра містять дифузний хроматин, цистерни ендоплазматичної сітки багаті на рибосоми. Це свідчить про високу біосинтетичну активність гепатоцитів. Такі зміни характерні також для клітин печінки щурів, на 14-ту добу дії гістаміну. Слід зазначити, що до цих порушень ще приєднується вакуолізація цитоплазми (рис. 123). Отже, гістамін зумовлює гідропічну дистрофію гепатоцитів.

Варто відмітити, що ГХН у концентраціях 20 мг/л і 5 мг/л (на фоні дії гістаміну), як на 7-му, так і на 14-ту доби дослідження, добре проглядаються кристи та матрикс мітохондрій, проте наявна деяка набубнявілість. У цитоплазмі є вакуолі, які утворені, ймовірно з цистерн ендоплазматичної сітки (рис. А.124).

Отже, гістамін та ГХН, у печінці щурів, викликає гідропічну дистрофію гепатоцитів.

В результаті аналізу електроннограм встановлено, що тканини легень є більш чутливими до дії гістаміну, порівняно з серцевим м'язом та печінкою. Одночасна дія ГХН (20 мг/л) і гістаміну (8 мкг/кг) впродовж 7-ми діб, чинить позитивний ефект на структуру клітин легень. Проте більш тривале введення в організм гіпохлориту натрію (і гістаміну) зумовлює повторне пошкодження

клітин. ГХН і гістамін, у печінці та серцевому м'язі, зумовлюють порушення структури мітохондрій.

Вплив ГХН, концентрацією 5 мг/л, на фоні дії гістаміну, викликає зміни в мітохондріях та ендоплазматичній сітці легень і печінки щурів, тоді як у серцевому м'язі цих змін не спостерігається ні на 7-му, ні на 14-ту доби досліджу.

3.6. Кластерний аналіз результатів досліджень прооксидантно-антиоксидантного стану різних органів щура за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

Відомо, що кластерний аналіз дозволяє погрупувати різні групи досліджень за однаковими значеннями показників.

Застосувавши комплексний кластерний аналіз встановлено, що вільнорадикальні реакції та активність ферментів АОС мають схожі показники в контролі та за дії усіх досліджуваних факторів у нирках на 1-шу добу досліджу (табл. Б.1). На 7-му добу формують групу подібності печінка і нирка (табл. Б.3). При аналізі дії досліджуваних чинників на зміну показників виявлено схожість у нирках, на 14-ту добу досліджу (табл. Б.5). На 21-шу добу однакова дія є у серці і нирках (табл. Б.7). У першому кластері, до якого входять показники нирки, на 1-шу, 7-му та 14-ту доби досліджу, спостерігається середній вміст ТБК-активних продуктів, ГП, активності СОД, КАТ, ГПО порівняно з іншими кластерами (а відповідно і з іншими органами). На 21-шу добу показники ТБК-активних продуктів, ГП і КАТ залишаються на середньому рівні, тоді як активність СОД знижується, а активність ГПО зростає порівняно з іншими кластерами (табл. Б.2, 4, 6, 8).

Варто зазначити, що прооксидантно-антиоксидантний стан плазми, за дії досліджуваних чинників, характеризується відмінними особливостями щодо стану інших досліджуваних органів. Це ймовірно обумовлено тим, що кров підтримує гомеостаз організму.

Потрібно відмітити, що на першу добу утворюється одна група подібності, між контрольною групою (у плазмі), групою за дії ГХН, концентрацією 5 мг/л (у плазмі), групою, де підшкірно вводився гістамін, концентрацією 1 мкг/кг і 8 мкг/кг (у плазмі), групою з одночасним введенням гістаміну (1 і 8 мкг/кг) та ГХН у концентрації 5 мг/л у плазмі щурів, а також групою, з дією ГХН (20 мг/л) у легенях та групою, тваринам якої підшкірно вводили гістамін (1 мкг/кг) та ГХН, 20 мг/л (у легенях) (табл. Б.1). У результаті цього аналізу можна твердити, що гістамін та ГХН у концентрації 5 мг/л у плазмі, не зумовлює значних змін інтенсивності процесів ПОЛ та активності ферментів АОС, оскільки ці експериментальні групи є в одному кластері з контрольною групою.

Заслуговує на увагу один кластер подібності, до якого входять: експериментальна група з ГХН 5 мг/л (серце), група з одночасним впливом гістаміну (1 і 8 мкг/кг) і ГХН концентрацією 5 мг/л у серці (табл. Б.1). Такий кластер свідчить, що на 1-шу добу досліду ГХН у концентрації 5 мг/л, чинить однаковий вплив на серцевий м'яз як інтактних тварин, так і тварин з підвищеним вмістом гістаміну, де вміст ТБК-активних продуктів і ГП є низьким (табл. Б.2).

За результатами кластерного аналізу встановлено, що у легенях щурів гістамін (1 і 8 мкг/кг) та одночасна дія гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, і ГХН (5 мг/л) зумовлюють пониження вмісту ТБК-активних продуктів і ГП, а також значне зростання активності СОД, КАТ і ГПО (табл. Б.1, 2).

На сьому добу, дія гістаміну в концентрації 8 мкг/кг у легенях, на показники ПОЛ-АОС є подібною до групи контролю серцевого м'яза та групи (у серцевому м'язі), за дії гістаміну в концентрації 8 мкг/кг (табл. Б.3). Це свідчить, що гістамін у концентрації 8 мкг/кг не значно впливає на показники ПОЛ-АОС серцевого м'язу (табл. Б. 4).

В цей час досліду гістамін в концентрації 1 мкг/кг, на тканини легень чинить особливий вплив, оскільки він виділений в окремий кластер (табл. Б.3). Він зумовлює підвищення ТБК-активних продуктів, ГП, зростання активності СОД, КАТ і ГПО (табл. Б. 4).

ГХН в концентрації 5 мг/л, схоже діє на процеси ПОЛ-АОС у плазмі крові як в інтактних тварин, так і на фоні дії гістаміну (1 і 8 мкг/кг). Потрібно зазначити, що такий вплив не повертає показники до меж контролю, що є негативним фактором. Така сама тенденція характерна для тканин легень, за дії ГХН у концентрації 5 мг/л та одночасної дії гістаміну (1 мкг/кг) та ГХН концентрацією 5 мг/л на 7-му та, 14-ту доби дослідю.

На 14-ту та 21-шу доби дослідю, реакція показників ПОЛ-АОС є однаковою за впливу ГХН (5 мг/л) у легенях, одночасної дії гістаміну (1 і 8 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л), у легенях (табл. Б.5, 7). За цих умов показники активності СОД і КАТ зростають, а показники ГПО – спадають (табл. Б.6, 8).

На 14-ту добу дослідю однаково діє на значення ПОЛ-АОС ГХН (20 мг/л) у печінці щура, та одночасне введення гістаміну (8 мкг/кг) і ГХН (20 мг/л), а також одночасна дія гістаміну в концентрації 8 мкг/кг та ГХН 20 мг/л, у серці (табл. Б.5). За цих впливів у печінці і серці відбувається підвищення вмісту ТБК-активних продуктів, пониження кількості ГП, зростання активності СОД (табл. Б.6).

Після реабілітаційного періоду в один кластер об'єднуються показники груп тварин, яким вводили ГХН (20 мг/л) у печінці; одночасно задавали гістамін (1 і 8 мкг/кг) та ГХН 20 мг/л у печінці; випоювали ГХН 20 мг/л у плазмі та одночасно вводили гістамін у концентрації 1 і 8 мкг/кг та ГХН (20 мг/л) у плазмі (табл. Б.7, 8). В цих тканинах ГХН у концентрації 20 мг/л викликає значне підвищення вмісту ТБК-активних продуктів і ГП.

Отже, результати кластерного аналізу підтверджують, що ГХН чинить значний вплив на тканини організму як в інтактних тварин, так і в тварин, на фоні дії гістаміну.

РОЗДІЛ 4

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

З даних літератури відомо [38], що гістамін, у концентраціях 1 та 8 мкг/кг, зумовлює зменшення локального кровотоку в печінці щурів та собак, і підвищення ворітного тиску, на фоні зниження системного артеріального тиску; викликає звуження ворітних судин печінки, завдяки чому постачання кисню до її функціональних елементів зменшується; пригнічує споживання кисню печінкою тварин. Тому для моделювання патологічної дії гістаміну в організмі щурів нами використано саме ці концентрації.

Відомо, що при введенні ГХН в організмі утворюється атомарний кисень, який є сильним окисником, у зв'язку з чим пояснюються його дезінтоксикуючі властивості [8]. Враховуючи вищезазначене, з метою отримання чіткого розуміння механізму дії гістаміну на функціональний стан клітин різних тканин організму щура, проведено ряд досліджень, де тваринам підшкірно вводили гістамін, а також, на фоні його дії, вполювали ГХН, як чинник додаткового окисника біогенного аміну. За даними літератури відомо, що гістамін легко піддається окисненню, тому доцільним є вивчення знешкодження даного біогенного аміну ГХН.

У результаті проведених досліджень, нами засвідчено, що за екзогенного введення розчину гістаміну, відбувається коливний процес вмісту ендogenous гістаміну в крові щурів, впродовж досліджуваного проміжку часу. Одночасна дія гістаміну та ГХН, концентрацією 5 мг/л, зумовлює значне зниження вмісту біогенного аміну, як відносно контрольної групи, так і відносно групи тварин, яким підшкірно вводили гістамін. Можна припустити, що така комбінація досліджуваних речовин руйнує гістамін екзогенного і ендogenous походження. При сумісній дії гістаміну та ГХН, концентрацією 20 мг/л, зниження вмісту біогенного аміну в крові зафіксовано лише на 1-шу та 21-добу дослідження. У інші доби – показник вищий рівня контрольних значень, що, ймовірно, обумовлено

хімічними властивостями ГХН. Вища його концентрація змінює гематологічні показники, зумовлює руйнування базофілів та вивільнення даного біогенного аміну в кров. На штучно зумовлену наявність великої кількості гістаміну в крові, в організмі, ймовірно, відбувається підвищений синтез гістамінази – ферменту, який руйнує цей біогенний амін – і вже після реабілітаційного періоду активність гістамінази залишається на високому рівні, що зумовило значне пониження вмісту гістаміну в крові на 21-шу добу досліджу.

Дослідження процесів ліпопероксидації у плазмі крові щурів виявило, що за дії гістаміну, в концентраціях 1 та 8 мкг/кг, на початковому етапі досліджу, відбувається підвищення вмісту гідропероксидів з подальшим їхнім пониженням, відносно контролю, проте після реабілітаційного періоду (21 доба досліджу) вміст ГП повертається до контрольних значень, що свідчить про відновлення функціональних властивостей, покращення транспортних функцій крові щура.

Отже, дія гістаміну, на 1-шу добу, веде до інтенсифікації прооксидантних реакцій, після чого відбувається активація антиоксидантної системи (ферменту ГПО), робота якої напрямлена на знешкодження первинних продуктів ліпопероксидації.

Групи щурів, які, опісля введення досліджуваних розчинів (впродовж 14-ти діб), залишалися на реабілітаційний період, що тривав 7 діб, показали наступні результати. Вміст ТБК-активних продуктів у крові тварин, яким вводили гістамін, достовірно підвищується. За дії гістаміну відбувається сповільнення текучості крові, оскільки він призводить до підвищення згущення крові та до зростання гіпоксії, що і зумовлює, спочатку, зниження інтенсивності процесів ПОЛ, а після припинення введення досліджуваної речовини – до значної оксигенізації крові, що і зумовило, у свою чергу, підвищення вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації.

Дія гістаміну (концентрацією 1 мкг/кг), та ГХН, концентрацією 5мг/л, зумовлює значне підвищення вмісту ГП, впродовж всього досліджу, та незначне зростання кількості ТБК-активних продуктів на 1-шу і 14-ту доби досліджу, в

плазмі крові. Комбінація гістаміну (1 мкг/кг) і ГХН (20 мг/л), спричиняє пониження вмісту ГП та значне зростання кількості ТБК-активних продуктів на 1-шу, 7-му та 21-шу доби дослідю.

За впливу гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, в поєднанні з ГХН, концентрацією 5 мкг/кг, відбувається достовірне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів, відносно групи тварин, яким вводили лише гістамін. Несподіваним для нас виявилось те, що при одночасному впливі гістаміну (8 мкг/кг) і ГХН, вищої концентрації, вміст ТБК-активних продуктів повертався до меж контролю, на 14-ту добу дослідю.

Після дії на організм щура гістаміну та ГХН, нижчої досліджуваної концентрації (5 мг/л), кількість ТБК-активних продуктів прямує до меж контролю, проте ще не досягає їх. Така тенденція є нехарактерною для груп тварин, яким одночасно вводили гістамін та ГХН, вищої концентрації (20 мг/л), в плазмі крові яких вміст ТБК-активних продуктів підвищується (на 21-шу добу дослідю) як відносно контролю, так і відносно груп щурів, яким підшкірно вводили гістамін.

З літературних джерел відомо, що ГХН в організмі проявляє сильну окисну дію [46]. У високих концентраціях він може здійснювати руйнування різноманітних тканин (некроз). Це твердження узгоджується з нашими дослідженнями, якими встановлено, що ГХН, у концентрації 5 мг/л, менш негативно впливає на прооксидантний стан крові щурів, а у концентрації 20 мг/л, призводить до значного посилення процесів ліпопероксидації (ТБК-активні продукти) на 1, 7 та 21 доби дослідю. Поясненням того, чому опісля припинення введення гістаміну і ГХН (20 мг/л) після реабілітаційного періоду, відбувається підвищення показників ТБК-активних продуктів, може бути розвиток в організмі щурів окисного стресу за рахунок відновлення постачання кисню клітинами крові та встановленні гіпероксії [57]. В такому стані відбувається активація реакцій процесів ПОЛ (до ушкодження ліпідів мембран шляхом їхнього окиснення) і, тому, навіть за час реабілітації, дані показники не повертаються до контрольних значень. Відомо, що малоновий диальдегід

(маркером якого служать ТБК-активні продукти) зумовлює пошкодження ДНК клітин, утворюючи ДНК-аддукти. Тому, використання ГХН, концентрацією 20 мг/л, для інактивації гістаміну в крові, є малоефективним.

Гіпохлориту натрію властива здатність поліпшувати гематологічні показники, проте коли у внутрішньому середовищі відсутні мішені, а саме токсини, ГХН може окиснювати ліпідні компоненти клітинних мембран, і в результаті цього, відбувається ініціація процесів ПОЛ, і збільшується вміст ТБК-активних продуктів. Отже, можна твердити, що ГХН, на фоні дії гістаміну, запускає вільнорадикальні реакції у крові щурів.

ГХН зумовлює зростання вмісту ГП у крові щурів. Істотним є перебування вмісту ТБК-активних продуктів на рівні, близькому до контролю за дії ГХН, концентрацією 5 мг/л, тоді як ГХН, концентрацією 20 мг/л, зумовлює значне підвищення вмісту ТБК-активних продуктів. Потрібно відмітити, що рівень ТБК-активних продуктів має більш важливе діагностичне значення при вивченні прооксидантного стану організму, оскільки ці продукти є більш стійкими, порівняно з гідропероксидами. Отже, ГХН нижчої концентрації не чинить значної пошкоджуючої дії на процеси ліпопероксидації крові щурів, тоді як ГХН вищої концентрації зумовлює значне підвищення вмісту ТБК-активних продуктів.

Патологічні стани, зумовлені дією гістаміну, ведуть до порушення прооксидантного стану в різних тканинах організму (оскільки відомо, що в результаті роботи діаміноксидаз, ферментів які знешкоджують гістамін, може утворюватися пероксид водню, який відноситься до активних форм кисню), а, отже, і до зростання вмісту супероксид-аніон радикалу, який знешкоджується СОД системи антиоксидантного захисту [97].

Отже, дія гістаміну, в обох концентраціях, призводить до активації ферменту СОД в плазмі крові щура протягом 14-ти діб, під час його екзогенного введення. Потрібно відмітити, що за нижчої концентрації, після реабілітаційного періоду, активність її падає нижче контролю, що свідчить про відсутність в цей момент певної кількості супероксид-аніон радикалу,

характерного для контролю, який елімінується супероксиддисмутазою. Ймовірно, за цієї концентрації гістаміну ферментативні процеси, дія дихального ланцюга сповільнюються, і тому немає субстрату для роботи СОД.

За одночасного впливу гістаміну та ГХН відбувається переважаюче зростання активності СОД на протязі всього досліджу, що свідчить про порушення вільнорадикальних процесів у крові щурів. Проте ГХН вищої досліджуваної концентрації виявляє менш негативний вплив на СОД, активність якої значно зростає лише на 14-ту добу досліджу. ГХН нижчої досліджуваної концентрації (5 мг/л), зумовлює значну активацію досліджуваного ферменту. Відомо, що значне зростання активності СОД виявляє не антиоксидантну, а прооксидантну дію. Враховуючи це можна твердити, що ГХН чинить негативний вплив на плазму крові щурів.

При вивченні активності КАТ в крові, за дії гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, на 1-шу добу досліджу, нами встановлено зниження її активності на 22% відносно контролю, проте така різниця не підтвердилася достовірністю. Її активність зростає вже на 7-му та 14-ту доби досліджу, на 89 % та 22 % відносно контролю відповідно. Однак вже на 21-шу добу, після реабілітації, активність КАТ значно спадає на 82%. Під час введення гістаміну відбувається утворення великих кількостей пероксиду водню, який знешкоджується каталазою. Після припинення дії гістаміну, на 21-шу добу досліджу, вміст пероксиду водню знижується в плазмі крові, тому активність каталази знижується відносно контролю. Така зміна активності КАТ відповідає зміні активності СОД, при роботі якої утворюється пероксид водню – субстрат ферменту каталази. За дії вищої концентрації гістаміну (8 мкг/кг), активність КАТ недостовірно змінюється впродовж досліджу. Ймовірно, що гістамін, у такій концентрації, не веде до утворення великих концентрацій пероксиду водню.

При підшкірному введенні гістаміну та вipoюванні ГХН, активність КАТ переважно спадає впродовж досліджу, що свідчить про негативну одночасну дію цих двох досліджуваних факторів. Відомо, що зниження активності КАТ може відбуватися при зниженні вмісту субстрату (H_2O_2) в плазмі крові, а також при

ушкодженні структури самого ферменту. Потрібно відмітити, що взаємний вплив гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг та ГХН, концентрацією 20 мг/л, веде до незначного спадання активності КАТ на 1-шу, 7-му та 21-шу доби дослідю, а також до зростання активності цього ферменту на 14-ту добу дослідю. Отже, за впливу гістаміну та ГХН вищих досліджуваних концентрацій, відбувається менш виражена пошкоджуюча їхня дія на активність КАТ у плазмі крові щурів.

На фоні зростання активності СОД, активність КАТ значно спадає, за дії ГХН протягом дослідю, що свідчить про пошкоджуючу дію досліджуваного розчину, на структуру цих ферментів.

Вплив гістаміну нижчої концентрації призводить до накопичення невеликої кількості пероксиду водню, який знешкоджується ГПО (активність якої зростає на 1-шу та 7-му доби), проте до 14-ї доби дослідю, відбувається повернення вмісту пероксиду водню до норми (активності КАТ і ГПО рівні контролю). Отже, гістамін веде до незначного порушення роботи ГПО. За впливу гістаміну, в дозі 8 мкг/кг, на фоні зростання активності СОД, відбувається зростання активності ГПО (на 69%) на 1-шу добу дослідю, з поступовим зниженням її активності до 14-ї доби. Отже, можна зробити висновок, що гістамін, концентрацією 8 мкг/кг, негативно впливає на функціональні параметри ГПО, активність якої спадає (на 14-ту добу дослідю). Слід зазначити, що після реабілітаційного періоду, активність ензиму ГПО повертається до контрольних значень.

Одночасний вплив ГХН і гістаміну зумовлює значне спадання активності ГПО відносно контролю, протягом усього дослідю, що свідчить про порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу крові, навіть, під час припинення введення в організм досліджуваних розчинів. Потрібно відмітити, що дія самого ГХН у плазмі щурів зумовлює спадання активності ГПО, що свідчить про шкідливу дію цього розчину на фермент.

Застосування розчинів ГХН, на фоні впливу гістаміну, є недоцільним, що підтверджується нашими дослідженнями (активність СОД значно зростає, а активність КАТ та ГПО, навпаки значно спадає).

Зниження активності ГПО, за дії ГХН, на фоні впливу гістаміну, свідчить про значні порушення системи АОЗ, оскільки відомо, що зниження активності внутрішньоклітинної ГПО, на 21 %, в культурі фібробластів людини, стає причиною смерті клітин у нормальних умовах, для отримання такого ж результату необхідно інгібувати 55 % КАТ, тоді як повне інгібування СОД не є летальним [20].

Отже, ГХН призводить до порушення активності СОД у плазмі крові щурів. Активність ензимів, які відповідають за знешкодження H_2O_2 та гідропероксидів, пригнічується. Одночасне введення в організм щурів ГХН та гістаміну, справляє більш виражену пошкоджуючу дію на ензими системи АОЗ плазми крові ніж за впливу ГХН на плазму інтактних тварин.

Відомо, що в тканинах легень містяться тканинні базофіли (в яких виробляється гістамін), які знаходяться навколо дрібних кровоносних і лімфатичних судин і в місцях скупчення нервових закінчень. Дія гістаміну реалізується через спеціальні H_1 та H_2 -рецептори. Активація H_1 -рецепторів викликає спазм гладеньких м'язів, бронхіол, збільшення судинної проникності та інші прояви подразнення кінцевих закінчень блукаючого нерва повітроносних шляхів (підвищення тонузу легеневиких вен і, меншою мірою, легеневиких артерій, підвищення тонузу бронхіальних м'язів, підсилення холінергічного і α -адренергічного бронхоспастичного ефекту). Також є відомості, що гістамін виявляється в вогнищі запалення одночасно з виникненням пошкодження, він викликає розширення мікроциркуляторних судин, збільшує їх проникність і стимулює закінчення больових нервів. Таким чином, гістамін запускає гостру запальну реакцію [165].

Дослідження вмісту гістаміну в тканинах легень виявили його зростання впродовж експерименту в усіх досліджуваних групах, що, на нашу думку, може бути пов'язано з руйнуванням тканинних базофілів сполучної тканини легень, ініційованого вільнорадикальними реакціями (нами зафіксовано зростання вмісту продуктів ліпопероксидації у досліджуваних групах).

Потрібно відмітити, що рівень гістаміну в крові (де вміст його коливався впродовж досліджу) не відображає реального вмісту гістаміну в інших органах організму (а саме в легенях).

Оскільки дія гістаміну спричинює ініціацію серії негативних процесів, доцільно дослідити прооксидантно-антиоксидантний стан легень щурів, зміни якого спостерігаються у більшості захворювань.

Гістамін, концентрацією 1 мкг/кг, зумовлює пониження вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації, на 1-шу добу його дії, з подальшим зростання його кількості до кінця досліджу.

Під час дослідження продуктів ліпопероксидації, за впливу гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, нами спостерігається зміна вмісту ГП та значне зростання кількості ТБК-активних продуктів впродовж досліджу.

Ці результати свідчать про ушкодження гістаміном ненасичених жирних кислот ліпідів мембран клітин легень щура.

При вивченні гістологічних зрізів встановлено, що дія гістаміну (1 мкг/кг та 8 мкг/кг) у легенях щура, призводить до периваскулярного набряку, спазму бронхіол, звуження просвіту альвеол. Дані результати підтверджуються і дослідженнями електронної мікроскопії, де встановлено, що гістамін у легенях щура, на протязі 14-ти діб, веде до порушення будови ендоплазматичної сітки, набубнявіння мітохондрій, підвищення вмісту гранул гістаміну, що свідчить про порушення функціональних процесів у клітинах, а саме роботи дихального ланцюга мітохондрій та цитохромів P-450 ендоплазматичної сітки, в результаті чого відбувається «витікання» вільних радикалів (наприклад супероксид аніон-радикалу), що зумовлює зростання інтенсивності процесів ліпопероксидації в легенях.

Отже, гістамін чинить негативний вплив на процеси ліпопероксидації в тканинах легень щурів.

Під час одночасного введення гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН, у дозі 5 мг/л, нами встановлено значне пониження вмісту ГП впродовж досліджу, крім 14-ї доби (що, ймовірно, пов'язано з підвищеною чутливістю легень до

окисної дії ГХН на цю добу досліду), тоді як вміст вторинних продуктів ліпопероксидації суттєво підвищується протягом всього досліду. Дані результати узгоджуються з дослідженнями гістозрізів: одночасна дія гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН, концентрацією 5 мг/л, зумовлює, на 1-шу добу досліду, значне розширення альвеолярних пухирців, з наступним (на 7-му, 14-ту доби) спазмуванням бронхіол. Після реабілітаційного періоду відбувається часткове відновлення тканини легень щура.

Аналіз одночасного впливу гістаміну (8 мкг/кг) та ГХН, у дозі 5 мг/л, виявив зростання вмісту ГП та ТБК-активних продуктів, як на 1-шу, так і на 7-му доби досліду. Зростання вмісту ТБК-активних продуктів ліпопероксидації відбувається і на 14-ту та 21-шу доби, тоді як вміст первинних продуктів ліпопероксидації на ці доби значно знижується. Враховуючи те, що вміст ГП зростає вже на 1-шу та 7-му доби, дія ГХН, концентрацією 5 мг/л, (на фоні впливу гістаміну концентрацією 8 мкг/кг), зумовлює інтенсифікацію процесів ліпопероксидації у легенях щура. ГХН в легенях вступає в реакцію окислення з ГП. Зростання вмісту ТБК-активних продуктів відбувається за механізмом вільнорадикального ураження гідропероксидів, в результаті чого утворюються вторинні продукти ліпопероксидації.

Взаємний вплив гістаміну вищої досліджуваної концентрації (8 мкг/кг), та ГХН, концентрацією 5 мг/л, на 14-ту добу, викликає спазмування бронхіол, розширення просвіту альвеол та руйнування міжальвеолярних стінок. Ці зміни залишаються й після реабілітації у тканинах легень. Дані результати корелюють з підвищенням вмісту продуктів ліпопероксидації у легенях за одночасної дії досліджуваних чинників.

Випоювання щурам ГХН, обох досліджуваних концентрацій призводить до зростання вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації у легенях. Дослідження гістологічних зрізів легень засвідчили, що дія ГХН, концентрацією 5 мг/л, веде до незначних змін у будові клітин легень, лише, на 1-шу добу досліду. Потрібно відмітити, що за дії ГХН нижчої концентрації, вміст первинних продуктів ліпопероксидації понижується на 7-му та 14-ту доби

дослідю, а вміст ТБК-активних продуктів підвищується менш інтенсивно, порівняно з дією ГХН, концентрацією 20 мг/л. ГХН, концентрацією 20 мг/л, призводить до розширення просвіту альвеол, на 1-шу добу дослідю, та в подальшому до потовщення стінок легеневої артерії. Після реабілітації ці зміни частково зникають.

Отже, ГХН ініціює процеси ліпопероксидації в легенях.

При вивченні ферментів антиоксидантної системи тканин легень щурів, нами зафіксоване значне зростання активності СОД, на 1-шу добу дослідю, за дії обох концентрацій гістаміну, проте до 21-ї доби, активність даного ферменту спадає і наближається до контролю.

Потрібно відмітити, що активність СОД значно зростає, за дії розчинів ГХН та гістаміну, впродовж введення досліджуваних розчинів, а відомо, що значне зростання активності СОД виявляє прооксидантну дію, що узгоджується з нашими дослідженнями.

За введення ГХН інтактним тваринам, нами відмічено зростання активності СОД, на фоні підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації, що свідчить про розгалуження ланцюгів ПОЛ та про витік супероксид-аніон радикалу з ушкоджених мітохондрій.

При підшкірному введенні щурам гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, нами зафіксовано значне зростання активності КАТ, до 14 доби дослідю, що свідчить про утворення великої кількості пероксиду водню у тканинах легень. За дії гістаміну вищої концентрації, активність ГПО зростає до 7-ї доби дослідю, що відображає руйнування невеликих кількостей пероксиду водню, а також гідропероксидів, проте до 14-ї доби дослідю відбувається накопичення пероксиду водню, який знешкоджується вже каталазою. Отже, вплив гістаміну нижчої концентрації приводить до накопичення великої кількості пероксиду водню, впродовж всього дослідю, тоді як вища концентрація викликає такий самий ефект на кінцевих етапах дослідю.

Паралельний вплив розчинів гістаміну та ГХН зумовлюють зростання активності КАТ, в той час активність ГПО понижується відносно контролю.

З даних літератури відомо, що тканини серця містять H_1 - та H_2 -рецептори гістаміну, активація яких призводить до пригнічення передсердно-шлуночкової провідності, зниження тону м'язу міокарда, тому доцільно встановити вплив розчинів гістаміну та ГХН на функціональні та структурні параметри серцево-судинної системи щурів [160].

Отже, гістамін, концентрацією 1 мкг/кг, зумовлює гіпоксичний стан у серцевому м'язі, про що свідчать зниження вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації. За результатами світлової мікроскопії виявлено, що дія гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, зумовлює набрякання сполучної тканини між кардіоміоцитами (що свідчить про порушення водно-сольового обміну) та пониження біосинтетичних процесів у серцевому м'язі.

Нами засвідчено, що гістамін, концентрацією 8 мкг/кг, призводить до зростання вмісту первинних продуктів ліпопероксидації. За даними мікроскопії встановлено, що гістамін у концентрації 8 мкг/кг, на 7-му добу досліду, зумовлює порушення структури кардіоміоцитів, що проявляється розшаруванням міофібрил, проте ці зміни зникають на 14-ту добу дії гістаміну. Отже, можна зробити висновок, що гістамін цієї концентрації, чинить більш виражений негативний вплив, ніж гістамін, концентрацією 1 мкг/кг (тобто спостерігається дозозалежний вплив).

З вищезазначеного випливає, що гістамін у концентрації 1 мкг/кг веде до незначної гіпоксії, яка зумовлює сповільнення викидання мітохондріями активних форм кисню і до зниження інтенсивності процесів ліпопероксидації. Гістамін у концентрації 8 мкг/кг веде до посилення гіпоксії, що, навпаки, інтенсифікує процеси ПОЛ.

ГХН зумовлює переважне зниження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації у серцевому м'язі щурів, яким вводили одночасно гістамін різних концентрацій, впродовж досліду. Одночасне введення ГХН та гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, призводить до поперемінного підвищення та зниження вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації. За одночасного введення гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, та ГХН, рівень ТБК-активних продуктів

залишається приблизно на тому самому рівні як і у групі тварин, яким вводився гістамін, концентрацією 8 мкг/кг.

Одночасний вплив гістаміну (1 мкг/кг) і ГХН (5 мг/л) у серцевому м'язі призводить до підвищення проникності судин та послаблення процесів біосинтезу. Дія гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг та ГХН, концентрацією 5 мг/л, вже з 1-ї доби викликає дистрофічні зміни, які не усуваються навіть після реабілітаційного періоду. При одночасному вполюванні гіпохлориту натрію, концентрацією 20 мг/л, і підшкірному введенні гістаміну на 7-му добу, відбувається відновлення паралельного розташування міофібрил у кардіоміоцитах. Мітохондрії втрачають свою округлість.

Отже, ГХН не зумовлює повернення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу до норми в серцевому м'язі щурів.

За дії ГХН на серцевий м'яз щура, відбувається зниження вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації на 1-шу добу дослідження, зростання на 7-му добу і повторне зниження на 14-ту та 21-шу доби дослідження, що свідчить про порушення інтенсивності вільнорадикальних процесів. Ці результати узгоджуються з літературними даними [89].

Проведенням ряду досліджень можна стверджувати, що гістамін зумовлює переважаюче зростання активності СОД та КАТ і зниження активності ГПО. Використання ГХН, як сполуки, котра повинна була б, ймовірно, окиснювати та знешкоджувати негативний вплив гістаміну не унормовує активність ензимів, а навпаки, зумовлює зростання або зниження активності того чи іншого ензиму.

Введення ГХН інтактним тваринам зумовлює значне зростання активності СОД та КАТ, і інтенсивне спадання активності ГПО. Отже, ГХН не можна використовувати для інактивації негативної дії гістаміну. За дії даних чинників відбувається розбалансування роботи ензимів системи антиоксидантного захисту. Відомо, що при порушенні роботи АОС, внаслідок будь-якого зовнішнього впливу, відбувається посилення вільнорадикального окиснення, що супроводжується зміною конформації ліпідів і призводить до порушення структурних і функціональних властивостей біомембран, підвищенню їхньої

лабільності й проникності, розбалансуванню ензимних систем мембран та ін. [50], що узгоджується з нашими попередніми дослідженнями.

При порівнянні дії гістаміну на різні тканини щура нами відмічено, що даний біогенний амін, у плазмі, зумовлює зростання активності СОД, тоді як у серцевому м'язі крім зростання активності СОД відбувається зростання активності КАТ та зниження активності ГПО. Отже, серцевий м'яз є більш чутливий до дії гістаміну.

Нами не встановлено чіткої залежності активності ензимів від дози гістаміну.

Відомо, що печінка є основним детоксикаційним органом, виконує фагоцитарну функцію. У печінці мітохондрії інтенсивно працюють, вони використовують велику кількість кисню загального споживання організму, тому різні патологічні чинники зумовлюють підвищення окисних процесів, які направлені на знешкодження негативних сполук, що порушує прооксидантно-антиоксидантний стан клітин печінки [89].

У печінці, як і у серцевому м'язі, щура за введення гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, відбувається зниження вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації, впродовж всього дослідження. Проте, гістамін, концентрацією 8 мкг/кг, зумовлює зростання ГП до 7-ї доби з подальшим зниженням до 21-ї доби, а також до зниження ТБК-активних продуктів, впродовж всього дослідження.

Встановлено, що, дія гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, призводить до застою крові у судинах, вакуолізації гепатоцитів на 7-му добу дослідження, з подальшим зниженням функціональної активності на 21-шу добу реабілітації. Вплив гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, веде до атрофії гепатоцитів на 7-му та 21 добу, що свідчить про зниження функціональних властивостей клітин печінки.

За одночасного введення щурам гістаміну, обох досліджуваних концентрацій, та ГХН, у дозі 5 мг/л, спостерігаємо зниження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації, протягом всього дослідження, що свідчить про

негативні процеси у печінці щура. В той час як, вміст ТБК-активних продуктів, у даних досліджуваних групах, різко зростає, на 1-шу добу досліду, з подальшим зниженням до 21-ї доби. Ушкодження клітин за одночасного впливу гістаміну та ГХН, концентрацією 5 мг/л, підтверджується виявленою гідропічною дистрофією гепатоцитів.

У разі паралельного введення гістаміну та ГХН, у концентрації 20 мг/л, відбувається переважаюче зростання інтенсивності процесів ліпопероксидації впродовж досліду. При введенні щурам ГХН (20 мг/л) та гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, у гепатоцитах відбувається тотальна вакуолізація цитоплазми та пікноз ядер. При введенні в організм тварин ГХН (20 мг/л) та гістаміну (8 мкг/кг) виявляються дистрофічні процеси та застій крові в судинах.

Випоювання щурам ГХН, нижчої концентрації, призводить до значного зниження вмісту ГП, впродовж досліду. Вміст вторинних продуктів ліпопероксидації зростає на 1-шу добу досліду із їхнім зниженням до 21-ї доби. Дія ГХН нижчої концентрації у печінці щура викликає дистрофічні зміни. Аналіз впливу ГХН, у концентрації 20 мг/л, виявив схожу динаміку залежності вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації. ГХН вищої концентрації у гепатоцитах зумовлює атрофічні зміни.

Отже, ГХН в печінці вступає в реакцію з вільними радикалами, що призводить до значного зниження процесів ліпопероксидації. ПОЛ у нормі є фізіологічно необхідним процесом, оскільки певний рівень окиснення ліпідів мембран забезпечує їхню інфраструктуру [80]. Тому пониження інтенсивності вільнорадикальних реакцій (як і надмірне їхнє зростання) є негативних процесом у печінці. Це підтверджується виявленими дистрофічними і атрофічними змінами клітин печінки.

Аналіз дії ензимів АОС печінки щурів встановив значне зниження активності СОД впродовж досліду за дії гістаміну в концентрації 1 та 8 мкг/кг. Це свідчить про утворення і накопичення великих кількостей супероксид-аніон радикалу, а отже, і про порушення роботи фізіологічних систем захисту організму від надмірного пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Причини зниження активності, СОД можуть бути різні. Наприклад, виснаження пулу ферменту через його посилене використання у реакції дисмутації. Окрім того, оскільки активність ензиму є результатом як його синтезу, так і деградації, тому зниження активності його може бути наслідком зниження синтезу та/або підвищення деградації молекул СОД. В інактивації та деградації цього ензиму можуть брати участь активні форми кисню: гідроксильні радикали та пероксид водню. Останній може відновлювати Cu^{2+} в активному центрі ензиму до Cu^+ , який, взаємодіючи із новою молекулою пероксиду водню, утворює $\text{Cu}^{2+}\text{OH}^\bullet$. Цей радикал викликає окиснювальну модифікацію амінокислотних послідовностей в активному центрі ферменту, що призводить до його денатурації [62].

Одночасна дія гістаміну, в дозі 1 мкг/кг та ГХН (20 мг/л) у печінці щура призводять до значної активації ензиму СОД на 1-шу добу досліду (на 80%), з подальшим поверненням активності СОД до норми.

Слід зазначити, що дія розчинів ГХН та гістаміну, дозою 8 мкг/кг, спричинює спадання активності СОД, впродовж досліду, і навіть, після реабілітаційного періоду. Інгібування супероксиддисмутаційної активності, ймовірно, є наслідком утворення надлишкової кількості пероксиду водню, виснаження СОД і зсуву прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік інтенсифікації процесів ліпопероксидації [67].

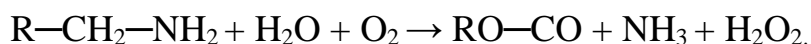
За умов випоювання ГХН (20 мг/л) інтактним тваринам, у печінці спостерігається поступове зростання активності СОД, від 1-ї до 21-ї діб, що свідчить про утворення великої кількості O_2^- .

У разі підшкірного введення щурам гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, в печінці відбувається зростання активності КАТ до 7-ї доби досліду, що свідчить про утворення пероксиду водню. Відомо, що в клітинах H_2O_2 може утворюватися як при роботі СОД, так і при дії різних оксидаз, робота яких, ймовірно, порушується. За дії гістаміну, вищої дози, активність КАТ значно зростає на 7-у та 14-у доби досліду, на 33 та 63% відповідно. Слід зазначити, що після

реабілітаційного періоду активність КАТ, за дії гістаміну обох досліджуваних доз, повертається до меж контролю.

Активність ГПО при дії гістаміну, в дозі 1 та 8 мкг/кг, поступово зростає з 7-ї по 21-шу доби досліду. Ймовірно, це свідчить про утворення великих кількостей гідропероксидів ліпідів, які і знешкоджують даний фермент. Цей фермент утилізує і H_2O_2 .

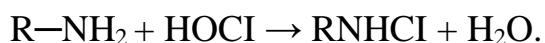
Потрібно зазначити, що при знешкодженні гістаміну гістаміназою (діаміноксидазою) як побічний продукт утворюється H_2O_2 :



Тому це пояснює той факт, що на фоні зниження активності СОД у печінці щура, за дії гістаміну, відбувається зростання активності ферментів, які знешкоджують пероксид водню.

При порівнянні дії ГХН (20 мг/л), на фоні дії гістаміну різних доз, нами встановлено більш виражений позитивний ефект, при впливі на печінку гістаміну, дозою 1 мкг/кг, де активність СОД зростає відносно контролю на 1-шу добу і надалі повертається до меж контролю.

Ймовірно, за нижчої дози гістаміну, ГХН, у концентрації 20 мг/л, в печінці щура окиснює надмірну кількість гістаміну, відновлює процеси обміну речовин, які потребують кисню. Оскільки ГХН є джерелом кисню, він відновлює реологічні властивості крові, покращує судинну мікроциркуляцію:



За наявності в середовищі вищої дози гістаміну (8 мкг/кг), ГХН (20 мг/л), у такій концентрації, у достатній кількості не знешкоджує гістамін і активність ензимів АОС, переважно, залишається на тому самому рівні, що і при дії самого гістаміну (8 мкг/кг).

За дії на організм щура ГХН нижчої досліджуваної концентрації, та одночасного впливу гістаміну та ГХН концентрацією 5 мг/л, у печінці встановлено пониження активності СОД і ГПО та зростання – КАТ, на фоні зниження вмісту гідропероксидів. Ймовірно ГХН нижчої досліджуваної концентрації вступає в реакцію з первинними продуктами ліпопероксидації, в

результаті чого відсутній субстрат (гідропероксиди) для ГПО і активність цього ферменту спадає.

Відомо, що печінка є органом, що містить усі ферменти циклу утворення сечовини з аміаку. Аміак, який утворюється в інших тканинах, у печінці перетворюється на індеферентний нетоксичний продукт-сечовину, яка виділяється в кров і виводиться нирками. Отже, утворений аміак в реакції гістаміну з гістаміназою легко перетворюється печінкою в сечовину. Відомо, що аміак є токсичною сполукою. Тому нижчі дози гістаміну чинять менш пошкоджувальну дію на тканини печінки щура.

Аналіз прооксидантного стану нирок щура показав, що гістамін, обох досліджуваних концентрацій, зумовлює зростання вмісту первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації. Проте, вплив гістаміну в концентрації 8 мкг/кг, є більш вираженим, у відсотковому відношенні, що свідчить про концентраційний вплив даного біогенного аміну.

При одночасному задаванні щурам досліджуваних розчинів, нами зафіксовано зниження вмісту ГП, порівняно з групами тварин, яким підшкірно вводили гістамін. Причому, вміст первинних продуктів ліпопероксидації, який був вище контрольних позначок, за дії гістаміну 8 мкг/кг, падає і стає нижчим у групах, яким одночасно вводили гістамін, концентрацією 8 мкг/кг, та ГХН. В цей час вміст ТБК-активних продуктів зростає впродовж дослідження, що свідчить про внесення додаткового активного кисню, який дещо підвищує вміст вторинних продуктів ліпопероксидації, відносно груп тварин, яким підшкірно вводили лише розчин гістаміну.

При підшкірному введенні вищої концентрації гістаміну, ГХН зумовлює утворення великої кількості ТБК-активних продуктів, вже на 1-шу добу дослідження (вище контролю). У разі взаємного введення обох досліджуваних чинників, ймовірно, відбувається взаємодія ГХН з вільними радикалами та ГП, в результаті чого первинні продукти ліпопероксидації перетворюються на вторинні.

За впливу на щурів ГХН (5 мг/л) та гістамну, у концентрації 1 мкг/кг, відбувається вакуолізація кліти. При одночасній дії ГХН (5 мг/л) та гістаміну, концентрацією 8 мкг/кг, у нирках щура до 14-ї доби досліджу, підвищується проникність судин. Після реабілітаційного періоду виявляється сильна вакуолізація клітин нирок, біосинтетичні процеси понижуються.

При одночасному введенні в організм щурів ГХН у концентрації 20 мг/л та гістаміну концентрацією 1 мкг/кг, у нирках виявляється погана оконтурованість клітин. За одночасного впоювання тваринам ГХН (20 мг/л) та гістаміну, концентрацією 8 мг/л, відбувається порушення структури клітин, спазм судин, пониження біосинтетичних процесів протягом всього часу досліджу, крім 7-ї доби. Ці структурні зміни підтверджують значне ураження тканин нирок гістаміном та ГХН.

При впоюванні щурам розчину ГХН (20 мг/л) в контрольній групі відбувається значне зростання вмісту ГП та ТБК-активних продуктів, на протязі дослідного періоду. ГХН нижчої досліджуваної концентрації веде до переважаючого пониження вмісту ГП та до підвищення кількості ТБК-активних продуктів у нирках щурів. За дії на організм тварин ГХН, концентрацією 5 мг/г, впродовж досліджу, відбувається гідропічна дистрофія, втрачаються чіткі межі клітин, підвищується проникність судин. Впоювання ГХН (20 мг/л) щурам зумовлює структурні порушення у нирках. У клітинах утворюються вакуолі, просвіт капсули Шумлянського розширюється, клітини втрачають чіткі межі.

Отже, гістамін і ГХН у нирках щура ведуть себе як прооксиданти.

У разі підшкірного введення гістаміну, в дозі 1 мкг/кг, активність СОД у нирках щура залишається в межах контролю до 7-ї доби, проте вже подальше введення біогенного аміну спричинює зростання активності цього ензиму. В групі тварин, яким вводили гістамін дозою 1 мкг/кг, відбувається зниження активності КАТ та ГПО, впродовж всього досліджу.

Підшкірне введення гістаміну, в дозі 8 мкг/кг, у нирках щура, призводить до значного утворення супероксид-аніон радикалу, впродовж всього часу його

дії, а також навіть після реабілітаційного періоду (21-а доба). Це свідчить про те, що в нирках щура, за дії цього біогенного чинника, відбувається зростання вільнорадикальних процесів.

Дані результати підтверджуються наступними фактами: дія гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, викликає до 7-ї доби досліджу, розширення просвіту капсули Шумлянського та зумовлює інтенсивне зафарбовування гістозрізів. В той час як гістамін вищої досліджуваної концентрації (8 мкг/кг) з першої доби досліджу і до 21-ї доби реабілітаційного періоду призводить до дистрофічних процесів та зниження біосинтезу в нирках щура.

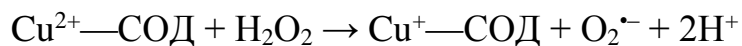
На тлі зростання активності СОД у групі тварин, яким вводили гістамін у дозі 8 мкг/кг, ми зафіксували зниження активності ГПО, впродовж всього часу введення сполуки (1-а, 7-а та 14-а доби), та зниження активності КАТ, лише на 7-у добу досліджу.

Слід зазначити, що після реабілітаційного періоду активність КАТ і ГПО повертається до меж контролю. З цього випливає, що дія гістаміну вищої дози зумовлює зростання вільнорадикальних процесів, де утворюються великі кількості $O_2^{\bullet-}$ на що й реагує СОД протягом усього досліджу. За одночасного введення ГХН та гістаміну відбувається значне зростання активності СОД впродовж досліджу, де утворюються великі кількості $O_2^{\bullet-}$ (на що й реагує СОД протягом усього досліджу).

Аналіз ферментів, що відповідають за знешкодження H_2O_2 та гідропероксидів, підтвердив зниження активності КАТ та ГПО впродовж досліджуваного часу. Хоча активність КАТ нижча від контролю, однак вона дещо вища порівняно з групами тварин, яким вводили гістамін обох доз.

Такої тенденції ми не зафіксували при вивченні активності ГПО, де вона значно спадає, порівняно з групами тварин, яким вводили гістамін у дозах 1 та 8 мкг/кг.

Значне зростання СОД, що спостерігається у досліджу, зумовлює утворення великої кількості H_2O_2 , який може взаємодіяти з цим же ензимом і утворювати вільні радикали, які спричинюють окисний стрес:

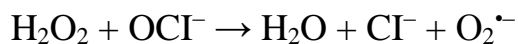
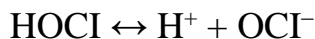


Є відомості, що значна активність СОД може, шляхом оберненої регуляції, інгібувати синтез антиоксидантних ферментів, роблячи клітини більш чутливими до окисної атаки.

Дослідження впливу ГХН на інтактних тварин виявило зростання активності СОД, причому спостерігається наростаюче збільшення інтенсивності до 21-ї доби.

За випоювання щурам ГХН зафіксовано значне спадання активності ГПО. Інтенсивне зростання активності СОД зумовлює утворення великої кількості H_2O_2 , який повинен знешкоджуватися КАТ або ГПО, активності яких різко знижуються, що можливо пояснюється пошкодженням структури ферментів гіпохлоритом натрію або його взаємодією з H_2O_2 [57].

Утворений пероксид водню може вступати в реакцію з ГХН:



При цьому утворюється синглетний кисень, який теж реакційно здатний.

Отже, використання ГХН, як знешкоджувача гістаміну, чинить значний негативний вплив на антиоксидантний стан нирки щура. Отже, можна зробити висновок, що ферменти АОС нирки щура є дуже чутливими до впливу ГХН.

Оскільки ГХН має виражену негативну дію на нирки і відомо, що у нормі іони Na^+ потрібні для реабсорбції гідрокарбонатів каналцями нирки, то це, ймовірно, порушує процеси реабсорбції, що позначається на активності ферментів АОС.

Для показників, що характеризують проксидантний стан, крові, легень і серцевого м'язу щурів, за впливу досліджуваних чинників, проводили двофакторний дисперсійний аналіз. Тканини для аналізу обиралися, враховуючи наявність в них великої кількості гістаміноцитів і рецепторів до гістаміну. Відомо, що за допомогою дисперсійного аналізу можна оцінити частки впливу досліджуваних чинників на вміст первинних та вторинних

продуктів ліпопероксидації. Для проведення дисперсійного аналізу бралося до уваги лише інтенсивність процесів ПОЛ, як ушкоджуючого фактора.

Для показників, що характеризують проксидантний стан, крові, легень і серцевого м'язу щурів, за впливу досліджуваних чинників, проводили двофакторний дисперсійний аналіз. Тканини для аналізу обиралися, враховуючи наявність в них великої кількості гістаміноцитів і рецепторів до гістаміну. Відомо, що за допомогою дисперсійного аналізу можна оцінити частки впливу досліджуваних чинників на вміст первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації. Для проведення дисперсійного аналізу бралося до уваги, лише, інтенсивність процесів ПОЛ, як ушкоджуючого фактора.

Провівши двофакторний дисперсійний аналіз нами встановлено, що на вміст ГП в плазмі крові чинить потужний вплив ГХН у концентрації 5 мг/л, протягом чотирнадцяти діб його вживання щурам (72%–94,6%), тоді як гістамін, концентрацією 1 та 8 мкг/кг, спричинює слабу дію на досліджуваний показник (табл. Г.1). Частка впливу гістаміну (1 і 8 мкг/кг) та ГХН, концентрацією 5 мг/л, за одночасного введення, на вміст ГП становить 4,1%–32,5% (табл. Г.1). Отже, сумісний вплив ГХН у концентрації 5 мг/л і гістаміну підсилюють дію один одного, що відображається на вмісті ГП у плазмі крові.

Менш виражений вплив, на вміст ГП, здійснює ГХН у концентрації 20 мг/л (частка дії в діапазоні 0,94%–49,33%) (табл. Г.2). При порівнянні впливу гістаміну і ГХН у концентрації 20 мг/л, а також сумісної їхньої дії, встановлено переважаючий вплив біогенного аміну (1 і 8 мкг/кг) на кількість ГП в плазмі щурів впродовж досліду, частка якого становить 0,3%–90,62% (табл. Г.2).

Відмічено, що ГХН у концентрації 5 мг/л, гістамін, у дозі 1 мкг/кг і 8 мкг/кг, а також одночасне введення гістаміну і ГХН (5 мг/л) чинять приблизно однаковий вплив на вміст ТБК-позитивних продуктів в плазмі (табл. Г.3). На фоні слабкої дії ГХН у концентрації 20 мг/л, на вміст ГП, частка впливу цього розчину на ТБК-позитивні продукти є значно більшою і становить близько 80% (табл. Г.4). Нами встановлено незначну сумісну дію ГХН у концентрації 20 мг/л і гістаміну в концентрації 1 мкг/кг (0,21%–14,46%) (табл. Г.4). Значна частка

впливу (50,38% і 79,54%), на вміст ТБК-позитивних продуктів, відмічена при одночасному введенні ГХН (20 мг/л) і гістаміну (8 мкг/кг), у плазмі щурів на 7-му та 14-ту доби досліді (табл. Г.4).

При дисперсійному аналізі вмісту ГП у легенях встановлено незначну частку дії гістаміну, в концентрації 1 та 8 мкг/кг, порівняно з ГХН у концентрації 5 мг/л та 20 мг/л (табл. Г.5, 6). Потрібно відмітити, що частка впливу ГХН у концентрації 20 мг/л на вміст ГП у легенях є максимальною і становить 41,29%–99,19% впродовж досліді (табл. Г.6). Це свідчить про пряму дію ГХН на утворення продуктів ліпопероксидації. Менш виражений одночасний вплив ГХН, у концентрації 5 мг/л і гістаміну (1 мкг/кг та 8 мкг/кг), на вміст ГП, виявлено у легенях (табл. Г.5). На частку сумісної дії ГХН, у концентрації 20 мг/л і гістаміну в концентрації 1 мкг/кг і 8 мкг/кг, припадає лише 0,06%–4,56%, впродовж досліді (табл. Г.6). При вивченні ТБК-позитивних продуктів, за дії досліджуваних чинників, встановлено переважаючий вплив ГХН у концентрації 5 мг/л (максимальне значення – 98,6% на першу добу досліді) (табл. Г.7). Значну дію на вміст ТБК-позитивних продуктів відмічено за сумісного введення ГХН, у концентрації 5 мг/л і гістаміну в концентрації 8 мкг/кг, на 14-ту та 21-шу доби досліді (88,8% і 85,4% відповідно) (табл. Г.7). Посередній вплив на вторинні продукти ліпопероксидації чинить одночасне введення ГХН, у концентрації 20 мг/л і гістаміну (1 мкг/кг і 8 мкг/кг) (табл. Г.8).

У серцевому м'язі, застосувавши двофакторний дисперсійний аналіз до показників вмісту ГП, встановлено, що на частку дії ГХН (5 мг/л) припадає близько 60% (за час досліді), на частку впливу гістаміну, в концентрації (1 і 8 мкг/кг), припадає в середньому 8%, в той час як частка дії при взаємному введенні в організм щурів гістаміну і ГХН (5 мг/л) становить близько 31%, впродовж досліді (табл. Г.9). Отже, найбільш виражений вплив, на вміст ГП у серцевому м'язі чинить ГХН, у концентрації 5 мг/л, порівняно з дією гістаміну і взаємним впливом гістаміну і ГХН (5 мг/л). При вивченні дії досліджуваних речовин на вміст ТБК-позитивних продуктів у серцевому м'язі встановлено, що

в гупах тварин, яким вводили ГХН у концентрації 5 мг/л, гістамін (1 і 8 мг/л), одночасно ГХН (5 мг/л) і гістамін (1 і 8 мкг/кг) частки впливу, в середньому, розподілилися по 30% впродовж дослідження (табл. Г.11). Отже, на вміст ТБК-позитивних продуктів чинять однаковий вплив гістамін, ГХН (5 мг/л), та сумісне введення гістаміну (1 і 8 мкг/кг) та ГХН (5 мг/л).

При порівнянні показників ПОЛ в таких групах щурів, яким вводили ГХН, у концентрації 20 мг/л, гістамін (1 і 8 мкг/кг), одночасно ГХН (20 мг/л) і гістамін (1 і 8 мкг/кг), частка впливу ГХН (20 мг/л) на вміст ГП становить, в середньому, 28% впродовж 14-ти діб, проте вже після реабілітаційного періоду частка впливу значно зростає і досягає рівня 91% (табл. Г.10). Близько 45% припадає на частку впливу гістаміну (1 і 8 мкг/кг), на протязі 14-ти діб його дії. Привертає увагу взаємна дія ГХН (20 мг/л) і гістаміну в концентрації 8 мкг/кг (частка впливу в середньому 22%), в той час як одночасній дії ГХН (20 мг/л) і гістаміну, в концентрації 1 мкг/кг, належить лише (в середньому) 8% (табл. Г.10). На ТБК-позитивні продукти, у серці, більш виражений вплив чинить ГХН, у концентрації 5 мг/л, порівняно з ГХН, у концентрації 20 мг/л, впродовж дослідження, а також гістамін у концентрації 8 мкг/кг, порівняно з гістаміном у концентрації 1 мкг/кг (табл. Г.11, 12). Одночасне введення ГХН у концентрації 20 мг/л та гістаміну (1 і 8 мкг/кг), чинить більш виражену дію на вміст ТБК-позитивних продуктів у серцевому м'язі (близько 50% впродовж дослідження), порівняно з групою тварин, яким сумісно вводили ГХН (5 мг/л) і гістамін (1 і 8 мкг/кг) (табл. Г.11, 12).

Отже, в результаті проведеного двофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що на вміст первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації у плазмі значний вплив має ГХН і одночасне введення гістаміну та ГХН. У тканинах легень щурів потужну дію, на вміст ТБК-позитивних продуктів, чинить сумісне введення ГХН (5 і 20 мг/л) та гістаміну в концентрації 8 мкг/кг, тоді як на кількість ГП переважає одночасний вплив ГХН, у концентрації 5 мг/л, і гістаміну (1 мкг/кг і 8 мкг/кг). У тканинах легень, на вміст ГП, значно діє ГХН у концентрації 20 мг/л. Потрібно зазначити, що у серцевому м'язі

переважає частка впливу одночасного введення гістаміну і ГХН, впродовж досліду, а також частка впливу гістаміну в концентрації 8 мкг/кг (порівняно з гістаміном у концентрації 1 мкг/кг).

Узагальнюючи отримані результати, нами запропоновано гіпотетичні схеми механізму дії досліджуваних чинників. Згідно рисунку Д.1, гістамін зумовлює інтенсифікацію процесів ліпопероксидації в легенях та нирках щура. Відомо, що легені містять велику кількість рецепторів до гістаміну, при активації яких відбувається спазмування гладеньких м'язів бронхів. В результаті порушується нормальна робота легень, накопичується сурфактант і порушується газообмін. У крові зменшується кількість кисню, вона стає густою (зміна реологічних властивостей), порушуються процеси вільнорадикальних реакцій (згідно гіпотетичної схеми). Це веде до руйнування тканинних базофілів в сполучній тканині легень і до підвищення в них вмісту гістаміну. З легень кров рухається до різних внутрішніх органів. Важливо відмітити, що в серцевому м'язі і в печінці – в органах, для нормальної роботи яких потрібна велика кількість кисню – інтенсивність процесів ПОЛ знижується. Відомо, що гістамін збільшує амплітуду повільного вхідного струму (який має Ca^{2+} природу) потенціалу дії міокарда [90]. У серці є велика кількість рецепторів до гістаміну, активація яких регулює роботу серцевого м'яза. В нирках інтенсивність процесів ліпопероксидації зростають, що пов'язано з токсичними ефектами метаболітів гістаміну.

При вipoюванні інтактним тваринам ГХН ця сполука, в першу чергу, надходить в кров (де інтенсифікує процеси ліпопероксидації), печінку (де порушує прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз) (рис. Д.3). Понижує вміст ТБК-активних продуктів та порушує кількість первинних продуктів ПОЛ в серцевому м'язі. Відомо, що додаткова кількість іонів Na^{+} змінює амплітуду швидкого вхідного струму потенціалу дії міокарду [41]. ГХН інтенсифікує вільнорадикальні реакції як у легенях, так і в нирках, що підтверджує деструктивну дію цієї речовини (рис. Д.2). Негативним фактором дії ГХН на тканини є той факт, що він веде до спадання активності ГПО – ферменту, який

знищує гідропероксиди та пероксид водню. Такі зміни показників зберігаються в тканинах організму щура і за одночасного введення гістаміну і ГХН, що підтверджується кластерним аналізом. Випоювання ГХН на фоні дії гістаміну справляє значний негативний вплив на нирки щура, де вміст ТБК-активних продукті підвищуються, більш інтенсивно зростає СОД та спадає активність ГПО (рис. Д.2). Одночасна дія гістаміну і ГХН порушує будову мітохондрій та ендоплазматичної сітки органів. Отже, дія ГХН, на тлі впливу гістаміну, не зумовлює повернення морфо-функціональних параметрів до норми, що є негативним явищем.

ВИСНОВКИ:

У роботі, відповідно до поставленої мети та завдань, досліджено вплив гістаміну та ГХН, а також дію ГХН на фоні впливу гістаміну, на вільнорадикальні процеси та стан антиоксидантної системи різних органів щурів. Функціональні зміни плазми крові, нирок, печінки, легень і серцевого м'язу підтвердилися їхніми структурними змінами.

1. Екзогенне введення гістаміну щурам веде до періодичних змін ендогенного вмісту гістаміну в крові. Вплив ГХН та одночасна дія ГХН і гістаміну зумовлює зниження його вмісту в крові. Проте, в легеневій тканині гістамін та ГХН зумовлюють зростання вмісту його, впродовж досліджу.

2. Гістамін викликає підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації у плазмі, легенях, нирках щура та їхнє зниження у серці і печінці. Одночасне введення в організм тварин гістаміну і ГХН веде до зниження вмісту продуктів ліпопероксидації у серці, а також до підвищення ТБК-активних продуктів у нирках, плазмі та легенях. У печінці, за дії ГХН і гістаміну, вміст продуктів ліпопероксидації періодично змінюється, впродовж досліджу.

3. Випоювання тваринам ГХН зумовлює зниження вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації у серці, підвищення – у нирках, легенях та до порушення вмісту продуктів вільнорадикального окиснення у інших досліджуваних органах. В печінці більш виражений негативний вплив на інтенсивність ПОЛ спричинює ГХН, у концентрації 5 мг/л, тоді як у легенях – ГХН, у концентрації 20 мг/л.

4. Дія гістаміну та взаємний його вплив з ГХН викликає зростання активності СОД у серці, нирках, плазмі та легенях, а також спадання активності цього ферменту в печінці. Випоювання щурам ГХН зумовлює зростання активності цього ферменту у серці, нирках, легенях. При дії гістаміну та ГХН активність КАТ зростає в серці, легенях та печінці та спадає у нирках та плазмі. Дія гістаміну призводить до спадання активності ГПО в серці, нирках, а також до зростання у печінці щурів. За одночасного ведення в організм тварин

гістаміну і ГХН, а також при вipoюванні самого ГХН відбувається пригнічення активності ГПО в усіх досліджуваних тканинах.

5. Екзогенне введення щурам гістаміну призводить до периваскулярного набряку легень, спазму бронхіол, звуження просвіту альвеол, набрякання сполучної тканини між кардіоміоцитами, вакуолізації клітин, застою крові в судинах. Одночасна дія гістаміну та ГХН зумовлює деструктивні зміни клітин. ГХН, концентрацією 5 та 20 мг/л, зумовлює зміни у будові клітин легень, печінки, серцевого м'язу та нирок.

6. В результаті аналізу електронограм встановлено, що тканини легень є більш чутливими до дії гістаміну, порівняно з серцевим м'язом та печінкою. Одночасна дія ГХН (20 мг/л) та гістаміну (8 мкг/кг), в печінці та серцевому м'язі зумовлюють порушення, у більшій мірі, структуру мітохондрій. Вплив ГХН, концентрацією 5 мг/л, на фоні дії гістаміну, викликає зміни в мітохондріях та ендоплазматичній сітці легень і печінки щурів, тоді як у серцевому м'язі цих змін не спостерігається ні на 7, ні на 14 доби дослідю.

За допомогою дисперсійного аналізу встановлено, що на вміст продуктів ліпопероксидації в тканинах щурів значний вплив має гіпохлорит натрію і одночасна дія гістаміну та гіпохлориту натрію. За результатами кластерного аналізу показано, що ГХН і одночасний вплив гістаміну і гіпохлориту натрію виявляють схожий ефект на інтенсивність процесів ліпопероксидації та активність ферментів антиоксидантної системи тканин щурів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Астафєва Н.Г. Лекарственная аллергия / Н.Г. Астафєва, Л.А. Горячкина // Аллергология, 2000. – № 2. – С. 40–50.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты и обмен липидов / О.Я. Бабак // К.: Здоров'я України, 2004. – № 10. – С. 4.
3. Бабак О.Я. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко // Харьков: Основа, 1997. – С. 240.
4. Барабой В.А. Биоантиоксиданты / Барабой В.А. – К.: Книга плюс, 2006. – С. 460.
5. Боднар Я.Я. Патологічна анатомія і патологічна фізіологія людини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 494 с.
6. Быстрова М.Ф. Перекись водорода и пероксиредоксины в редокс-регуляции внутриклеточной сигнализации / М.Ф. Быстрова, Е.Н. Буданова. – Биологические мембраны, 2007. – Т. 24, № 2. – С. 115–125.
7. Величенко А.Б. Химический состав и стабильность растворов гипохлорита натрия медицинского назначения / А.Б. Величенко, Т.В. Лукьяненко, И.Л. Плаксиенко и другие // Вопросы химии и хим. технологи, 2006. – № 6. – С. 150–155.
8. Величенко А.Б. Химический состав и стабильность растворов гипохлорита натрия медицинского назначения / А.Б. Величенко, Т.В. Лукьяненко, И.Л. Плаксиенко и другие // Вопросы химии и хим. технологи, 2006. – № 6. – С. 156–160.
9. Величенко А.Б. Химический состав и стабильность растворов гипохлорита натрия медицинского назначения / А.Б. Величенко, Т.В. Лукьяненко, И.Л. Плаксиенко и другие // Вопросы химии и хим. технологи, 2006. – № 6. – С. 160–164.
10. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии // Биохимия. – 2004. – Т. 69, вып. 1. – С. 5–7.

11. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Сорос. обр. журн., 2000. – № 12. – С. 13–19.
12. Волошин П.В. Аналіз поширеності та зачворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко // Міжнародний неврологічний журнал, 2006. – № 3 (7). – С. 9–13.
13. Взаимодействие гипохлорита с гидропероксидом жирной кислоты приводит к образованию свободных радикалов / А.В. Чеканов, О.М. Панасенко, А.Н. Осипов и др. // Биофизика, 2005. – Т. 50, вып. 1. – С. 13–19.
14. Вороніна Л.М. Лабораторні та семінарські заняття з біологічної хімії. Навч. посібник для студ. вищ. навч. закл. / Л.М. Вороніна, В.Ф. Десенко, А.Л. Загайко та ін. // Х.: НФаУ, 2004. 384 с.
15. Гелетій Є.М. Вплив препарату дистинол на стан ферментативної системи антиоксидантного захисту організму фазанів // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького, 2006. – Т. 8, № 2(29), ч. 2. – С. 27–31.
16. Гематологічні показники щурів при застосуванні розчину гіпохлориту натрію / Я.В. Бабчій, У.І. Тесарівська, С.Я. Мартиник та ін. // Науково-технічний бюлетень. – Львів: Ін-т біології тварин, 2006. – Вип. 7, № 1–2. – С. 112–117.
17. Голиченкова В.А. Методы эмбриологических исследований: учеб. пособие / – М.: Изд-во МГУ, 1996. – 177 с.(89).
18. Головчак Н.П. Зміна інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів у печінці курей за дії гіпохлориту натрію / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, Г.І. Коцюмбас, О.І. Бішко, Д.І. Санагурський // Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 22-23 квітня 2010 р.): тези доповідей, Одеса, 2010. – С. 46.
19. Головчак Н.П. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз печінки птиці за дії гіпохлориту натрію різних концентрацій / Н.П. Головчак, Г.І.

Коцюмбас, О.І. Бішко, Д.І. Санагурський // Фізика живого, 2011. – Т.18. №2. – 146-152.

20. Головчак Н.П. Процеси перекисного окиснення ліпідів у живих організмах: монографія / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, Г.І. Коцюмбас, Д.І. Санагурський – Львів: ЛНУ імені Івана Франка, 2012. – 250 с.

21. Грэхам-Смит Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии / Д.Г. Грэхам-Смит, Дж.К. Аронсон М.: Медицина, 2000. 744 с.

22. Гріднєв О.Е. Перекисне окислення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерол, 2005. – № 5. – С. 80–83.

23. Грінченко О. Порівняльний аналіз впливу різних доз таурину на гістамінову шлункову секрецію / О. Грінченко, П. Янчук // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2011. – Вип. 57. – С. 222–235.

24. Гудкова Л.В. Кинетические свойства каталазы *Penicillium vitale*. Каталазная реакция фермента / Л.В. Гудкова, Н.В. Латышко, О.А. Гудкова // Біополімери і клітина, 2003. – Т. 19, № 1. – С. 31–36.

25. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина // СПб.: Издательство Медицинская пресса, 2006. – 400 с.

26. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. химии, 2001. – 76, № 6. – С. 136–141.

27. Дубиніна О. Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків / О. Ю. Дубиніна // Мед. хім., 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5–12.

28. Ємельяненко О.В. Зміни антиокислювального гомеостазу при оваріоектомії у собак // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – 2006. – Т. 8, № 2(29). Ч. 2.– С. 57–61.

29. Заморський І.І. Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в передньому мозку щурів при дії поліхроматичного некогерентного

поляризованого світла на точку акупунктури / І.І. Заморський, С.О. Гуляр // Фізіол. журн., 2004. – Т. 50, № 3. – С. 59–64.

30. Зинь А.Р. Вільнорадикальні процеси та стан іонтранспортувальних систем зародків в'юна за дії гіпохлориту натрію – біофізика: автореф дис...канд. біол. наук – Львів, 2013. – 20 с.

31. Зинь А.Р. Вплив гіпохлориту натрію на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз зародків в'юна протягом раннього ембріогенезу / А.Р. Зинь, Н.П. Головчак, А.В. Тарновська та ін. // Біологічні студії, 2012. – 6(1). – С. 67–76.

32. Калинина Е.В. Изменение экспрессии генов антиоксидантных ферментов, гемоксигеназы-1, bcl-2, bcl-xl и уровня активных форм кислорода при формировании резистентности опухолевых клеток к доксорубину / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, А.Н. Саприн та ін. // Биохимия, 2006. – Т. 71, вып. 11. – С. 1475–1487.

33. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т. Т. 1 / Пер. с англ. / Катцунг Б.Г. // М.; СПб: Бином; Невский Диалект, 1998. – С. 608.

34. Керимов Б.Ф. Глутатиондефицитное состояние нервной ткани голодавших животных интенсифицирует пероксидное окисление липидов и окисление белковых SH-групп / Б.Ф. Керимов // Укр. біохім. ж-л, 2004. – Т. 76, № 1. – С. 108–113.

35. Кирюткин Г.В. Гипохлориты / Г.В. Кирюткин, И.Ф. Горлов // Волгоград, 2002. –С.484 с.

36. Коваленко В.М. Вплив експериментальної полівітаміної композиції на процеси детоксикації ізоніазиду в печінці щурів за умов його тривалої дії / В.М. Коваленко, А.К. Вороніна, Г.М. Шаяхметова та ін. // Експериментальна і клінічна медицина, 2004. – №1. – С. 20–23.

37. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.Г. Рем // М.: Мир, 2000. – С. 469.

38. Комаренко В.І. Дослідження ролі n1-рецепторів у реакціях ворітних судин печінки щурів на гістамін / В.І. Комаренко, А.А. Терехов, А.П.

Воробйова, П.І. Янчук // Черкас. нац. ун-т. Сер. біол. Науки, 2008. – Вип. 128. – С. 54–58.

39. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело, 1988. – № 1. – С. 16–19.

40. Коршун М.М. Закономірності вільнорадикального окислення та енергетичного обміну в життєвоважливих органах експериментальних тварин при тривалій поєднаній дії малих доз іонізуючої радіації та хімічних забруднювачів ґрунту / М.М. Коршун, Н.А. Колесова, І.І. Ткаченко та ін. // Совр. проблемы токсикол., 2001. – № 1. – С. 32–38.

41. Костюк Г.П. Біофізика: учебник для вузов / Г.П. Костюк – Киев: Узд Высшая школа, 1988. – 504 с.

42. Костюк В.А. Простой и чувствительной метод определения СОД, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.М. Ковалева // Вопросы мед. химии, 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.

43. Коцюмбас Г.І. Морфологічна характеристика нервової тканини головного мозку шурів при застосуванні розчину гіпохлориту натрію на тлі Т-2 токсикозу // Науково-технічний бюлетень, Львів, 2005. – Вип. 6, № 3,4. – С. 183–187.

44. Коцюмбас І.Я. Вивчення стабільності та токсичності розчину гіпохлориту натрію / І.Я. Коцюмбас, О.М. Брезвин, Г.Ю. Тесляр // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. Біла Церква, 2005. – Вип. 33. – С. 97–101.

45. Коцюмбас І.Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / Коцюмбас І.Я. // Львів: Тріада плюс, 2006. – С. 360.

46. Коцюмбас І.Я. Перспективи застосування гіпохлоритів у ветеринарній медицині / І.Я. Коцюмбас, О.Б. Веліченко, Г.І. Коцюмбас та ін. – Львів: Вид-во Афіша, 2009. – С. 312.

47. Коцюмбас І.Я. Т-2 токсикоз птиці: Методичні рекомендації / І.Я. Коцюмбас // К.: Тріада плюс, 2004. –13 с.

48. Крищенко В.П. Техніка лабораторних робіт / Крищенко В.П. // К., Урожай, 1990. – С. 229.
49. Кушнір Г.В. Застосування розчинів гіпохлориту натрію при спонтанному Т-2 токсикозі поросят / Г.В. Кушнір, І.Я. Коцюмбас, О.М. Брезвин // Наук.-техн. бюл., Львів, 2006. – Вип. 7, № 1–2. – С. 217–221.
50. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология, 2000. – Т. 40, №7. – С. 48–61.
51. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. К.: Гол. ред. УРЕ, 1989. – С. 544.
52. Лопатин С.В. Опыт применения низкоконцентрированных растворов гипохлорита натрия в лечении диабетических поражений нижних конечностей, а также некоторых других заболеваний // МИС-РТ, 2005, № 36–2. – С. 24–31.
53. Лусс Л.В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи // Аллергология, 2000. – №3. – С. 29–33.
54. Луцак В.І. Показники оксидативного стресу. 2. Пероксиди ліпідів / В.І. Луцак, Т.В. Багнюкова, Л.І. Лужна // Укр. біохім. журн., 2006. – Т. 78, № 5. – С. 113–119.
55. Ляхович В.В. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент / В.В. Ляхович, В.А. Вавилин, Н.К. Зенков // Биохимия, 2006. – Т. 71, вып. 9. – С. 1183–1197.
56. Мацьопа І.В., Григор'єва Н.П., Мецишин І.Ф. Адаптація антиоксидантної системи нирок щурів до різних світлових режимів за інтоксикації тетрахлорметаном та дії мелатоніну / І.В. Мацьопа, Н.П. Григор'єва, І.Ф. Мецишин // Укр. біохім. ж-л., 2010. – Т. 82, № 2. – С. 75–84.
57. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. // М.: Фирма «Слово», 2006. – С.556.

58. Меркулов Г.А. Курс патологической техники / Г.А. Меркулов // М.: Медицина, 1969. – С. 240.
59. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.М. Моин // Лабораторное дело, 1986. – № 2. – С. 724–727.
60. Недогода В.В. Гипохлорит натрия – перспективный метод лечения больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В.В. Недогода, З.С. Скворцова, О.Ю. Свириденко и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2002. – № 2–3, тезисы № 284. – С. 88.
61. Нестерова Л.А. Характеристика связывания специфического блокатора [+Н]-хинуклидинилбензилата М-холинорецепторами мембран коры мозга крыс / Л.А. Нестерова, Е.А. Смурова, Б.Н. Манухин // Доклады Академии Наук, 1995. – 343(2). – С. 268–271.
62. Олексюк Н.П. Активність про- і антиоксидантних систем у печінці прісноводних риб у різні пори року / Н.П. Олексюк, В.Г. Янович // Укр. біохім. журн., – 2010. – 82 (3). – С.41–48.
63. Паттерсон Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. / Под ред. А.Г. Чучалина и соавт. // М.: ГЭОТАР, Медицина, 2000. – С. 768.
64. Пероксид водорода, образуемый внутри митохондрий, участвует в передаче апоптозного сигнала от клетки к клетке / О.Ю. Плетюшкина, Е.К. Фетисова, К.Г. Лямзаев и др. // Биохимия. – 2006. – Т. 71, вып. 1. – С. 75–84.
65. Плетюшкина О.Ю. Пероксид водовода, образуемый внутри митохондрий, участвует в передаче апоптозного сигнала от клетки к клетке / О.Ю. Плетюшкина, Е.К. Фетисова, К.Г. Лямзаев и др. // Биохимия, 2006. – Т. 71, вып. 1. – С. 75–84.
66. Подгорная Л.А. Влияние гистамина на локальный кровоток в печени / Л.А. Подгорная, А.П. Чеишвили // Проблемы физиологии гипоталамуса, 1991. – Вып. 9. – С. 151–158.
67. Подколзин А.А. Система антиоксидантной защиты организма и

старение / А.А. Подколзин, А.Г. Мегреладзе, В.И. Донцов и др. // Профилактика старения. Ежегодник, 2000. – Вып. 3. – С. 38–56.

68. Поликар А. Элементы патологии клетки / А. Поликар, М. Бесси // Издво "Мир", Москва, 1970. – С. 348.

69. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації / І.Ф. Беленічев, Є.Л. Левицький, С.І. Коваленко та ін. // Современные проблемы токсикологии, 2002. – № 4. – С. 9–14.

70. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В. Адоианова, А.В. Артамасова // М.: Триада–Х, 1999. С. 472.

71. Ратич І.Б. Видові та органно-тканинні особливості антиоксидантного статусу у птахів / І.Б. Ратич, У.А. Мартинюк // Наук. вісник Львів. нац. акад. ветерин. Медич. ім. С.З. Гжицького, 2006. – Т. 8, № 2(29). Ч. 2. – С. 125–130.

72. Реагентный способ дезинфекции помещений парами хлорноватистой кислоты. 1. Закономерности испарения и деструкции НСЮ / Н.В. Николенко, В.И. Хомюк, Г.И. Коцюмбас и др. // Вопр. химии и хим. технологии, 2006. – № 5. – С. 30–34.

73. Реагентный способ дезинфекции помещений парами хлорноватистой кислоты. 2. Реакционная способность НСЮ / Н.В. Николенко, В.И. Хомюк, Г.И. Коцюмбас и др. // Вопр. химии и хим. Технологии, 2006. – № 6. – С. 28–32.

74. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Д. Бростофф, Д. Мейл // М.: Мир., 2000. – С. 592.

75. Роль оксидативного стресу в патогенезі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця / С.О. Гаврилюк, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова та ін. // Укр. біохім. ж-л, 2005. – Т. 77, № 6. – С. 16–22.

76. Салига Ю.Т. Електронна мікроскопія біологічних об'єктів / Салига Ю.Т., Снытинський В.В. // Львів: Світ, 1999. – 152 с.

77. Селиверстов В.В. Методические указания по количественному определению гистамина в рыбе с помощью тест-системы ридаскрин гистамин

(ridascreEn® histamin) (производство фирмы Ар-Биофарм/r-biopharm, Германия)
// Департамент ветеринари, 2000. – С. 46–49.

78. Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Опыт применения современных антигистаминных средств в дерматологической практике // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2001. – С. 56–63.

79. Скельян Н.А. Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение / Н.А. Скельян // Мн.: Беларусь, 2000. – С. 286.

80. Скляр О.Я. Клінічна біохімія: Підручник / Скляр О.Я. // К.: Медицина, 2006. – С. 432.

81. Соколов А.С. Новые возможности антигистаминных препаратов (внимание на фексофенадин) / А.С. Соколов // Пульмонология, 2000. – № 2. – С. 74–78.

82. Терещенко С.В. Способи моделювання гепатиту у лабораторних тварин. В кн.: конф. проф.-викл. складу, наук. співр. і аспірантів ННІ ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва / С.В. Терещенко, О.М. Литвиненко, В.А. Грищенко // Київ: НАУ, 2006. – С. 114.

83. Терехов А.А. Вплив гістаміну на кисневий баланс печінки / А.А. Терехов, П.І. Янчук // Вісн. Київ. ун-ту. 2009. Вип. 54. С. 14–16.

84. Ткачук О.В. Роль вільнорадикальних процесів у механізмах пластичності мозку, зумовленої пренатальним стресом / О.В. Ткачук, В.Ф. Мислицький, С.С. Ткачук та ін. // Медична хімія, 2006. – Т. 8, № 3. – С. 89–91.

85. Тимирбулатов Р.Р. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.Р. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев // Лаб. дело, 1981. – № 4. – С. 209–211.

86. Труфанова В.О. Вплив гіпохлориту натрію на збереженість та показники репродуктивності курей / В.О. Труфанова, А.М. Котик, В.П. Наливайко // Птахівництво (Міжвідомчий тем. наук. зб.). – Борки, 2001. – Вип. 51. – С. 363–365.

87. Філінська О.М. Вплив похідного малеїміду на стан антиоксидантної системи печінки щурів за умов оксидативного стресу / О.М. Філінська, О.М. Яблонська, Г.В. Островська, Т.В. Рибальченко // Доповіді НАН України, 2009. – № 8. – С. 179–183.
88. Філінська О.М. Стан антиоксидантної системи печінки та матриксної металопротеїнази-2 товстого кишечника при дії похідного малеїміду за умов експериментального колоректального канцерогенезу щурів / О.М. Філінська, О.М. Яблонська, С.Я. Мандрик та ін. // Укр. біохім. ж-л, 2010. – Т. 82, № 4. – С. 27–35.
89. Харченко В.В. Природні біоантиоксиданти та печінка / В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія, 2007. – №6 (38). – С. 79–85.
90. Цибенко В.О. Фізіологія серцево-судинної системи / В.О. Дибенко // Навчальний посібник, К.: Фітосоціоцентр, 2002. – 248 с.
91. Цыбенко В.А. Применение импедансной плетизмографии для изучения депонирующей функции печени в остром эксперименте / В.А. Цыбенко, П.И. Янчук, П.Н. Симоненко // Физиол. журн., 1984. – Т. 30. № 6. – С. 756–758.
92. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика / И.С. Чекман // К.: Здоровья, 1991. – С. 201.
93. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує / І.С. Чекман // К.: Рада, 2000. – С. 510.
94. Чекман І.С. Клінічна фармакологія протигістамінних препаратів / І.С. Чекман // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології, 2002. – № 2. – С. 28–30.
95. Черкасов В.Г. Структурні зміни гістамінпродукуючих клітин слизової оболонки шлунка під дією метилтретбутилового ефіру в експерименті / В.Г. Черкасов, О.І. Ковальчук, І.В. Дзевульська // Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 2010. – Т. 9. № 1. – С. 67–72.
96. Чубар О.М. Глутатіонова ланка системи антиоксидантного захисту тканин печінки перепелів при хронічному навантаженні нітратом натрію та

застосуванні зерна амаранту / О.М. Чубар // Наук. вісник Львів. нац. акад. ветеринар. медич. ім. С.З. Гжицького, 2006. – Т. 8, № 2(29), ч. 2. – С. 174–179.

97. Шаповал Г.С. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода / Г.С. Шаповал, В.Ф. Громова // Укр. біохім. журн., 2003. – Т. 75, № 2. – С. 5–13.

98. Щербентовська О.М. Вплив гіпохлориту натрію на динаміку показників імунної системи щурів при експериментальному Т-2 токсикозі / О.М. Щербентовська // Науково-технічний бюлетень. – Львів, 2005. – Вип. 6, № 3,4. – С. 418–423.

99. Юрин В.М. Основы ксенобиологии: Учеб. Пособи / Юрин В.М. // Мн.: Из-во гос. ун-та, 2001. – 234 с.

100. Юрочко Ф. Клінічна фармакологія блокаторів гістамінових рецепторів / Ф. Юрочко // Медицина світу, 2000. – Т. 8. № 1. – С. 8–16.

101. Юрочко Ф. Клінічна фармакологія блокаторів гістамінових рецепторів / Ф. Юрочко // Медицина світу, 2000. – Т. 8. № 2. – С. 97–105.

102. Ястремська І.А. Вплив селективного блокатора H₂-гістамінових рецепторів фамотидіну на апоптоз лімфоїдних клітин у щурів / І.А. Ястремська, І.П. Кайдашев // Ліки, 2005. – № 5–6. – С. 45–50.

103. Ястремська І.А. Регуляція гістаміном апоптозу лімфоїдних клітин–імуннологія та алергологія: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.08. – Донецьк, 2007. – 22 с.

104. Akdis C.A., Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation / C.A. Akdis, K. Blaser // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112. - P. 15–22.

105. Aubut V. Biological properties of a neutralized 2.5% sodium hypochlorite / Aubut V. et al. // OOOOE. – 2010; 109 (2): 120-125.

106. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis / C. Bachert // Clin Ther. – 2009. – Vol. 31. – P. 921–944.

107. Berber V.B. Efficacy of various concentrations of NaOCl and

instrumentation techniques in reducing *Enterococcus faecalis* within root canals and dentinal tubules / Berber V.B., Gomes B.P., Sena N.T. et al. // *Int Endod J.* – 2006. – № 39. – P. 10-17.

108. Bernstein D.L. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis / D.L. Bernstein, L. Van Veggel, J.F. O'hanlon et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 443–448.

109. Bongers G. Molecular aspects of the histamine H3 receptor / G. Bongers, R.A. Bakker, R. Leurs // *Bio Pharmacol.* – 2007. – Vol. 73. – P. 1195–1204.

110. Bousquet J. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis – a GA2LEN study / J. Bousquet, C. Bachert, G.W. Canonica et al. // *Int. Arch Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 153. – P. 395–402.

111. Brody T. Human Pharmacology. Molecular to Clinic / T. Brody, J. Larner, K. Minneman // N.Y.: Mosby. – 1998. – P. 1001.

112. Bryce P.J. The H1 histamine receptor regulates allergic lung responses / P.J. Bryce, C.B. Mathias, K.L. Harrison et al. // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 1624–1632.

113. Buddenkotte J. Histamine and antihistamines in atopic dermatitis / J. Buddenkotte, M. Maurer, M. Steinhoff // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 709. – P. 73–80.

114. Church M.K. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males / M.K. Church // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. – P. 1330–1332.

115. Cogé F. Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine H3 receptor / F. Cogé, S.P. Guénin, V. Audinot et al. // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 355. – P. 279–288.

116. Colucci R. L-Histidine decarboxylase decreases its own transcription through down regulation of ERK activity / R. Colucci, J.V. Fleming, R. Xavier, T.C. Wang // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. G1081-G1091.

117. Cook D.A. Responses of rabbit vein to histamine / D.A. Cook, K.M.

Macleod // *Br. J. Pharmacol.* – 1978. – Vol. 62. N 2. – P. 165–170.

118. Delvalle J. Construction of a novel bifunctional biogenic amine receptor via 2 point mutations of the H₂-histamine receptor / J. Delvalle, I. Gantz, L.D. Wang et al. // *Mol. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 280–286.

119. Drutel G. Identification of rat H₃ receptor isoforms with different brain expression and signalling properties / G. Drutel, N. Peitsaro, K. Karlstedt et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1–8.

120. Dunford P.J. The role of histamine in asthma / P.J. Dunford, S.T. Holgate // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 709. – P. 53–66.

121. Dy M. Modulation of histidine decarboxylase activity and cytokine synthesis in human leukemic cell lines: relationship with basophilic and/or megakaryocytiv differentiation / M. Dy, M. Pacilio, A. Arnould et al. // *Exp. Hematol.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1295–1305.

122. Dy M. Histamine-cytokine connection in immunity and hematopoiesis / M. Dy, E. Schneider // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2004. Vol. 15. P. 393–410.

123. Elz S. Histaprodifens: synthesis, pharmacological in vitro evaluation and molecular modeling of a new class of highly active and selective histamine (H₁) receptor agonists / S. Elz, K. Kramer, H.H. Pertz et al. // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1071–1084.

124. Fajardo I. Effects of phorbol ester and dexamethasone treatment on histidine decarboxylase and ornithine decarboxylase in basophilic cells / I. Fajardo, J.L. Urdiales, M.A. Medina, F. Sanchez-Jimenez // *Biochem. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 61. – P. 1101–1106.

125. Fielding C.J. Membrane cholesterol and the regulation of signal transduction / C.J. Fielding, P.E. Fielding // *Biochem. Soc. Trans.* – 2004. – Vol 32. – P. 65–69.

126. Filinska O. Effect of maleimide derivative on oxidative stress and glutathione antioxidant system in 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in rat / O. Filinska, S. Yablonska, I. Kharchuk, S. Mandryk, I. Kotlyar,

G. Ostrovska // *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Lublin – Polonia. – Sectio DDD. Pharmacia. – 2010. – V. XXIII, № 3. – P. 191–195.*

127. Filinska O. The lipid peroxidation and the antioxidant system of the rat liver during 1,2-dimethylhydrazine-induced carcinogenesis / O. Filinska, S. Yablonska, O. Lynchak, G. Ostrovska, O. Iamshanova // *The Ukr. Biochem. J.: VII Parnas Conference. – 2009. – Vol. 81. N. 4. – P.196.*

128. Fleming J.V. Amino acid carboxy-terminal PEST domains mediate gastrin stabilization of rat L- histidine decarboxylase isoforms / J.V. Fleming, T.C. Wang // *Mol. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 4932–4947.*

129. Fleming J.V. The production of 53-55 kDa isoforms is not required for rat L-histidine decarboxylase activity / J.V. Fleming, T.C. Wang // *J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 686–694.*

130. Forman H.J. Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messenger / H.J. Forman, J.M. Fukuto, M. Torres // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2004. – V. 287. – P. 246–256.*

131. Fukushima Y. Structural and functional analysis of the canine histamine H₂-receptor by site-directed mutagenesis: N-glycosylation is not vital for its action / Y. Fukushima, Y. Oka, T. Saitoh et al. // *Biochem. J. –1995. – Vol. 310. – P. 553–558.*

132. Gantz I. Molecular cloning of the human histamine H₂ receptor / I. Gantz, G. Munzert, T. Tashiro et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1991. – Vol. 178. – P. 1386–1392.*

133. Ghosh A.K. Defective angiogenesis in the inflammatory granulation tissue in histidine decarboxylase-deficient mice but not in mast cell-deficient mice / A.K. Ghosh, N. Hirasawa, H. Ohtsu et al. // *J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 195. – P. 973–982.*

134. Grubbe R.E. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine combination vs its components in seasonal allergic rhinitis / R.E. Grubbe, W.R. Lumry, R. Anolik // *J. Investig Allergol. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 19. – P. 117–124.*

135. Haas H. The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system / H. Haas, P. Panula // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. – Vol. 4. – P. 121–130.
136. Haas H.L. Histamine in the nervous system / H.L. Haas, Sergeeva O.A., O. Selbach // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88. – P. 1183–1241.
137. Hancock A.A. Assessment of pharmacology and potential antiobesity properties of H3 receptor antagonists/inverse agonists / A.A. Hancock, M.E. Brune // *Exp. Opin Invest. Drugs.* – 2005. – Vol. 14. – P. 223–241.
138. Handley D. Therapeutic advantage antihistaminic drugs the third of generation / D. Handley, A. Magnetti, A. Higgins // *Drugs.* – 1998. – Vol. 7; N.7. – P. 1045–1054.
139. Higuchi M. Histamine H (1) receptors in patients with Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography / M. Higuchi, K. Yanai, N. Okamura et al. // *Neurosci.* – 2000. – Vol. 1999. – P. 721-729.
140. Hill S.J. International Union of pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors / S.J. Hill, C.R. Ganellin, H. Timmerman et al. // *Pharmacol. Rev.* – 1997. – Vol. 49, N 3. – P. 253–278.
141. Horak F. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber / F. Horak, P. Ziegelmayer, R. Ziegelmayer, P. Lemell // *Inflamm Res.* – 2010. – Vol. 59. – P. 391–398.
142. Jutel M. Immune regulation by histamine / M. Jutel, T. Watanabe, M. Akdis et al. // *Curr Opin. Immunol.*, 2002. – Vol. 14. – P. 735–740.
143. Jutel M. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors / M. Jutel, T. Watanabe, S. Klunker et al. // *Nature.* – 2001. – Vol. 413. – P. 420–425.
144. Kaliner M.A. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis / M.A. Kaliner, W.E. Berger, P.H. Ratner, C.J. Siegel // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 106. – P. S6–S11.
145. Kawakami T. Mast cell survival and activation by IgE in the absence of

antigen: a consideration of the biological mechanisms and relevance / T. Kawakami, J. Kitaura // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P. 4167–4173.

146. Kim M.S. Cytotoxicity of 1,2-diacetylbenzene in human neuroblastoma SHSY5Y cells is mediated by oxidative stress / M.S. Kim, M.K. Kim, K.S. Kim et al. // *Toxicology.* – 2008. – Vol. 243, № 1–2. – P. 216–223.

147. Kitbunnadaj R. Histamine receptors and their ligands / R. Kitbunnadaj // *Naresuan Univ. J.* – 2005. – Vol. 13. – P. 41–53.

148. Kobayashi T. Cloning RNA expression and chromosomal location of a mouse histamine H₂-receptor gene / T. Kobayashi, I. Inove, N.A. Jenkins et al. // *Genomics.* – 1996. – Vol. 37. – P. 390–394.

149. Kohno M. Rapid and large amount of autocrine IL-3 production is responsible for mast cell survival by IgE in the absence of antigen / M. Kohno, S. Yamasaki, V.L. Tybulewicz, T. Saito // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – P. 2059–2065.

150. Kuramasu A. Mast cell- /basophil-specific transcriptional regulation of human L-histidine decarboxylase gene by CpG methylation in the promoter region / A. Kuramasu, H. Saito, S. Suzuki et al. // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 31607–31614.

151. Leurs R. The histamine H₃ receptor: from gene cloning to H₃ receptor drug / R. Leurs, R.A. Bakker, H. Timmerman, I.J. de Esch // *Nat. Rev. Drug Disc.* – 2005. – Vol. 4. – P. 107–120.

152. Leurs R. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors / R. Leurs, M.J. Smit, H. Timmerman // *Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 66. – P. 413–463.

153. Leurs R. Guinea-pig histamine H₁ receptor: II-stable expression in Chinese hamster ovary cells reveals the interaction with three major signal transduction pathways / R. Leurs, E. Traiffort, J.M. Arrang et al. // *J. Neurochem.* – 1994. – Vol. 62. – P. 519–527.

154. Leurs R. En route to new blockbuster antihistamines: surveying the offspring of the expanding histamine receptor family / R. Leurs, H.F. Vischer, M. Wijtman, I.J.P. de Esch // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 32. – P. 250–257.

155. Liu Y. Critical role of PKC II in activation of mast cells by monomeric IgE / Y. Liu, K. Furuta, R. Teshima et al. // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 38976–38981.
156. Lowry O. H. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.G. Rosenbrough, A.L. Farr, R.C. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – 193. P. 265–275.
157. Lovenberg T.W. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor / T.W. Lovenberg, B.L. Roland, S.J. Wilson et al. // *Mol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 55. – P. 1101–1107.
158. MacGlashan D. Histamine: a mediator of inflammation / D. MacGlashan // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. S53–S9.
159. Maeda K. Induction of L-histidine decarboxylase in a human mast cell line, HMC-1 / K. Maeda, H. Taniguchi, I. Ohno et al. // *Exp. Hematol.* – 1998. – Vol. 26. – P. 325–331.
160. Maintz L. Histamine and histamine intolerance / L. Maintz, N. Novak // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1185–1193.
161. Marending M. Effect of sodium hypochlorite on human root dentine – mechanical, chemical and structural evaluation / Marending M, Luder UH, Brunner TJ et al. / Marending M., Luder U.H., Brunner T.J. et al. // *Int. Endod. J.* – 2007. – Vol.40. – P. 786-793.
162. Martines-Alvarez R.M. Antioxidant defenses in fish: biotic and abiotic factors / R.M. Martines-Alvarez, A.E. Morales, A. Sanz // *Rev. Fish Biol. Fish.* – 2005. – Vol.15, № 1. – P. 75–88.
163. Masahito O. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine system: organic cation transporter as a histamine transporter and histamine metabolism / O. Masahito, Y. Kohei, S. Yoh-Ichi et al. // *J. Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 101. – P. 24–30.
164. Mason J. Systemic safety of fexofenadine hydrochloride / J. Mason, R. Reynord, N. Rao // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – Vol. 29. – P. 163–170.
165. Mohammad S. Histamine, histamine receptors, and their role in

immunomodulation: an updated systematic / S. Mohammad, T. Tripathi, F. Sobial // Section of Immunology, The Open Immunology J. – 2009. – Vol. 2. – P. 9–41.

166. Mona-Rita Y. Immune Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy / Y. Mona-Rita, I. Cristoforo, C. Marco // Open Allergy J. – 2012. – Vol. 5. – P. 47–52.

167. Nijmeijer S. Constitutive activity of the histamine H(1) receptor / S. Nijmeijer, R. Leurs, H.F. Vischer // Methods Enzymol. – 2010. – Vol. 484. – P. 127–147.

168. Oda T. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes / T. Oda, N. Morikawa, Y. Saito // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 36781–36786.

169. Oh C.K. Eukaryotic translation initiation factor 6 enhances histamine and IL-2 production in mast cells / C.K. Oh, S.E. Filler, S.H. Cho // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P. 3606–3611.

170. Ohtsu H. Mice lacking histidine decarboxylase exhibit abnormal mast cells / H. Ohtsu, S. Tanaka, T. Terui et al. // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 502. – P. 53–56.

171. Ozdemir C. Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work? / C. Ozdemir, U.C. Kukuzsezer, M. Akdis, C.A. Akdis // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2011. – Vol. 107. – P. 381–392.

172. Parsons M.E. Histamine and its receptors / M.E. Parsons, C.R. Ganellin // Br. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 147. – P. S127-S35.

173. Passani M.B. The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders / M.B. Passani, J.S. Lin, A. Hancock, S. Crochet // Trends Pharmacol. Sci. 2004. Vol. 25. P. 618–625.

174. Patil S.U. Immunology in the clinic review series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation / S.U. Patil, W.G. Shreffler // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 167. – P. 59–66.

175. Paul E. Fexo fenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study / E.

Paul, J. Berth-Jones, J.-P. Ortorine, M.A. Stern // *J. Dermatol Treat.* – 1998. – №9. – P. 143–149.

176. Peters T.S. Do Preclinical Testing Strategies Help Predict Human Hepatotoxic Potentials? / T.S. Peters // *Toxicologic Pathology.* – 2005. – V.33, №1. – P. 146–154.

177. Rhee S.G. Intracellular messenger function of hydrogen peroxide and its regulation by peroxiredoxins / S.G. Rhee, S.W. Kang, W. Jeong et al. // *Curr. Opin. In Cell Biol.* – 2005. – V. 17. – P. 183–189.

178. Salerno E. Pharmacology for Health professionals / E. Salerno // N.Y.: Mosby. – 1999. – P. 827.

179. Schneider E. Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis / E. Schneider, M. Rolli-Derkinderen, M. Arock, M. Dy // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 255–263.

180. Sharma A. Classic histamine H1 receptor antagonists: a critical review of their metabolic and pharmacokinetic fate from a bird's eye view / A. Sharma, B.A. Hamelin // *Curr Drug Metab.* – 2003. – Vol. 4. – P. 105–129.

181. Shimamura T. Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin / T. Shimamura, M. Shiroishi, S. Weyand et al. // *Nature.* – 2011. – Vol. 475. – P. 65–70.

182. Shiraishi M. Analysis of histamine-producing cells at the late phase of allergic inflammation in rats / M. Shiraishi, N. Hirasawa, S. Oikawa et al. // *Immunol.* – 2000. – Vol. 99. – P. 600–606.

183. Simons F.E.R. Histamine and H1-antihistamines / F.E.R. Simons, C.A. Akdis // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – P. 1517–1548.

184. Smit M.J. Molecular properties and signaling pathways of the histamine H1 receptor / M.J. Smit, M. Hoffmann, H. Timmerman, R. Leurs // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – Vol. 29. – P. 19–28.

185. Smit M.J. Inverse agonism of histamine H2-antagonists accounts for up-regulation of spontaneously active histamine receptors / M.J. Smit, R. Leurs, A.E. Alevijnse et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P. 6802–6807.

186. Steinhoff M. Histamine, in Rook's textbook of dermatology / M. Steinhoff, C. Griffiths, M. Church, T.A. Luger // Blackwell Science. – 2004. – P. 50–52.
187. Szeberenyi J.B. Inhibition of effect of endogenously synthesized histamine disturbs in vitro human dendritic cell differentiation / J.B. Szeberenyi, E. Pallinger, M. Zsinko et al. // Immunol. Lett. – 2001. – Vol. 76. – P. 175–182.
188. Tanaka S. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes / S. Tanaka, A. Ichikawa // J. Pharmacol. Sci. – 2006. – Vol. 101. – P. 19–23.
189. Tanaka S. Ca²⁺ influx- mediated histamine synthesis and IL-6 release in mast cells activated by monomeric IgE // S. Tanaka, S. Mikura, E. Hashimoto et al. // Eur. J. Immunol. – 2005. – Vol. 35. – P. 460–468.
190. Tanaka S. Antigenindependent induction of histamine synthesis by immunoglobulin E in mouse bone marrow derived mast cells / S. Tanaka, Y. Takasu, S. Mikura et al. // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 196. – P. 229–235.
191. Teuscher C. Central histamine H3 receptor signaling negatively regulates susceptibility to autoimmune inflammatory disease of the CNS / C. Teuscher, M. Subramanian, R. Noubade et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. P.10146–10151.
192. Thakkar M.M. Histamine in the regulation of wakefulness / M.M. Thakkar // Sleep. Med. Rev. – 2011. – Vol. 15. – P. 65–74.
193. Togias A. H1-receptors: localization and role in airway physiology and in immune functions / A. Togias // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 112. P. S60–S8.
194. Wellendorph P. Molecular cloning and pharmacology of functionally distinct isoforms of the human histamine H(3) receptor / P. Wellendorph, M.W. Goodman, E.S. Burstein et al. // Neuropharmacol. – 2002. – Vol. 42. – P. 929–940.
195. Witton R. Neurological complications following extrusion of sodium hypochlorite solution during root canal treatment / R. Witton, K. Henthorn, M. Ethunandan, et al. // Int Endod J. – 2005. – Vol.38. – P.843-848

196. Yablonska S., Filinska O., Lynchak O., Ostrovska G. Liver's damage and glutathione antioxidant system after treatment with the colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine and novel cytostatic maleimide derivative // *The Ukr. Biochem. J.: VII Parnas Conference – 2009.* – Vol. 81. № 4. – P. 275.
197. Yokoyama H. The role of central histaminergic neurin system as an anticonvulsive mechanism in developing brain / H. Yokoyama // *Brain. Dev.* – 2001. – Vol. 23. – P. 542–547.
198. Yoshimoto T. IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils / T. Yoshimoto, H. Tsutsui, K. Tominaga et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 13962–13966.
199. Nagashima Y. Enhanced histamine production through the induction of histidine decarboxylase expression by phorbol ester in Jurkat cells / Nagashima Y., Kako K., Kim Jun-Dal, Fukamizu A. / *Molecular medicine reports*, August 27. – 2012. – P. 60–65.
200. Zhang G. Cystein oxidation and rundown of large conductance Ca^{2+} - dependent K^{+} channels / G. Zhang, R. Xu, S.H. Heinemann, T. Hoshi // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – V. 342(4). – P. 1389–1395.
201. Zhao C.M. Rat stomach ECL cells: mode of activation of histidine decarboxylase / C.M. Zhao, D. Chen, H. Yamada et al.// *Regul. Pept.* – 2003. – Vol. 114. – P. 21–27.
202. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses / T. Zuberbier // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 9–18.