



УДК: 615.9+616-008

## ВМІСТ ПЕРВИННИХ І ВТОРИННИХ ПРОДУКТІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ТКАНИНАХ ЩУРА ЗА ДІЇ ГІСТАМІНУ ТА ГІПОХЛОРИТУ НАТРІЮ

**О. І. Бішко, Н. П. Гарасим, Д. І. Санагурський**

*Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна  
e-mail: oliabishko@gmail.com*

У статті наведено дані про вплив гістаміну (біогенного аміну) та розчину гіпохлориту натрію на деякі показники перекисного окиснення ліпідів у плазмі та тканинах легень, печінки, нирки і серця щура. З'ясовано, що досліджувані чинники призводять до порушення прооксидантного гомеостазу організму щура. Встановлено, що гістамін вищої досліджуваної концентрації (8 мкг/кг) чинить більш негативний вплив на процеси ліпопероксидації у всіх досліджуваних тканинах щура порівняно з нижчою концентрацією гістаміну (1 мкг/кг). Спостерігається схожа динаміка вмісту первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації за одночасного введення щурам гістаміну та розчину гіпохлориту натрію, як у нирках, так і у легеневій тканині, де вміст гідропероксидів знижується за одночасної дії досліджуваних чинників, а вміст ТБК-активних продуктів, навпаки, зростає. Зафіксовано зміну показників вмісту гідропероксидів і ТБК-активних продуктів за випоювання розчину гіпохлориту натрію інтактним тваринам. Виявлено, що використання розчину гіпохлориту натрію як антигістамінного препарату не зумовлює повернення процесів ліпопероксидації до норми.

**Ключові слова:** гістамін, гіпохлорит натрію, перекисне окиснення ліпідів, гідропероксидація, ТБК-активні продукти.

### ВСТУП

Дослідження впливу різноманітних фізичних і хімічних чинників на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у біологічній системі є актуальними в сучасній біофізиці. Під час розвитку патологічних процесів стрімко зростає інтенсивність ліпопероксидації, що робить її універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран. Продукти ПОЛ порушують структурну цілісність мембран клітини, їхню осмотичну резистентність і електричний потенціал, окислюють тіолові сполуки і SH-групи білків, порушують структуру нуклеїнових кислот, білків, амінокислот [2, 10]. Отже, актуальність дослідження процесів ПОЛ обумовлена важливою патогенетичною роллю вільнорадикального окиснення як потужного фактора мембранодеструкції.

З даних літератури відомо, що гістамін є біогенним аміном, який в організмі викликає спазм гладких 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. У зв'язку з рефлекторним збудженням мозкової речовини наднирників виділяється адреналін, звужуються артеріоли і прискорюється серцеве скорочення та ін. [11]. Проте на сьогодні залишається невідомою його дія на процеси вільнорадикальних реакцій і стан антиоксидантної системи у крові та інших тканинах організму.

Нині як антисептик і детоксикант за різних отруєнь 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.

Для хімічної нейтралізації шкідливих сполук використовують 3–5%-ний розчин ГХН. У зазначених концентраціях він нетоксичний, виводиться з організму, має невелику молекулярну масу, завдяки чому швидко проходить крізь клітинні мембрани, і, як наслідок, може окислювати токсини, що містяться у крові та тканинах.

На сьогодні препаратів, які впливають на вивільнення, кінетику, динаміку та метаболізм гістаміну, є дуже багато. До них, зокрема, належать блокатори гістамінових рецепторів; стабілізатори мембрани клітин, які містять гістамін, передусім мастоцитів (кромолін-натрій, недокроміл-натрій, кетотифен). Проте всі вони мають негативну побічну дію на організм. Тому потрібно шукати інші способи, безпечні для організму, інактивації гістаміну. Враховуючи те, що гістамін піддається окисленню, цікавим є вивчення дії гіпохлориту натрію як додаткового окисника, на прооксидантний стан організму на фоні дії гістаміну в організмі.

Отже, метою нашої роботи було встановити зміни процесів ліпопероксидації за впливу гістаміну та перевірити нашу гіпотезу про усунення гіпохлоритом натрію негативного впливу гістаміну на вільнорадикальні процеси крові, серця, легень, печінки та нирок щурів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення поставлених завдань було проведено дослід на білих нелінійних щурах-самцях, вагою 180–200 г. Дослід тривав протягом 21 доби.

Перша група тварин слугувала контролем. Тваринам другої та третьої груп протягом 14-ти днів підшкірно вводили розчини гістаміну, концентрацією 1 та 8 мг/кг відповідно (як вихідний розчин використовували 0,01%-ний гістаміну дигідрохлорид). Обрані концентрації відповідають тим, які зумовлюють патологічні прояви в експериментальних умовах [7]. Тваринам 4-ї групи вполювали розчин ГХН концентрацією 5 мг/л, яка відповідає мінімальній терапевтичній дозі, протягом 14-ти діб. Крім того, були сформовані ще дві групи, де тваринам одночасно вводили гістамін (обох концентрацій) і ГХН. З 14-ї доби тварин залишали на реабілітацію до 21-ї доби. На 1-шу, 7-му, 14-ту і 21-шу (реабілітація, яка полягала у припиненні введення в організм щура гістаміну та ГХН з 14-ї по 21-шу добу дослідів) доби по п'ять тварин з кожної групи декапітували під легким ефірним наркозом. Відбирали зразки крові, серця, легень, печінки та нирки, які відмивали у фізіологічному розчині та заморожували у рідкому азоті, де зберігали до проведення досліджень. Наважки тканин (~ 1 г) гомогенізували за низької температури (на льодяній бані) на гомогенізаторі в буферному розчині [12]. По 1 мл гомогенату кожної проби заморожували в морозильній

камері за  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ці зразки в подальшому використовували для досліджень. Кількість протеїну в кожному зразку визначали за методом Лоурі [9].

У відібраних зразках визначали інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів, яку оцінювали за вмістом первинних продуктів ліпопероксидації – гідропероксидів (ГП) і вторинних – ТБК-активних продуктів, використовуючи методи В. В. Мирончика та Р. Р. Тимирбулатова відповідно [13, 15].

Статистичну обробку усіх результатів досліджень, кореляційний і дисперсійний аналізи проводили з використанням програми “Excel-2003” для Windows.

Для оцінки достовірності різниці між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних вираховували коефіцієнт Стьюдента. Достовірною вважалася різниця при показнику достовірності  $p \geq 0,95$ ,  $p \geq 0,99$ ,  $p \geq 0,999$ . Результати обробки представлені на рис. 1–11.

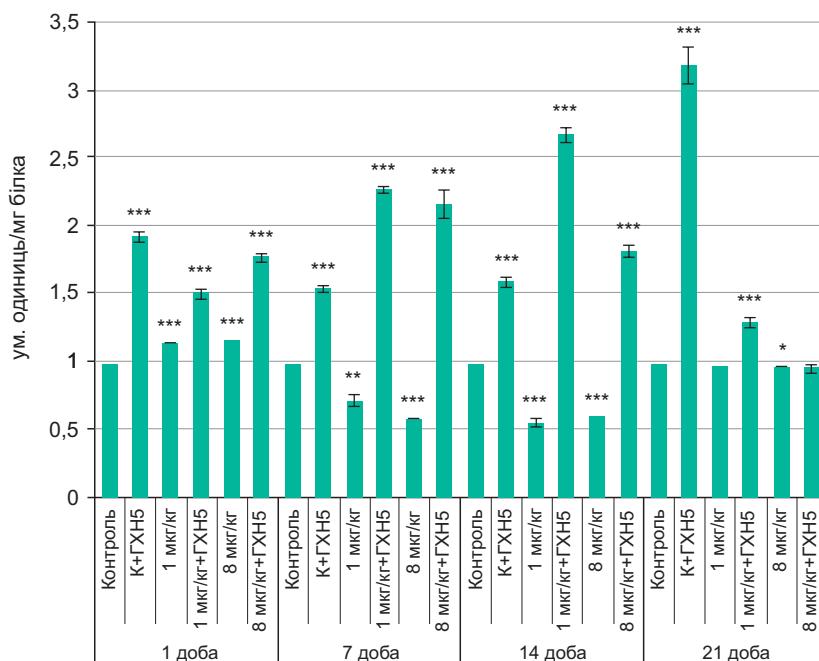
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

З даних літератури відомо, що гістамін у концентраціях 1 і 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 [7]. Тому для моделювання патологічної дії гістаміну в організмі щурів нами використано саме такі концентрації.

Нами встановлено, що у плазмі крові щурів за дії гістаміну на 1-шу добу досліду відбувається незначне підвищення вмісту ГП ( $\approx 17\%$ ). Проте вже на 7-му добу досліду вміст первинних продуктів ліпопероксидації знижується на 27 і 42% (за концентрацій 1 і 8 мкг/кг гістаміну), відповідно, відносно контрольних значень. Вміст ГП продовжує знижуватись і на 14-ту добу щодо контролю. Після реабілітаційного періоду вміст первинних продуктів ліпопероксидації за дії гістаміну обох досліджуваних концентрацій повертається до меж контролю, що свідчить про відновлення реологічних властивостей, покращення транспортних функцій крові щура, роботи антиоксидантної системи.

За одночасного введення щурам гістаміну та ГХН у плазмі крові щурів відбувається значне накопичення ГП вже на 1-шу добу досліду з поступовим підвищенням вмісту даного первинного продукту ліпопероксидації до 14-ї доби досліду. Варто зазначити, що на 21-шу добу реабілітаційного періоду за дії гістаміну в концентрації 1 мкг/кг та ГХН вміст ГП знижується щодо 14-ї доби, проте цей показник залишається підвищеним на 32% щодо контролю. За дії вищої концентрації гістаміну та ГХН вміст ГП повертається до рівня контролю, що свідчить про те, що під час реабілітаційного періоду відбувається відновлення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у крові щурів (рис. 1). Ймовірно, після дії ГХН, на фоні впливу гістаміну концентрацією 8 мкг/кг в організмі щура активуються захисні процеси, спрямовані на знищення гістаміну, покращуються фізіологічні функції крові.

Відомо, що в організмі ГХН вивільняє “активний кисень” під час реакції гідроксилювання ( $\text{RH} + \text{NaClO} \rightarrow \text{ROH} + \text{NaCl}$ ), який окиснює наявні там токсичні та баластні речовини, наприклад: сечову кислоту, ацетон, ацетоацетат, етанол, метанол, глікозиди, білірубін, анілін, аміак, сечовину, креатинін, холестерин тощо [8]. Враховуючи вищезазначене та власні результати досліджень, можна стверджувати, що ГХН зумовлює зростання вільнорадикальних процесів щодо контролю.



**Рис. 1.** Вміст гідропероксидів у плазмі щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 та 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мг/л), одночасному впливі ГХН та гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби досліджу та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$  – тут і надалі вірогідні зміни порівняно з контролем)

**Fig. 1.** The content of hydroperoxides in rat plasma under histamine concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\*\* –  $p \geq 0.999$ )

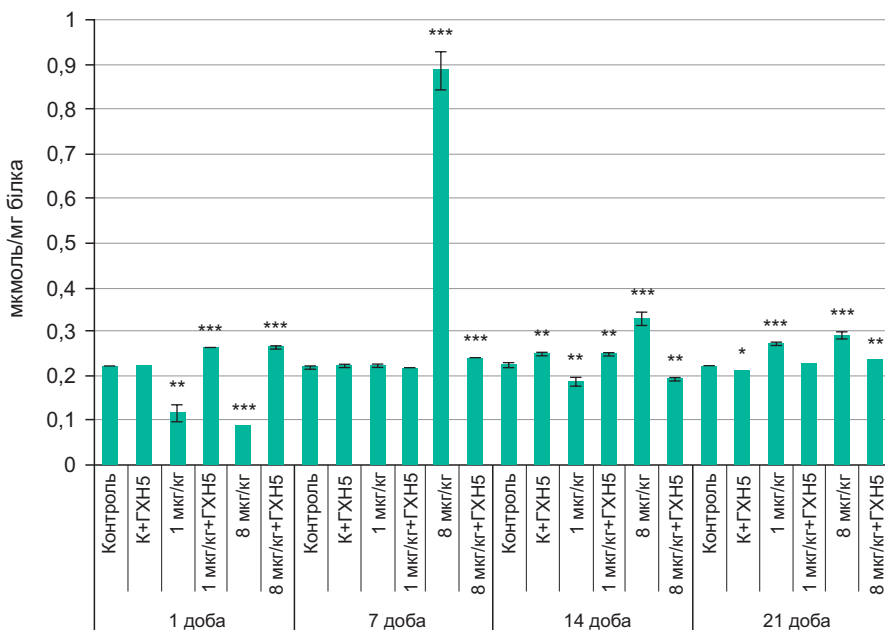
На наступному етапі досліджень важливо було вивчити дію ГХН на процеси ліпопероксидації у плазмі інтактних тварин. Таке дослідження показало значне підвищення вмісту ГП на 1-шу добу (на 97 %), на 7-му та 14-ту добу ( $\approx 60$  %), а також після реабілітаційного періоду на 227 %. Дані результати свідчать про значне зростання вільнорадикальних процесів у крові щурів за дії гіпохлориту натрію, яке зумовлене прямим впливом ГХН та, ймовірно, порушенням роботи дихального ланцюга мітохондрій, монооксигеназних реакцій, що веде до утворення значної кількості супероксид-аніон радикалів.

Отже, ГХН в організмі проявляє пряму пошкоджуючу дію на вільнорадикальні процеси в організмі. Ці результати узгоджуються з даними літератури, де зазначається, що гіпохлорити здатні окислювати органічні сполуки молекулярними та радикальними шляхами [8].

Дисперсійний аналіз засвідчив значний вплив ГХН (46–95 %) на вміст ГП у плазмі крові впродовж досліджу. Дані результати підтверджують негативну дію ГХН на процеси ліпопероксидації у плазмі крові.

За дії гістаміну обох концентрацій, на фоні зростання вмісту ГП на 1-шу добу досліджу, відбувається зниження вмісту ТБК-активних продуктів. Проте вже на 7-му добу на фоні зниження вмісту ГП, за дії гістаміну концентрацією 1 мкг/кг, вміст ТБК-активних продуктів повертається до рівня контролю, а потім знижується до 14-ї доби.

Після реабілітаційного періоду вміст вторинних продуктів ліпопероксидації зростає на 23 %. За введення в організм гістаміну концентрацією 8 мкг/кг на 7-му добу досліджується значне зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 306 %, після цього відбувається деяке зниження щодо 7-ї доби (на 14-ту добу досліджується вміст ТБК-активних продуктів зростає на 47 %). Після реабілітаційного періоду вміст ТБК-активних продуктів зростає на 32 % (рис. 2). Відомо, що гістамін в організмі викликає спазм гладких м'язів легень, а це супроводжується порушенням постачання кисню до альвеол і зниженням оксигенації крові, що зумовлює коливання вмісту продуктів ліпопероксидації в плазмі крові. Неузгоджена зміна вмісту ТБК-активних продуктів з гідропероксидами, ймовірно, відбувається через те, що ці продукти утворюються з ГП, які можуть піддаватися повторному окисленню, знешкодженню глутатіоном і глутатіонпероксидазою. Тому потрібно відмітити, що не всі ГП будуть перетворюватися в ТБК-активні продукти.



**Рис. 2.** Вміст ТБК-активних продуктів у плазмі щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мг/л), одночасному впливі ГХН і гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби досліджу та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

**Fig. 2.** The content of TBA-reactive products in rat plasma after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

Отже, дія гістаміну зумовлює порушення процесів ПОЛ. Причому гістамін концентрацією 8 мкг/кг справляє більш негативний вплив на вільнорадикальні процеси у плазмі крові щура, про що свідчить зростання вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації на 7-му, 14-ту та 21-шу доби досліджу. Варто відмітити, що навіть після реабілітаційного періоду процеси ліпопероксидації не повертаються до норми.

За введення щурам гістаміну нами зафіксовано значне підвищення густини крові, що свідчить, ймовірно, про розвиток гіпоксії. Відомо, що зниження вмісту кисню

у крові й у тканинах зумовлює порушення вільнорадикальних процесів. Відомо, що наявність гіпоксії та порушення вільнорадикальних реакцій характерні для синдрому метаболічної інтоксикації, а це і характерне для впливу гістаміну. Синдром метаболічної інтоксикації має загальні показники для різних патологічних процесів – параметри вільнорадикального окиснення, гіпоксії, підвищення концентрації середньомолекулярних пептидів. Підвищення показників синдрому метаболічної інтоксикації в організмі призводить до його інтоксикації та порушення метаболічних процесів і тканинного дихання, що зумовлює прогресування тканинної гіпоксії [6].

Зниження вмісту ГП можливе в результаті радикального перетворення їх у ТБК-активні продукти, а також у результаті знешкодження їх відновленим глутатіоном і роботою глутатіонпероксидази.

У групах тварин, яким одночасно вводили гістамін і ГХН, на фоні зростання ГП від початку досліду до 14-ї доби, вміст вторинних продуктів ліпопероксидації незначно зростав на 1-шу добу досліду та повертався до рівня контролю на 7-му добу досліду у плазмі крові. Нами встановлено зростання вмісту ТБК-активних продуктів за дії гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг, та ГХН на 14-ту добу досліду. На цю ж добу гістамін (8 мкг/кг) і ГХН ведуть до зниження вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації на 14 %. Після реабілітаційного періоду вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові повертається до меж контролю (рис. 2).

Нами не зафіксовано прямої залежності змін вмісту ТБК-активних продуктів від дії ГХН, на фоні впливу гістаміну обох концентрацій. Це свідчить про наявність різних шляхів впливу ГХН на організм щурів, ймовірно, ГХН зумовлює окиснення самого гістаміну, порушення процесів ПОЛ, діючи як окисник, і окислює також продукти ліпопероксидації.

За дії ГХН, під час дослідження вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі щурів, нами зафіксовано зростання їх вмісту лише на 14-ту добу досліду на 12 %, у той час як вміст ГП зростав упродовж усього періоду (рис. 1).

Вміст ГП і ТБК-активних продуктів корелює між собою, де наявна негативна сильна кореляція ( $r \geq -0,7$ ; зростання вмісту первинних продуктів ліпопероксидації в той час, як вторинні продукти залишаються в межах контролю).

З літературних джерел відомо, що глутамінова кислота, яка синтезується в організмі, може пригнічувати ПОЛ, зокрема синтез ТБК-активних продуктів, активацією антиоксидантного захисту [14]. Отже, ймовірно, утримання ТБК-активних продуктів у межах контролю відбувається завдяки антиоксидантній системі.

За підшкірного введення щурам гістаміну, концентрацією 1 і 8 мкг/кг у легеневої тканині відбувається першопочаткове зниження вмісту ГП на 32 та 17 %, відповідно, проте, вже на 7-му добу досліду гістамін концентрацією 1 мкг/кг зумовлює підвищення вмісту ГП на 21 %. Така ж динаміка спостерігається і у разі вивчення вмісту ТБК-активних продуктів у легенях щурів.

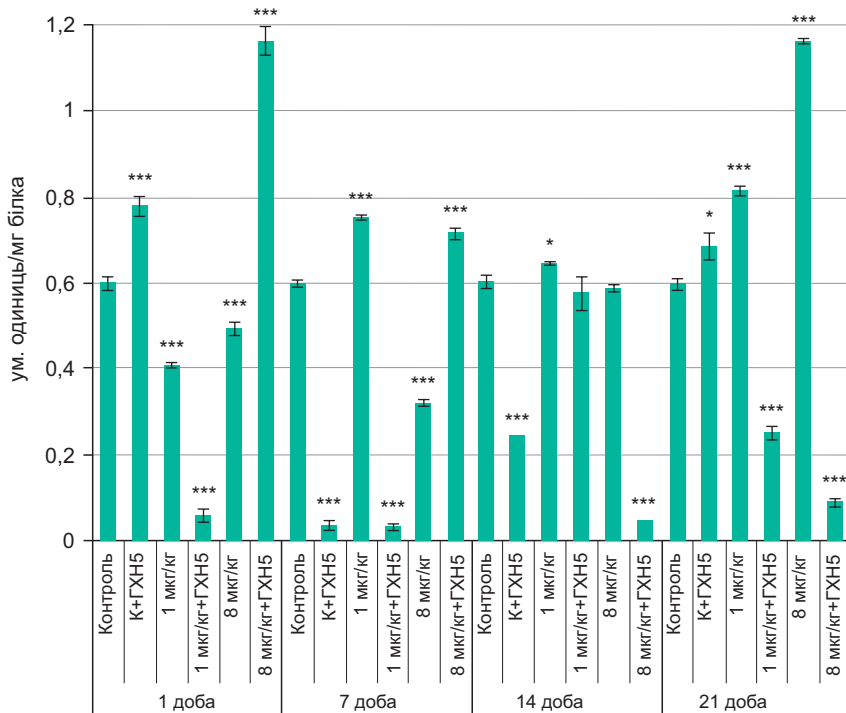
Під час дослідження продуктів ліпопероксидації за впливу гістаміну концентрацією 8 мкг/кг ми спостерігали зміну вмісту ГП і значне зростання кількості ТБК-активних продуктів на 7-му, 14-ту та 21-шу доби досліду.

Отже, нами зафіксовано негативний вплив гістаміну на процеси ліпопероксидації в тканині легень щурів, який залежить від концентрації.

Відомо, що в тканині легень містяться тучні клітини, які лежать навколо дрібних кровоносних і лімфатичних судин і в місцях скупчення нервових закінчень. Дія гістаміну реалізується через спеціальні  $H_1$ - і  $H_2$ -рецептори. Активація  $H_1$ -рецепторів

викликає спазм гладеньких м'язів, бронхіол, збільшення судинної проникності та інші прояви подразнення кінцевих закінчень блукаючого нерва повітроносних шляхів. Також є відомості, що гістамін виявляється у 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 [11].

У разі одночасного введення гістаміну концентрацією 1 мкг/кг та ГХН нами встановлено значне пониження вмісту ГП упродовж досліджу, крім 14-ї доби (що, ймовірно, пов'язано з підвищеною чутливістю легень до окисної дії ГХН на цю добу досліджу), тоді як вміст вторинних продуктів ліпопероксидації суттєво підвищується протягом усього досліджу. У групі тварин, яким вводили одночасно гістамін і ГХН, встановлено значне зниження вмісту ГП. Отже, ГХН у легенях вступає в реакцію окислення з ГП. Зростання вмісту ТБК-активних продуктів відбувається за механізмом вільнорадикального ураження гідропероксидів, у результаті чого утворюються вторинні продукти ліпопероксидації (рис. 3).



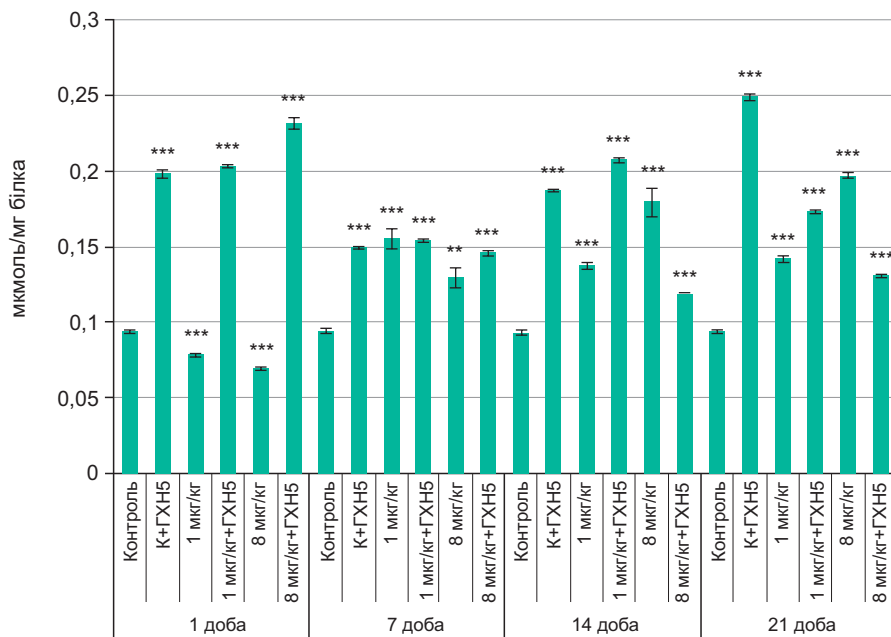
**Рис. 3.** Вміст гідропероксидів у легенях щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мг/л), одночасному впливі ГХН і гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби досліджу та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

**Fig. 3.** The content of hydroperoxides in rat lung after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5 mg/l) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\*\*\*) –  $p \geq 0.999$ )

Аналіз одночасного впливу гістаміну (8 мкг/кг) і ГХН виявив зростання вмісту ГП та ТБК-активних продуктів як на 1-шу, так і на 7-му доби досліджу (рис. 4). Зростання вмісту ТБК-активних продуктів ліпопероксидації відбувається і на 14-ту й 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.

Отже, ГХН впливає на вміст ГП, зумовлюючи їх зниження. Дія ГХН призводить до значного підвищення вторинних продуктів ліпопероксидації (ТБК-активних продуктів) у легенях щура.



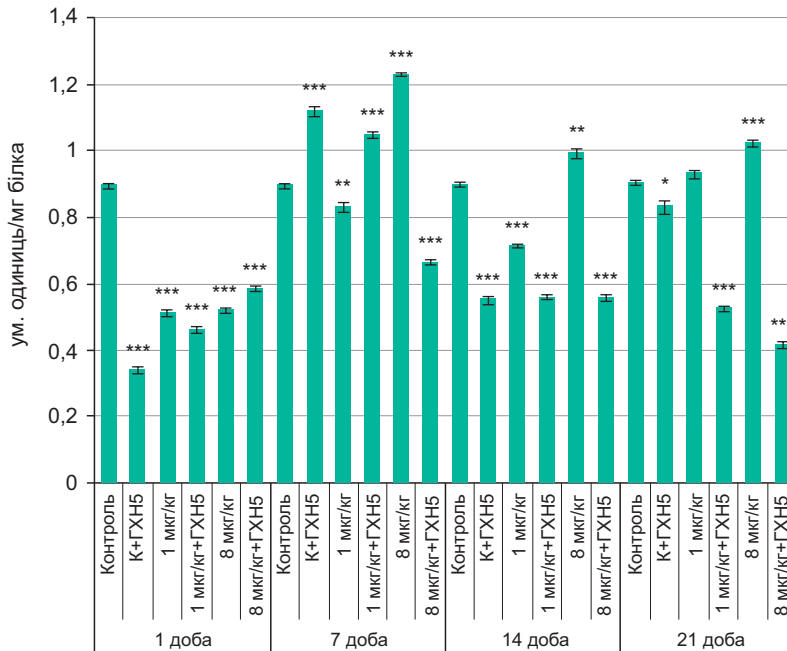
**Рис. 4.** Вміст ТБК-активних продуктів у легенях щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мг/л), одночасному впливі ГХН і гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби дослідження та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

**Fig. 4.** The content of TBA-reactive products in rat lung after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\* –  $p \geq 0.95$ ; \*\*\* –  $p \geq 0.999$ )

У разі підшкірного введення щурам гістаміну концентрацією 1 мкг/кг у серцевому м'язі спостерігається зниження вмісту гідропероксидів, упродовж усього часу введення цього біогенного аміну. Введення гістаміну вищої концентрації веде до першопочаткового зниження вмісту ГП з подальшим зростанням на 7-му, 14-ту і 21-шу доби. Під час дослідження вмісту ТБК-активних продуктів, за введення гістаміну обох досліджуваних концентрацій нами встановлено зниження їхнього вмісту (на 6–37 %).

Отже, гістамін концентрацією 1 мкг/кг зумовлює гіпоксичний стан у серцевому м'язі, про що свідчить зниження вмісту первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації. Гістамін концентрацією 8 мкг/кг зумовлює зростання вмісту первинних продуктів ліпопероксидації. Із цих результатів можна зробити висновок, що гістамін концентрацією 8 мкг/кг чинить більш негативний вплив, ніж гістамін концентрацією 1 мкг/кг, тобто спостерігається концентраційний вплив (рис. 5).





**Рис. 5.** Вміст гідропероксидів у серцевому м'язі щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мг/л), одночасному впливі ГХН і гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби досліджу та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

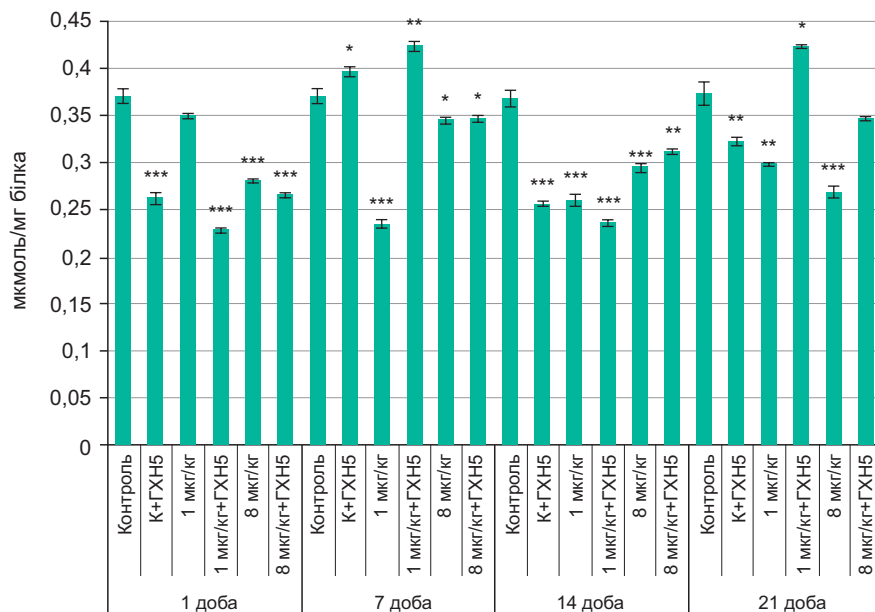
**Fig. 5.** The content of hydroperoxides in rat heart after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5 mg/l) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\*\*\*) –  $p \geq 0.999$ )

ГХН зумовлює переважне зниження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації у щурів, яким вводили паралельно гістамін різних концентрацій, упродовж досліджу. Одночасне введення ГХН та гістаміну концентрацією 1 мкг/кг призводить до попереминого підвищення та зниження вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації. За одночасного введення гістаміну концентрацією 8 мкг/кг і ГХН рівень ТБК-активних продуктів залишається приблизно на тому самому рівні, як і у групі тварин, яким вводився гістамін, концентрацією 8 мкг/кг (рис. 6).

Отже, ГХН не зумовлює повернення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу до норми. Під час вивчення дії ГХН на серцевий м'яз щура нами виявлено однакову динаміку змін первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації, а саме: зниження їх вмісту на 1-шу добу досліджу, зростання на 7-му добу і повторне зниження на 14-ту і 21-шу доби досліджу, що свідчить про порушення вільнорадикальних процесів. Ці результати узгоджуються з літературними даними [3].

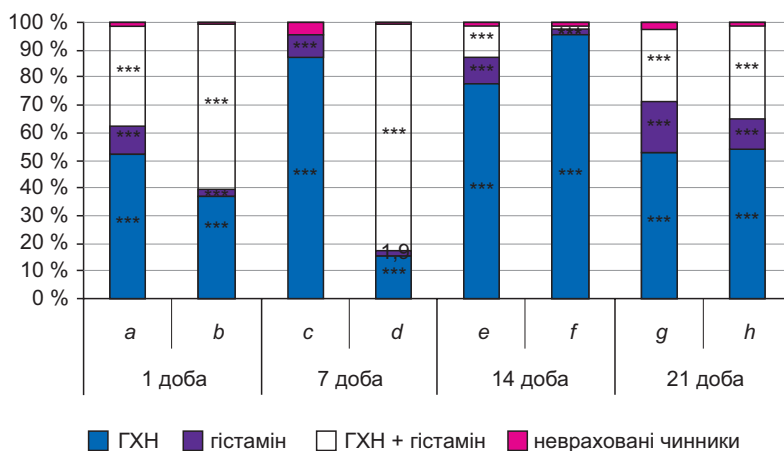
Двофакторний дисперсійний аналіз засвідчив, що на 1-шу та 7-му доби на вміст ГП у серцевому м'язі (52–87 %) домінує вплив як ГХН, так і одночасне введення ГХН з гістаміном (рис. 7). Дисперсійний аналіз довів, що на процеси ліпопероксидації переважаючий вплив чинить ГХН на 1-шу та 7-му доби, а на 14-ту і 21-шу доби – взаємний вплив гістаміну та ГХН, а також і сам ГХН.

У печінці щура за введення гістаміну концентрацією 1 мкг/кг відбувається зниження вмісту первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації впродовж усього



**Рис. 6.** Вміст ТБК-активних продуктів у серцевому м'язі щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мг/л), одночасному впливі ГХН і гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби дослідження та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

**Fig. 6.** The content of TBA-reactive products in rat heart after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )



**Рис. 7.** Двофакторний дисперсійний аналіз вмісту гідропероксидів у серцевому м'язі щура за дії ГХН (5 мг/л), гістаміну, концентрацією 1 мкг/кг (a, c, e, g) та 8 мкг/кг (b, d, f, h), взаємного впливу гістаміну концентрацією 1 мкг/кг і ГХН (a, c, e, g) та гістаміну концентрацією 8 мкг/кг і ГХН (b, d, f, h) на 1-шу, 7-му, 14-ту і 21-шу (реабілітація) доби дослідження. \*\*\* –  $p \geq 0,999$

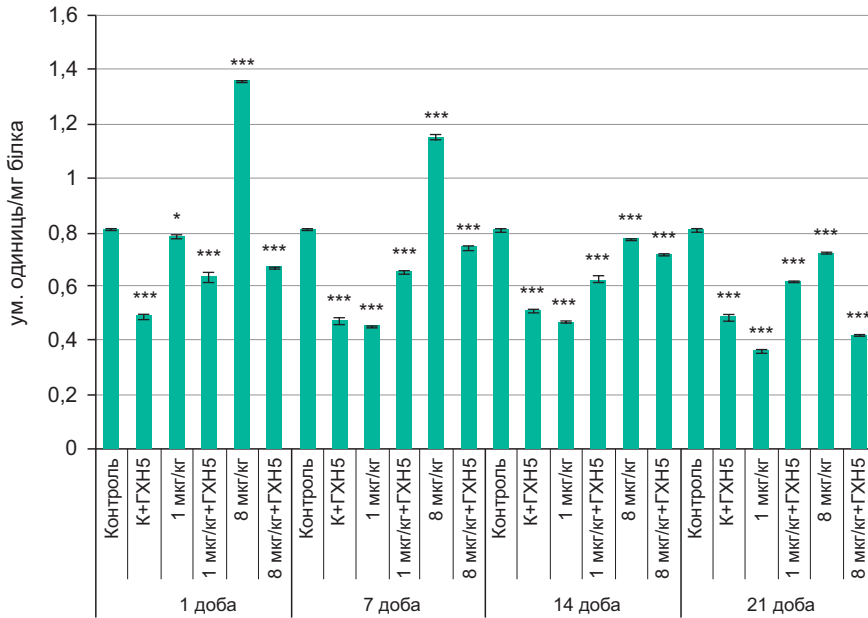
**Fig. 7.** Two-factor analysis of variance hydroperoxides content in rat heart after injection of SH (5  $\mu\text{g}/\text{l}$ ), histamine concentration of 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (a, c, e, g) and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (b, d, f, h), the mutual influence of histamine concentration of 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and SH (a, c, e, g) and histamine concentration 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and SH (b, d, f, h) on the 1, 7, 14 and 21 (rehabilitation) days of the experiment. \*\*\* –  $p \geq 0,999$

досліді (рис. 8). 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 упродовж усього досліді.

За одночасного введення щурам гістаміну та ГХН спостерігається зниження вмісту первинних продуктів ліпопероксидації протягом усього досліді, що свідчить про негативні процеси в печінці щура.

У разі паралельного введення гістаміну та ГХН на 1-шу добу відбувається значне підвищення вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації.

Випоювання щурам ГХН призводить до значного зниження вмісту ГП упродовж досліді (рис. 8). Вміст вторинних продуктів ліпопероксидації значно зростає на 1-шу та 7-му доби досліді зі зниженням до 21-ї доби (рис. 9).



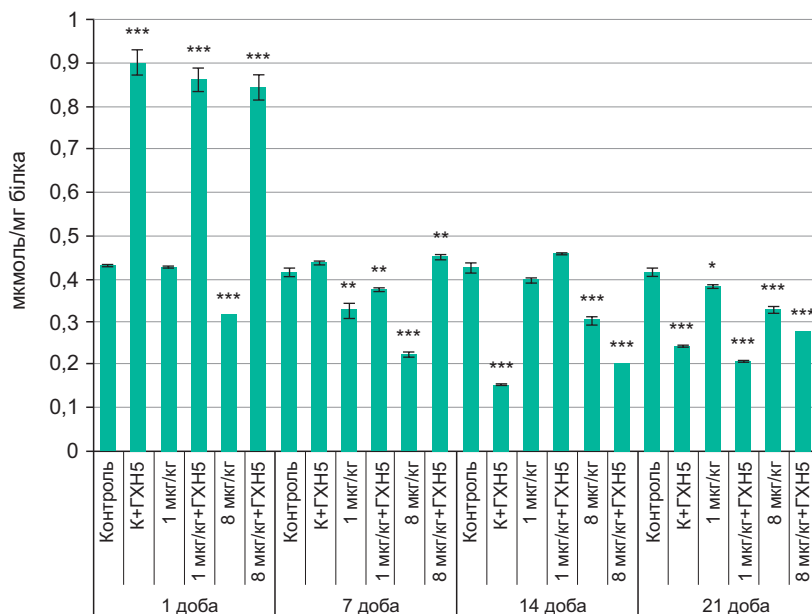
**Рис. 8.** Вміст гідропероксидів у печінці щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мг/л), одночасному впливі ГХН і гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби досліді та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

**Fig. 8.** The content of hydroperoxides in rat liver after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5 mg/l) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

Отже, ГХН у 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 [5].

Дисперсійний аналіз засвідчив домінуючий вплив гіпохлориту натрію і гістаміну на вміст ГП і ТБК-активних продуктів.

Потрібно зазначити, що у печінці наявна автономна система детоксикації організму, де в нормі відбувається витік неспарених електронів, а отже, і активних форм кисню. Ймовірно, гістамін зумовлює розвиток гіпоксії в цьому органі, а ГХН вступає в реакцію з активними формами кисню та первинними продуктами ліпопероксидації.



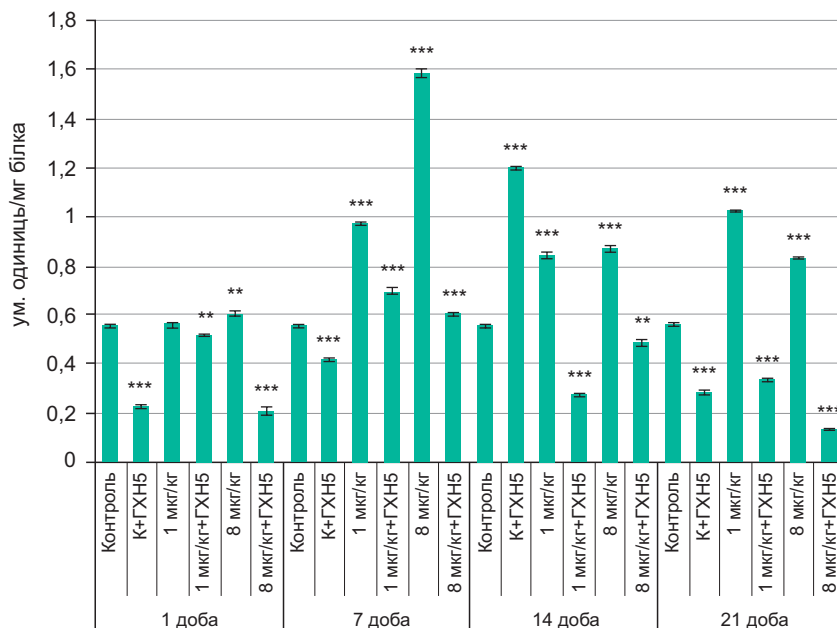
**Рис. 9.** Вміст ТБК-активних продуктів у печінці щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мкг/л), одночасному впливі ГХН і гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби дослідження та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

**Fig. 9.** The content of TBA-reactive products in rat liver after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\* –  $p \geq 0.95$ ; \*\* –  $p \geq 0.999$ )

Відомо, що нирки беруть участь у підтриманні кислотно-основної рівноваги крові, шляхом реабсорбції основних еквівалентів і виведення кислих іонів, а це сприяє підтриманню рН крові в допустимих межах. Ці процеси здійснюються переважно через реабсорбцію гідрокарбонатів, секрецію іонів гідрогену (ацидогенез) і утворення аміаку (аміногенез) [1]. Як діє ГХН на морфофункціональні параметри нирки, на сьогодні не відомо.

Дослідження вільнорадикальних процесів у нирці щура показало, що гістамін зумовлює зростання вмісту ГП упродовж дослідження. Причому введення гістаміну концентрацією 8 мкг/кг призводить до більш інтенсивного підвищення вмісту ГП (рис. 10). Гістамін концентрацією 1 мкг/кг зумовлює зростання вмісту ТБК-активних продуктів. Тоді як гістамін концентрацією 8 мкг/кг призводить до першопочаткового зниження досліджуваних продуктів ліпопероксидації (1-ша та 7-ма доби) з подальшим зростанням їхньої кількості на 21-шу добу.

Взаємна дія гістаміну та ГХН зумовлює підвищення вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації. Одночасне введення гістаміну та ГХН призводить до зниження первинних продуктів ліпопероксидації (ГП), крім 7-ї доби. Отже, спостерігається така ж динаміка, як і у легеневій тканині, де вміст ГП знижується за одночасної дії досліджуваних чинників, а вміст ТБК-активних продуктів, навпаки, зростає. У разі взаємного введення обох досліджуваних чинників, ймовірно, відбувається взаємодія ГХН з вільними радикалами та ГП, у результаті чого первинні продукти ліпопероксидації перетворюються на вторинні.



**Рис. 10.** Вміст гідропероксидів у нирках щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мг/л), одночасному впливі ГХН та гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби досліджу та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

**Fig. 10.** The content of hydroperoxides in rat kidneys after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5 mg/l) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\*\*\* –  $p \geq 0.999$ )

Дія самого ГХН у нирках щура веде до зниження вмісту ГП упродовж досліджу, крім 14-ї доби, в той час як вміст ТБК-активних продуктів значно зростає впродовж усього досліджу (рис. 11), дані результати узгоджуються з літературними даними [4].

Дисперсійний аналіз засвідчив домінуючий вплив ГХН на вміст ТБК-активних продуктів, що ще раз підтверджує негативну дію цієї речовини на процеси ліпопероксидації у нирках.

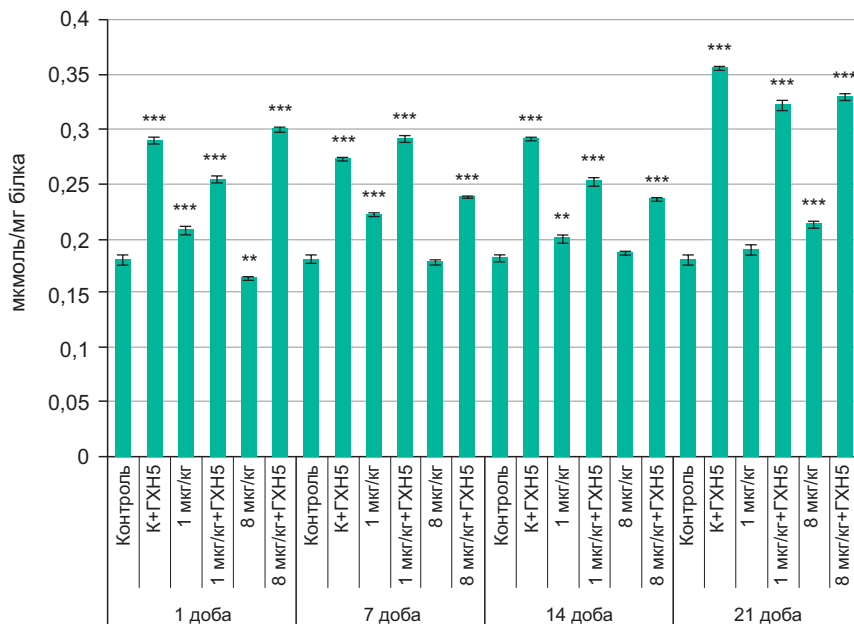
Аналіз дії гістаміну на процеси ліпопероксидації тканин щура показав тенденцію до зниження вмісту ТБК-активних продуктів у серці та печінці.

Подібна дія гістаміну виявлена у плазмі та легенях, де вміст вторинних продуктів ліпопероксидації знижується на 1-шу добу досліджу, з подальшим їх підвищенням до кінця досліджу. Потрібно зазначити, що ТБК-активні продукти, ймовірно, мають більш діагностичне значення ніж ГП, оскільки ГП можуть знешкоджуватися глутатіонпероксидазою та перетворюватися на малоновий діальдегід, який і фіксується при дослідженні вмісту ТБК-активних продуктів.

Першопочаткове зниження вмісту ТБК-активних продуктів у легенях зумовлене зниженням подачі кисню в легеневу тканину, а подальше підвищення – розвитком запальних процесів у клітинах, що призводить до зростання вмісту сурфактанту в альвеолах і, як наслідок, пошкодження мембран клітин легеневої тканини, навіть після реабілітаційного періоду.

Зниження вмісту ТБК-активних продуктів на 1-шу добу у плазмі крові щура, за дії гістаміну, як і у випадку з легеневою тканиною, пов'язане зі зниженням насичення

крові киснем. Подальше введення гістаміну, особливо вищої концентрації (8 мкг/кг), зумовлює пошкодження клітин крові та збільшення вмісту ТБК-активних продуктів.



**Рис. 11.** Вміст ТБК-активних продуктів у нирках щурів за дії гістаміну в концентраціях 1 і 8 мкг/кг, дії ГХН (5 мкг/л), одночасному впливі ГХН і гістаміну на 1-шу, 7-му, 14-ту доби дослідження та після реабілітаційного періоду (21-ша доба) (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

**Fig. 11.** The content of TBA-reactive products in rat kidneys after injection of histamine in concentrations of 1 and 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , influence of SH (5  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) and influence of SH and histamine at the 1, 7 and 14 day of experiment and after the rehabilitation period (21 day) (\* –  $p \geq 0.95$ ; \*\* –  $p \geq 0.99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0.999$ )

Зниження вмісту ТБК-активних продуктів у серці та печінці за дії гістаміну обох концентрацій упродовж дослідження зумовлене, ймовірно, зниженням метаболічної активності їхніх клітин.

## ВИСНОВКИ

1. Дія гістаміну зумовлює порушення процесів ліпопероксидації. Причому гістамін концентрацією 8 мкг/кг справляє більш негативний вплив на вільнорадикальні процеси у всіх тканинах щура.
2. Використання ГХН як антигістамінного засобу не зумовлює повернення процесів ліпопероксидації до норми.
3. Випоювання ГХН інтактним тваринам зумовлює порушення вільнорадикальних процесів у плазмі, серці, легенях, печінці та нирках щура.

1. Demidova M.A. **Visual pharmacology**. Moscow: GEOTAR-MED, 2001. 104 p. (In Russian).
2. Dubinina E.E. Role of reactive oxygen species as signaling molecules in the metabolism tissues in a state of oxidative stress. **Problems of Medical Chemistry**, 2001; 76(6): 136–141. (In Russian).

3. *Golovchak N.P.* Free radical processes in the cardiac muscle of poultry for the actions of sodium hypochlorite. **Visnyk of the Lviv University. Series Biology**, 2013; 62: 29–37. (In Ukrainian).
4. *Golovchak N.P., Kotsyumbas G.I. Galan M.B.* et al. Change the intensity of lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in protecting kidney tissue of poultry for the actions of different concentrations of sodium hypochlorite. **Biological Studies/Studia Biologica**, 2011; 5 (1): 77–84. (In Ukrainian).
5. *Golovchak N.P., Tarnovska A.V., Sanagurski D.I.* **Lipid peroxidation in living organisms**. Lviv: Ivan Franko National University of Lviv, 2012. 250 p. (In Ukrainian).
6. *Gulaga A.I., Tashchuk V.K., Polianska O.S.* Lipid peroxidation processes in patients with heart failure. **Medical Visnyk of Bukovin**, 2010; 14 (2): 122–124. (In Ukrainian).
7. *Komarenko V.I., Terekhov A.A., Vorobyova A.P., Yanchuk P.I.* Investigation of the role of H1-receptor responses in rat liver portal vessels to histamine. **Cherkasy National University of Bogdan Khmelnytsky. The Biological Sciences Series**, 2008; 128: 54–58. (In Ukrainian).
8. *Kotsyumbas I., Velichenko O., Kotsyumbas G.* **Prospects of application hypochlorite in veterinary medicine**. Lviv: TzOB VF "Afisha", 2009. 312 p. (In Ukrainian).
9. *Lowry O.H.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, 1951; 193(1): 404–415.
10. *Menshchikova E.B.* **Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants**. Moscow: Word, 2006. 556 p. (In Russian).
11. *Mohammad S., Tripathi T., Sobial F.* Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: an updated systematic, **The Open Immunology Journal**, 2009; 2: 9–41.
12. *Nesterova L.A. Smurova E.A. Manukhin B.N.* Characterization of specific binding blocker [+ H]-quinuclidinylbenzilate M-cholinergic receptors in rat brain cortex membranes. **Reports of the Academy of Sciences**, 1995; 343 (2): 268–271. (In Russian).
13. *Oleksyuk N.P., Yanovych V.G.* The activity of pro- and antioxidant systems in the liver of fresh-water fish in different seasons. **The Ukrainian Biochemical Journal**, 2010; 82 (3): 41–48. (In Ukrainian).
14. *Salyga N., Salyga Y.* Effect of L-glutamic acid and enzyme activity of glutathione metabolism and intensity of peroxide processes in rats. **Visnyk of the Lviv University. Series Biology**, 2013; 62: 61–67. (In Ukrainian).
15. *Timirbulatov R.R., Selezneva E.I.* Method for increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-blood components and its diagnostic value. **Laboratory Work**, 1981; 4: 209–211. (In Russian).

---

## CONTENT OF PRIMARY AND SECONDARY LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN RAT TISSUES UNDER THE INFLUENCE OF HISTAMINE AND SODIUM HYPOCHLORITE

**O. I. Bishko, N. P. Harasym, D. I. Sanahurskyi**

*Ivan Franko National University of Lviv, 4, Hrushevskyy St., Lviv 79005, Ukraine  
e-mail: oliabishko@gmail.com*

The article presents data on the effect of histamine (biogenic amine) and solution of sodium hypochlorite on certain indices of lipid peroxidation in plasma and tissues of the lung, liver, kidney and heart of rats. It was shown that investigated factors lead to impairment of prooxidant homeostasis in rat's organism. It was established that histamine in highest concentration (8 µg/kg) causes more expressed negative effect on the processes of lipid peroxidation in all rat tissues as compared to it's lower concentration (1 µg/kg). There is similar dynamics of content primary and secondary products of lipid

peroxidation under the action of histamine and sodium hypochlorite on kidney and lung tissues, where the content of hydroperoxides reduced by the simultaneous action of the studied factors and the content of TBA-active products, however, increased. Changes of indices of hydroperoxides and TBA-positive products content have been detected. It was shown that usage of sodium hypochlorite solution as antihistamine drug did not lead to restoration of lipid peroxidation processes to normal level.

**Keywords:** histamine, sodium hypochlorite, lipid peroxidation, hydroperoxides, TBA-active products.

## СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ТКАНЯХ КРЫСЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГИСТАМИНА И ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ

**О.И. Бишко, Н.П. Гарасим, Д.И. Санагурский**

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко  
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина  
e-mail: oliabishko@gmail.com*

В статье приведены данные о влиянии гистамина (биогенного амина) и раствора гипохлорита натрия на некоторые показатели перекисного окисления липидов в плазме крови и тканях легких, печени, почки и сердца крысы. Показано, что исследуемые факторы приводят к нарушению прооксидантного гомеостаза организма крысы. Установлено, что гистамин высшей исследуемой концентрации (8 мкг / кг) оказывает более негативное влияние на процессы липопероксидации во всех тканях крысы по сравнению с низшей концентрацией гистамина (1 мкг / кг). Наблюдается похожая динамика содержания первичных и вторичных продуктов липопероксидации при одновременном введении крысам гистамина и раствора гипохлорита натрия, как в почках, так и в легочной ткани, где содержание гидропероксидов снижается при одновременном действии исследуемых факторов, а содержание ТБК-активных продуктов, наоборот, растет. Зафиксировано изменение показателей содержания гидропероксидов и ТБК-активных продуктов при выпайивании раствора гипохлорита натрия интактным животным. Выявлено, что использование раствора гипохлорита натрия как антигистаминного препарата не вызывает возвращения процессов липопероксидации к норме.

**Ключевые слова:** гистамин, гипохлорит натрия, перекисное окисление липидов, гидропероксиды, ТБК-активные продукты.

Одержано: 17.03.2014