УДК: 577.3+615.9

СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ТА СЕРЦЕВОМУ М'ЯЗІ ЩУРА ЗА ДІЇ ГІСТАМІНУ ТА ГІПОХЛОРИТУ НАТРІЮ

О. І. БІШКО, Н. П. ГАРАСИМ, Д. І. САНАГУРСЬКИЙ

Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна;
e-mail: oliabishko@gmail.com

На фармацевтичному ринку наявний широкий спектр антигістамінних препаратів, проте вони виявляють небажані побічні ефекти. З цієї причини для знешкодження гістаміну в організмі потрібно шукати альтернативні шляхи. Тому нашу увагу привернув розчин гіпохлориту натрію, який є сильним окисним агентом. Метою роботи було дослідити дію гістаміну та гіпохлориту натрію на стан антиоксидантної системи плазми крові та серцевого м'яза щура. Показано, що досліджувані чинники призводять до порушення роботи ензимів антиоксидантної системи. Встановлено, що екзогенне введення гістаміну в дозах 1 та 8 мкг/кг зумовлює зростання активності супероксиддисмутази у плазмі крові впродовж усього досліду. Внаслідок дослідження ензимів, які розщеплюють гідропероксиди та пероксид водню, показано, що за дії гістаміну (у дозі 1 мкг/кг) на 1-шу добу досліду відбувається зростання активності глутатіонпероксидази. Проте на 7-му добу відмічено зростання активності як глутатіонпероксидази, так і каталази. Встановлено, що у плазмі крові щурів за дії гіпохлориту натрію відбувається порушення роботи супероксиддисмутази. Активність ензимів, які відповідають за знешкодження пероксиду водню та гідропероксидів, пригнічується. Внаслідок впливу гістаміну в тканинах серця відбувається розбалансування роботи супероксиддисмутази, зростання активності каталази та зниження – глутатіонпероксидази. Дія гіпохлориту натрію на серцевий м'яз інтактних тварин, а також взаємний вплив гістаміну та гіпохлориту натрію зумовлюють зростання активності супероксиддисмутази та каталази і призводить до значного зниження активності глутатіонпероксидази.

Ключові слова: гістамін, гіпохлорит натрію, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, плазма крові, серце.

Відомо, що за певних патологічних станів і під впливом деяких лікарських речовин (тубокурарин, морфін, антибіотики та ін.) збільшується вміст вільного гістаміну в крові [1]. Вільний гістамін спричинює: спазм гладких м'язів, розширення капілярів і зниження артеріального тиску, застій крові в капілярах і збільшення проникності їхніх стінок, набрякання навколишніх тканин і згущення крові [2].

У разі дії впливу на організм пошкоджуючих чинників у біологічній системі відбувається зростання інтенсивності вільнорадикальних реакцій, негативному впливу яких запобігає система антиоксидантного захисту (АОЗ) організму, до якої належать супероксиддисмутаза (СОД), каталаза та глутатіонпероксидаза. Основна функція їх полягає в нейтралізації супероксиданіон-радикала ($O_2^{\bullet-}$) і H_2O_2, які утворюються внаслідок «витоку» неспареного електрона з мітохондріального ланцюга переносу електронів [3, 4].

Нині як антисептик та детоксикант під час різних отруєнь організму почали використовувати розчин гіпохлориту натрію, який діє не тільки в шлунково-кишковому тракті, а й у крові та тканинах органів, де зв'язує ксенобіотики [5].

Для хімічної нейтралізації шкідливих сполук використовують 3–5%-й розчин гіпохлориту натрію. У зазначених концентраціях він нетоксичний, виводиться з організму, має невелику молекулярну масу, завдяки чому швидко проходить крізь клітинні мембрани, і, як наслідок, окислює токсини, що знаходяться в крові та тканинах [6].

На сьогодні препарати, які впливають на вивільнення, кінетику, динаміку та метаболізм

гістаміну, широко представлено в медичній практиці. До них, зокрема, належать блокатори гістамінових рецепторів; стабілізатори мембрани клітин, які містять гістамін, передусім мастоцитів (кромолін-натрій, недокромілнатрій, кетотіфен). Проте всі вони мають негативну побічну дію на організм. Це зумовлює пошук інших шляхів інактивації гістаміну, безпечних для організму. Враховуючи те, що гістамін може окислюватися, доцільним є вивчення дії гіпохлориту натрію, як додаткового окисника біогенного аміну в організмі.

Отже, метою нашої роботи було встановити стан системи антиоксидантного захисту за дії гістаміну та перевірити нашу гіпотезу про усунення негативного впливу біогенного аміну в крові та серці щурів за дії гіпохлориту натрію.

Матеріали і методи

Для вирішення поставлених завдань досліди було проведено на білих щурах протягом 21 доби. Тварин відбирали за принципом аналогів по 20 голів у кожній групі.

Перша група тварин слугувала контролем. Тваринам другої та третьої груп протягом 14 днів підшкірно вводили розчини гістаміну в дозах 1 та 8 мкг/кг маси тіла відповідно. Як вихідний розчин використовували 0,01%-й гістаміну дигідрохлорид. Обрані дози відповідають тим, які зумовлюють патологічні прояви в експериментальних умовах [7]. Тваринам 4-ї групи випоювали розчин гіпохлориту натрію концентрацією 20 мг/л протягом 14 діб. Крім того, було сформовано ще дві групи, тваринам яких одночасно вводили гістамін (обох досліджуваних доз) та гіпохлорит натрію. На 1-шу, 7-му, 14-ту та 21-шу (реабілітаційну) добу по п'ять тварин із кожної групи декапітували під легким ефірним наркозом. Відбирали зразки серця та плазми крові. Серцевий м'яз відмивали у фізіологічному розчині і заморожували в рідкому азоті, де зберігали до проведення досліджень. Наважки тканин (~ 1 г) гомогенізували при низькій температурі на гомогенізаторі в буферному розчині [8]. По 1 мл гомогенату кожної проби заморожували в морозильній камері за –20 ºС і в подальшому використовували для досліджень. Кількість протеїну в кожному зразку визначали методом Лоурі [9].

За методом В. А. Костюка [10] у відібраних зразках визначали активність супероксиддисмутази, каталази – за методом М. А. Королюка [11], глутатіонпероксидази – В. М. Моїна [12].

Статистичну обробку результатів досліджень (кореляційний та дисперсійний аналізи) проводили, використовуючи програми «Excel-2003» для Windows.

Для оцінки вірогідності різниці між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних вираховували коефіцієнт Стьюдента. Вірогідною вважалася різниця за $p \geq 0{,}95$, $p \geq 0{,}99$, $p \geq 0{,}999$ (рис. 1–6).

Результати та обговорення

Патологічний стан, зумовлений дією гістаміну, може призвести до порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в різних тканинах організму (оскільки відомо, що внаслідок роботи діаміноксидаз, ензимів, які знешкоджують гістамін, може утворюватися пероксид водню, який є активною формою кисню), а, отже, і до зростання вмісту супероксид-аніон радикала, який знешкоджується СОД системи АОЗ [13, 14].

За підшкірного введення щурам гістаміну в дозах 1 та 8 мкг/кг маси тіла тварин на 1-шу добу досліду в плазмі відбувається незначне зростання активності СОД на 10 і на 30% відповідно (рис. 1). Подальше введення гістаміну в дозі 1 мкг/кг впродовж 7 діб призводить до значного збільшення активності цього ензиму (на 49%), після чого на 14-ту добу досліду активність ензиму знижується, але залишається збільшеною на 22% (рис. 1). Після реабілітаційного періоду (21 доба) активність СОД далі знижується і стає нижче контрольних значень (на 31%).

За дії гістаміну в дозі 8 мкг/кг, нами відмічено зростання активності СОД як на 7-му, так і на 14-ту добу досліду (рис. 1). Слід зазначити, що активність СОД залишається вище контрольного рівня навіть після припинення введення гістаміну на 21-шу добу досліду.

Отже, гістамін у дозі 8 мкг/кг у плазмі крові щура зумовлює утворення значної кількості супероксид-аніон радикала впродовж всього часу його дії і навіть після реабілітаційного періоду. Це свідчить про те, що в плазмі крові щура за дії цього чинника відбувається зростання вільнорадикальних процесів. Дія гістаміну в дозі 8 мкг/кг призводить до стійкого порушення роботи СОД.

Гістамін у дозі 1 мкг/кг негативно впливає на прооксидантний стан у крові щура на 7-му добу

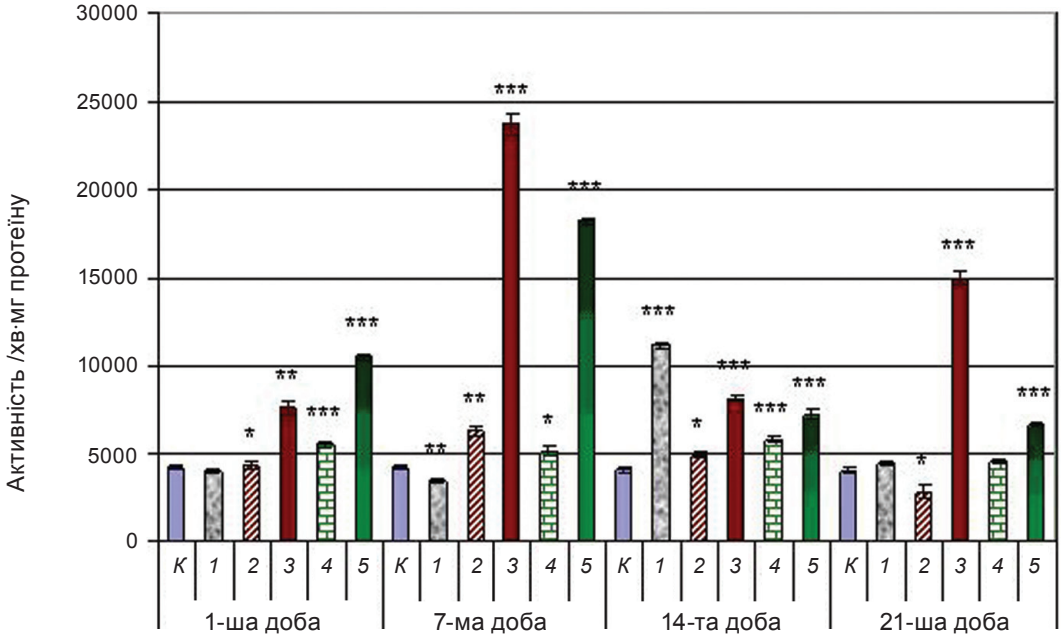

Рис. 1. Активність супероксиддисмутази в плазмі крові щурів. Тут і на рис. 2–6 на 1-шу, 7-му, 14-ту і на 21-шу добу досліду: ***К*** *– контроль;* ***1*** *– за дії гіпохлориту натрію в дозі 20 мг/л крові;* ***2*** *і* ***4*** *– за дії гістаміну відповідно в дозі 1 і 8 мкг/кг маси тіла тварин;* ***3*** *і* ***5*** *– за одночасного впливу гіпохлориту натрію (20 мг/л крові) і гістаміну (відповідно 1 і 8 мкг/кг маси тіла тварин). * $p \geq 0,95$; ** $p \geq 0,99$; *** $p \geq 0,999$*

з поступовим незначним зниженням негативної дії до 21-ї доби досліду. Важливо зазначити, що в цій дослідній групі (під впливом гістаміну в дозі 1 мкг/кг) кров у щурів була рідкою та яскраво-червоного кольору, що свідчить про насичення її киснем.

За дослідження ензимів, які розщеплюють гідропероксиди та H_2O_2, нами показано, що за впливу гістаміну в дозі 1 мкг/кг активність глутатіонпероксидази підвищується на 60% на 1-шу добу досліду (рис. 3). На 7-му добу досліду нами відмічено зростання активності як глутатіонпероксидази, так і каталази (на 87 та 90% відповідно). Кореляційний аналіз виявив слабку залежність дії каталази від глутатіонпероксидази. Відомо, що ці ензими розщеплюють H_2O_2, проте глутатіонпероксидаза також може розщеплювати і гідропероксиди ліпідів. Слабка залежність між дією каталази та глутатіонпероксидази за даними кореляційного аналізу ($r \approx 0,3$) вказує на те, що на 7-му добу відбувається активне знешкодження пероксиду водню та гідропероксидів (рис. 2, 3).

Після реабілітаційного періоду в плазмі крові щурів відбувається зниження активності глутатіонпероксидази на 22%, каталази – на 81%. Зниження активності цих ензимів узгоджується зі зниженням активності СОД. Цю залежність підтверджує кореляційний аналіз, за якого встановлено, що процеси є односпрямованими.

Таким чином, дія гістаміну в дозі 1 мкг/кг у плазмі крові зумовлює зростання активності ензимів системи АОЗ, що свідчить про стимулювання ним в цій дозі захисних реакцій крові на пошкоджуючі чинники.

За впливу гістаміну (8 мкг/кг) на фоні зростання активності СОД на 1-шу добу досліду відбувається зростання активності глутатіонпероксидази (на 69%) з поступовим зниженням її активності на 14-ту добу. Отже, можна зробити висновок, що гістамін негативно впливає на функціональні параметри глутатіонпероксидази, активність якої знижується. Слід зазначити, що після реабілітаційного періоду її активність повертається до контрольних значень.

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

Відомо, що за введення гіпохлориту натрію в організмі утворюється атомарний кисень, який є сильним окислювачем, чим пояснюються його дезінтоксикуючі властивості [15]. Враховуючи

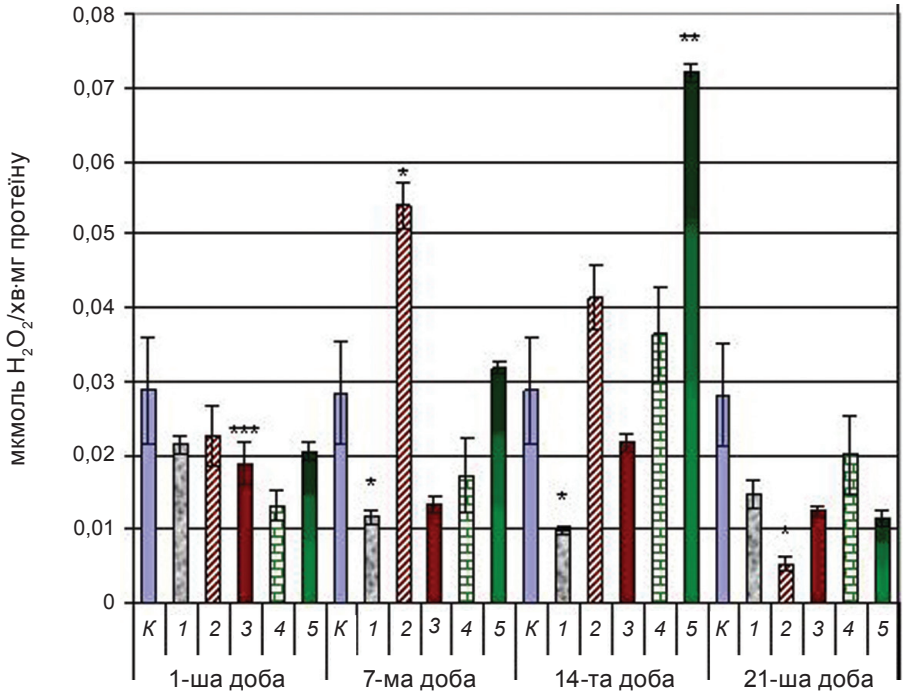

Рис. 2. Активність каталази в плазмі крові щурів

вищезазначене, з метою руйнування гістаміну, який піддається легкому окисленню, нами було проведено дослід, де тваринам випоювали гіпохлорит натрію у присутності в організмі тварин гістаміну.

У разі використання гіпохлориту натрію як детоксиканта 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 гіпохлориту натрію активність цього ензиму була максимальною (зростала на 466% на фоні впливу гістаміну в дозі 1 мкг/кг та на 336% на фоні впливу гістаміну в дозі 8 мкг/кг). Це свідчить про те, що в плазмі крові щурів, за взаємного впливу гіпохлориту натрію і гістаміну утворюється значна кількість супероксид-аніон радикала, що є негативним явищем.

За дії гіпохлориту натрію на фоні впливу гістаміну в дозі 1 мкг/кг відбувається зниження активності як каталази, так і глутатіонпероксидази впродовж всього досліду, тоді як активність СОД значно збільшується. Інтенсивне зростання активності СОД веде до утворення великої кількості H_2O_2, який має знешкоджуватися або каталазою, або глутатіонпероксидазою. Зниження активності каталази і глутатіонпероксидази свідчить про ймовірне пошкодження структури ензимів гіпохлориту натрію або про взаємодію HOCl з H_2O_2: $HOCl \leftrightarrow H^+ + OCl^-$; $H_2O_2 + OCl^- \rightarrow H_2O + Cl^- + {}^1O_2$ [3].

Варто зазначити, що дія гіпохлориту натрію на фоні впливу гістаміну в дозі 8 мкг/кг у плазмі крові щурів на 14-ту добу досліду призводить до зростання активності каталази на 150% і до значного зниження активності глутатіонпероксидази впродовж всього досліду (1-ша доба досліду – на 73; 7-ма – на 86; 14-та – на 70; 21-ша – на 73%). Зниження активності глутатіонпероксидази за дії гіпохлориту натрію на фоні впливу гістаміну свідчить про значні порушення системи АОЗ, оскільки відомо, що зниження активності внутрішньоклітинної глутатіонпероксидази на 21% у культурі фібробластів людини стає причиною смерті клітин у нормальних умовах, для отримання такого самого результату необхідно інгібувати 55% каталази, тоді як повне інгібування СОД не є для клітин летальним [3, 16].

Отже, одночасна дія гіпохлориту натрію та гістаміну чинить негативний вплив на систему АОЗ плазми крові щурів. Тому важливо встановити її стан у плазмі крові інтактних тварин за дії розчину гіпохлориту натрію.

Нами встановлено, що активність СОД на 1-шу добу досліду залишається на рівні контролю, проте вже на 7-му добу відбувається деяке

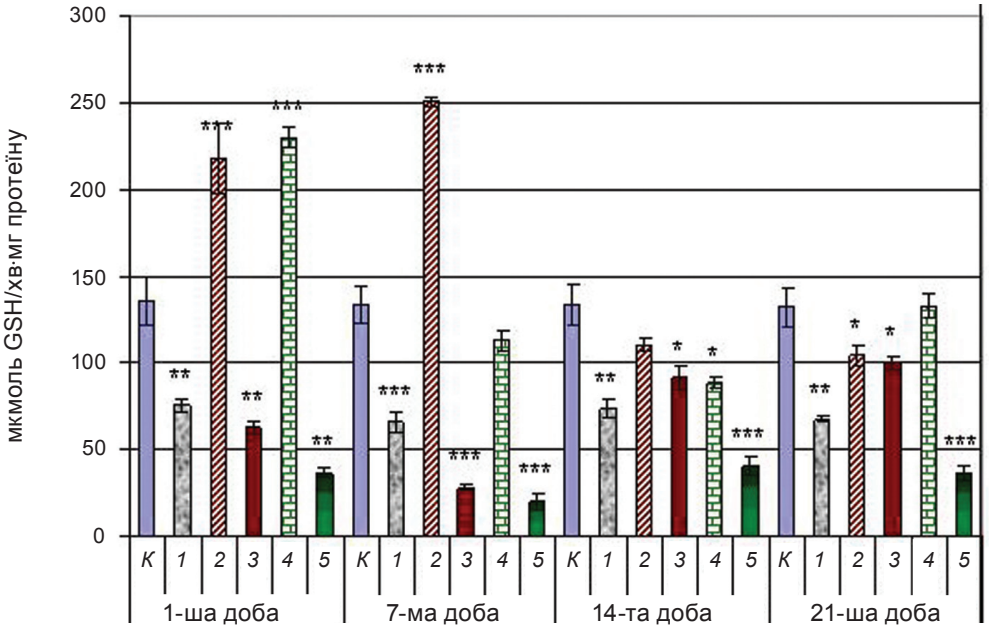

Рис. 3. Активність глутатіонпероксидази в плазмі крові щурів

зниження активності цього ензиму (на 19%). За подальшого введення гіпохлориту натрію активність СОД зростає на 179% (на 14-ту добу досліду). Після реабілітаційного періоду на 21-шу добу активність СОД повертається до контрольних значень.

Під час дослідження дії гіпохлориту натрію на каталазу та глутатіонпероксидазу встановлено зниження активності обох ензимів впродовж всього досліду. Одержані результати узгоджуються з даними літератури, які свідчать про інгібуючу дію H_2O_2, HOCl і $OH^{\bullet}$ на активність цих ензимів [14]. Гіпохлорит натрію також призводить до порушення активності СОД. Активність ензимів, які відповідають за знешкодження H_2O_2 та гідропероксидів, пригнічується.

Одночасне введення в організм щурів гіпохлориту натрію та гістаміну справляє вираженішу пошкоджуючу дію на ензими системи АОЗ плазми крові, ніж за впливу гіпохлориту натрію на плазму інтактних тварин.

Двофакторним дисперсійним аналізом встановлено, що на 1-шу та 7-му добу досліду гістамін у плазмі крові справляє значний вплив (≈40%) на активність СОД. Одночасне введення щурам гістаміну та гіпохлориту натрію також змінює активність СОД. Проте на 14-ту добу досліду встановлено безпосередній вплив гіпохлориту натрію на активність цього ензиму (70–80%). Під час реабілітаційного періоду частка впливу гіпохлориту натрію на активність СОД становить ≈40%.

Двофакторний дисперсійний аналіз взаємного впливу гіпохлориту натрію та гістаміну показав домінування частки впливу неврахованих факторів на активність каталази. Ймовірно, таким неврахованим фактором може бути час дії речовин на організм. Можливо, пригнічення активності каталази за впливу гіпохлориту натрію відбувається опосередкованим шляхом, де гіпохлорит натрію вступає в реакцію з H_2O_2 і, таким чином, зменшується кількість субстрату для цього ензиму.

Двофакторним дисперсійним аналізом встановлено значний вплив гіпохлориту натрію на активність глутатіонпероксидази, що свідчить про пряму дію його розчину на структуру ензиму. Потрібно зауважити, що на частку негативного впливу взаємної дії гістаміну та гіпохлориту натрію на активність глутатіонпероксидази припадає близько 20%, про що свідчать результати досліджень активності ензимів за дії цих чинників.

Відомо, що тканини серця містять H1- та H2-рецептори гістаміну, активація яких призводить до пригнічення передсердно-шлуночкової провідності, зниження тонусу міокарда, тому доцільно було вивчити вплив цього чинника на функціональні та структурні параметри серцево-судинної системи щурів [17, 18].

У разі підшкірного введення гістаміну в дозі 1 мкг/кг у тканинах серця спочатку відбувається первісне зростання активності СОД на 119% із наступним зниженням її активності на 7-му добу досліду на 32%. Подальше введення гістаміну в цій концентрації зумовлює значне зростання активності ензиму (рис. 4).

За введення щурам гістаміну в дозі 8 мкг/кг активність ензиму значно зростає вже на 1-шу добу досліду на 225% (рис. 4). На 7-му добу активність СОД зростає на 171% з подальшим зниженням на 14-ту добу (на 58%).

За впливу гістаміну в досліджуваних дозах дія каталази підвищується протягом всього часу введення гістаміну до 14-ї доби (рис. 5). Після реабілітаційного періоду активність каталази зростає на 12% після введення гістаміну в дозі 1 мкг/кг та незначно знижується (на 6%) після введення гістаміну у вищій дозі. Зростання активності каталази свідчить про утворення великої кількості H_2O_2.

Порівняно зі зростанням активності каталази в серцевому м'язі щурів активність глутатіонпероксидази знижується впродовж всього досліду за дії біогенного аміну (рис. 6).

Впродовж досліду нами зафіксовані кореляційні зв'язки середньої сили між СОД та каталазою за дії гістаміну в дозі 1 мкг/кг. Нами також виявлено середні кореляційні зв'язки між цими двома ензимами за дії гістаміну в дозі 8 мкг/кг, в той час як між каталазою і глутатіонпероксидазою існують слабкі негативні або середні кореляційні зв'язки, що підтверджує зниження активності глутатіонпероксидази. Оскільки взаємозв'язок не є сильним, то можна зробити висновок, що зниження активності глутатіонпероксидази відбувається не через перехоплення пероксиду водню каталазою, а, ймовірно, завдяки синтезу глутатіонпероксидази.

При випоюванні щурам гіпохлориту натрію у концентрації 20 мг/л на фоні дії гістаміну в обох досліджуваних дозах активність СОД і каталази підвищується впродовж усього досліду, в той час як активність ГПО різко знижується (від 79 до 95%). За кореляційного аналізу нами спостерігаєтьсясереднійтаслабкийвзаємозв'язок між каталазою і глутатіонпероксидазою, що знову ж таки, підтверджує взаємний вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на активність глутатіонпероксидази.

Під час дослідження впливу гіпохлориту натрію на інтактних тварин, нами встановлено підвищення активності СОД. Причому зростання є менш інтенсивним на 1-шу добу, а до 14-ї доби досліду відбувається інтенсивніше її зростання (1-ша доба – на 180, 7-ма – на 274, 14-та – на 391%). Після реабілітаційного періоду

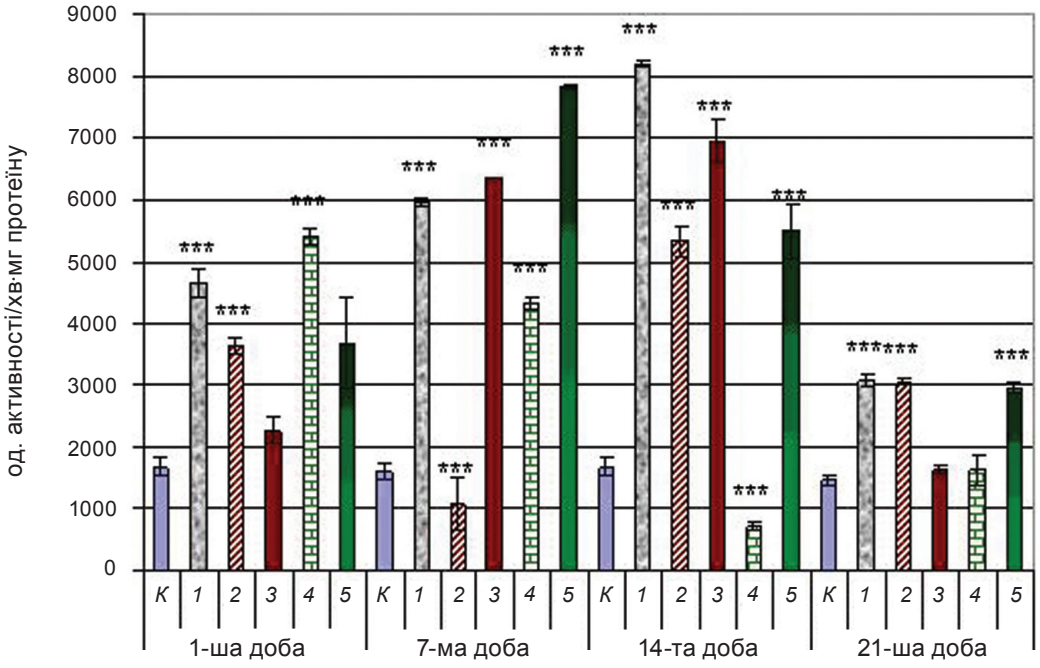

Рис. 4. Активність супероксиддисмутази в серцевому м'язі щурів

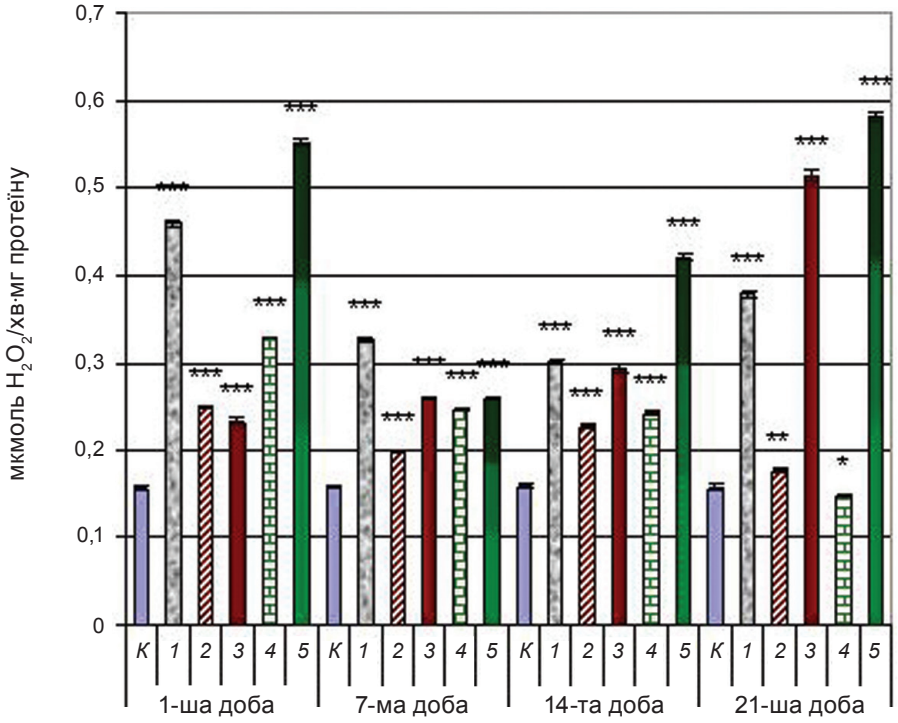

Рис. 5. Активність каталази в серцевому м'язі щурів

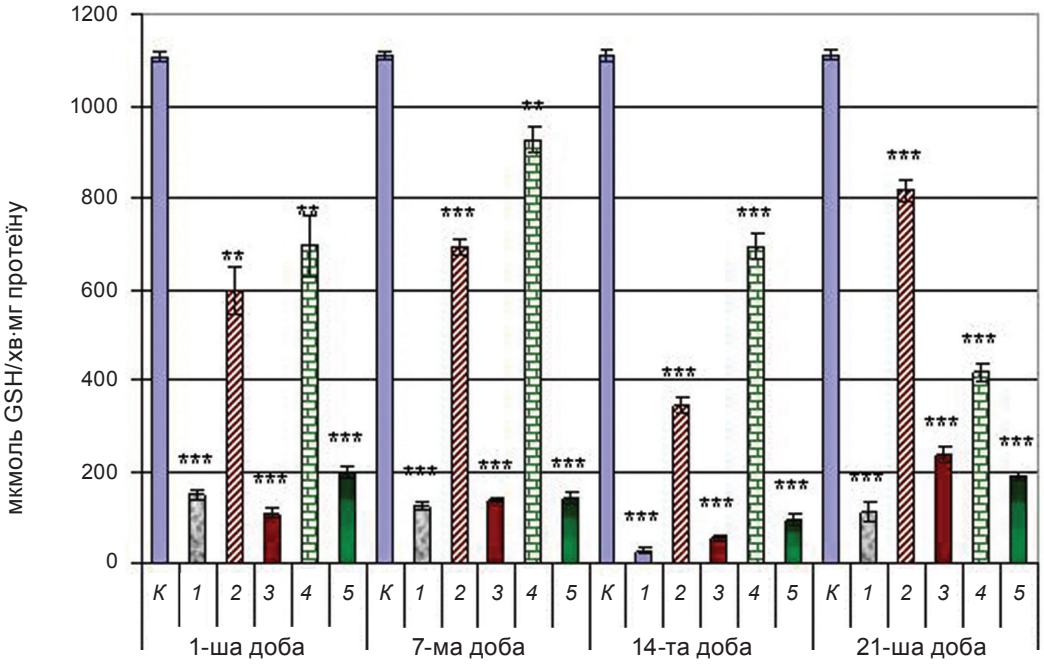

Рис. 6. Активність глутатіонпероксидази в серцевому м'язі щурів

активність СОД дещо знижується, проте не досягає рівня контролю (зростання на 112%). Результати свідчать про утворення в серці в цьому разі великої кількості супероксид-аніон радикала.

Гіпохлорит натрію в інтактних тварин призводить до зростання активності каталази та до значного зниження активності глутатіонпероксидази в тканинах серця щура (на 86–98%).

Отже, гіпохлорит натрію призводить до розбалансування роботи ензимів антиоксидантного захисту.

За результатами наших досліджень можна стверджувати, що гістамін зумовлює зростання активності СОД та каталази і зниження активності глутатіонпероксидази. Використання гіпохлориту натрію, як сполуки, котра мала б, ймовірно, окислювати та знешкоджувати негативний вплив гістаміну не унормовує активність ензимів, а, навпаки, зумовлює зростання або зниження активності того чи іншого ензиму.

Саме введення гіпохлориту натрію інтактним тваринам зумовлює сильне зростання активності СОД і каталази і значне зниження її глутатіонпероксидази. Отже, гіпохлорит натрію не можна використовувати для інактивації негативної дії гістаміну.

Двофакторний дисперсійний аналіз із врахуванням частки впливу на активність СОД гістаміну в дозі 1 мкг/кг, гіпохлориту натрію та взаємного впливу засвідчив, що на 1-шу добу досліду переважає взаємний вплив, проте вже на 7-му добу досліду максимальний вплив на активність ензиму має гіпохлорит натрію (95%). На 14-ту добу на активність СОД значно впливає гіпохлорит натрію (67%), більш слабкий вплив на цей ензим справляє одночасне введення обох досліджуваних чинників (24%). Після реабілітаційного періоду на активність СОД впливає паралельне введення гіпохлориту натрію та гістаміну (1 мкг/кг).

Частка впливу гіпохлориту натрію, гістаміну в дозі 8 мкг/кг та взаємної дії цих двох факторів на першу добу досліду показує переважання взаємного впливу обох факторів (54%), проте встановлений також вплив гістаміну в дозі 8 мкг/кг.

На 7-му добу досліду вплив гістаміну в дозі 8 мкг/кг залишається на середньому рівні (25%), проте вже в цей час істотну дію на активність СОД справляє гіпохлорит натрію (74%). Цей вплив гіпохлорит натрію виявляє і на 14-ту, і на 21-шу добу. Отже, аналіз одержаних даних підтверджує значну дію гіпохлориту натрію на активність ензиму, тоді як дія самого гістаміну не виявляє домінуючого впливу на активність СОД. Взаємний вплив двох факторів негативно впливає на роботу ензиму.

Двофакторний аналіз, проведений для визначення часток впливу гіпохлориту натрію, гістаміну та їх взаємного впливу на активність каталази, засвідчив переважання дії гіпохлориту натрію впродовж всього досліду. Більш слабку дію на активність цього ензиму виявляє взаємна дія обох факторів.

На активність глутатіонпероксидази переважаючий вплив має дія гіпохлориту натрію (60–97%). Отже, на активність ензимів системи АОЗ серцевого м'яза істотний вплив чинить не сам гістамін, а гіпохлорит натрію, що дозволяє стверджувати, що його не можна використовувати для знешкодження дії гістаміну в організмі.

За дії цих чинників відбувається розбалансування роботи ензимів системи антиоксидантного захисту. Відомо, що в разі порушення роботи антиоксидантної системи внаслідок будь-якого зовнішнього впливу відбувається посилення вільнорадикального окислення, яке супроводжується зміною конформації ліпідів і призводить до порушення структурних і функціональних властивостей біомембран, підвищення їхньої лабільності й проникності, розбалансування ензимних систем мембран та ін. [19], що узгоджується з нашими попередніми дослідженнями.

Отже, дія гістаміну в дозі 1 мкг/кг зумовлює зростання активності ензимів СОД і глутатіонпероксидази, тоді як дія цього біогенного аміну в дозі 8 мкг/кг призводить до зростання активності СОД та порушення дії глутатіонпероксидази в плазмі крові щурів. Одночасне введення в організм щурів гіпохлориту натрію та гістаміну справляє вираженішу пошкоджуючу дію на ензими системи АОЗ плазми крові, ніж за дії гіпохлориту натрію на плазму інтактних тварин. За впливу гістаміну в тканинах серця відбувається порушення роботи СОД, зростання активності каталази та зниження – глутатіонпероксидази. Дія гіпохлориту натрію на серцевий м'яз інтактних тварин, а також взаємний вплив гістаміну і гіпохлориту натрію приводить до зростання активності СОД та каталази і до значного зниження активності глутатіонпероксидази. За даними дисперсійного аналізу, на активність ензимів системи АОЗ серцевого м'яза істотний вплив чинить не сам гістамін, а гіпохлорит натрію.

Порівнюючи дію гістаміну на різні тканини щура ми встановили, що цей біогенний амін у плазмі крові зумовлює зростання активності СОД, тоді як у серцевому м'язі, крім зростання активності СОД, відбувається зростання активності каталази і зниження активності глутатіонпероксидази. Отже, серцевий м'яз є чутливішим до дії гістаміну.

Чіткої залежності активності ензимів від дози гістаміну в наших дослідженнях не встановлено.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ КРЫСЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГИСТАМИНА И ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ

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

Львовский национальный университет имени Ивана Франко, Украина;
e-mail: oliabishko@gmail.com

На фармацевтическом рынке имеется широкий спектр антигистаминных препаратов, однако они обусловливают нежелательные побочные эффекты. Поэтому необходимо искать альтернативные пути для обезвреживания гистамина в организме. С этой целью наше внимание привлек раствор гипохлорита натрия, который является сильным окислительным агентом. В работе исследовано действие гистамина и гипохлорита натрия на состояние антиоксидантной системы в плазме крови и сердечной мышце крысы. Показано, что исследуемые факторы приводят к нарушению работы энзимов антиоксидантной системы. Установлено, что экзогенное введение гистамина в дозе 1 и 8 мкг/кг в плазме крови вызывает рост активности супероксиддисмутазы на протяжении всего опыта. При исследовании энзимов, которые расщепляют гидропероксид и H_2O_2, показано, что при влиянии гистамина (в дозе 1 мкг/кг) в первые сутки наблюдается повышение активности глутатионпероксидазы. Однако на 7-е сутки опыта отмечено рост активности как глутатионпероксидазы, так и каталазы. Установлено, что в плазме крови крыс, при действии гипохлорита натрия на супероксиддисмутазу происходит нарушение ее работы. Активность энзимов, которые отвечают за обезвреживание H_2O_2 и гидропероксида, подавляется. При влиянии гистамина в тканях сердца нарушается работа супероксиддисмутазы, повышается активность каталазы, снижается уровень глутатионпероксидазы и нарушается их структура. Действие гипохлорита натрия на сердечную мышцу интактных животных, а также взаимное влияние гистамина и гипохлорита натрия приводит к росту активности супероксиддисмутазы та каталазы и к значительному снижению активности глутатионпероксидазы.

Ключевые слова: гистамин, гипохлорит натрия, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, плазма крови, сердце.

ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM STATE IN BLOOD PLASMA AND HEART MUSCLE OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF HISTAMINE AND SODIUM HYPOCLORITE

O. I. Bishko, N. P. Harasym, D. I. Sanahurs'kyj

Ivan Franko National University of Lviv, Ukraine;
e-mail: oliabishko@gmail.com

There is a wide spectrum of antihistamine drugs in the pharmaceutical market, however all these chemical preparations cause side effects. Therefore, new alternative ways for histamine detoxication are to be found. For this aim in our experiment sodium hypochlorite was used because its solution possesses strong oxidizing properties. The influence of histamine and sodium hypochlorite on the antioxidant defence system state of blood plasma and cardiac muscle in rats has been researched. It was shown, that the investigated factors result in the disruption of the antioxidant system. It was found that histamine injection in concentration of 1 and 8 μg/kg in plasma leads to the increase of superoxide dismutase activity during all the experiment. When studying enzymes, that catalyze hydroperoxides and H_2O_2 decomposition it was shown that under the influence of histamine in a dose 1 μg/kg, the glutathione peroxidase activity increased on the 1st day of the experiment. However, on the 7^{th} day of the experiment the increase of both glutathione peroxidase and catalase activity was fixed. The deviation in superoxide dismutase function in rats plasma under the action of sodium hypochlorite has been established. The activity of enzymes that decompose H_2O_2 and hydroperoxides were inhibited. Under the influence of histamine in the heart tissues we have stated the disturbance of superoxide dismutase work and increase of catalase activity and decrease of glutathione peroxidase activity. The influence of sodium hypochlorite on the myocardium of intact animals as well as joint influence of sodium

hypochlorite and histamine result in the increase of superoxide dismutase and catalase activity and lead to the considerable decline of activity of glutathione peroxidase.

K e y w o r d s: histamine, sodium hypochlorite, lipid peroxidation, catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, blood plasma, heart.

References

1. Mohammad S., Tripathi T., Sobia1 F. Histamine, histamine receptors and their role in immunomodulation: an updated systematic. *Open Immunol. J.* 2009;2:9-41.
2. Kaliner M. A., Berger W. E., Ratner P. H., Siegel C. J. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2011; 106:S6–S11.
3. Menshchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M: Word, 2006. 556 p. (In Russian).
4. 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).
5. Kushnir G. V. Pharmacological action high-purity sodium hypochlorite on animals for chronic T-2 toxicity. Author. thesis. cand. wet. science. L., 2009. 22 p.
6. Aubut V., Pommel L., Verhille B., Orsière T., Garcia S., About I., Camps J. Biological properties of a neutralized 2.5% sodium hypoclorite solution. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* Endod. 2010;2(109):120-125.
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. *Cherk. Nat. Univ. B. Khmelnitsky. Biol. Sci. Series.* 2008; 128:54-58. (In Ukrainian).
8. Nesterova L. A. Smurova E. A. Manukhin B. N. Characterization of specific binding blocker [+H]-quinuclidinylbenzilate M-cholinergic receptors in rat brain cortex membranes. *Rep. Acad. Sci.* 1995;343(2):268-271. (In Russian).
9. Lowry O. H. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951;193(1):404-415.
10. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva J. M. Simple and sensitive method for the determination of SOD, based on the oxidation of quercetin. *Probl. Med. Chem.* 1990;36(2):88-91. (In Russian).
11. Koroljuk M. A., Ivanova L. I., Mayorov I. G. Method for determination of catalase activity. *Labor. Work.* 1988;1:16-19. (In Russian).
12. Moin V. M. A simple and specific method for determining the activity of glutathione peroxidase in erythrocytes. *Labor. Bus.* 1986;2:724-727. (In Russian).
13. Bishko O., Golovchak N., Sanagurski D. Effect of histamine and sodium hypochlorite on free radical processes in lung tissues of rats. *Studia Biologica.* 2013;7(3):97-106. (In Ukrainian).
14. Dubinin E. E. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical-biochemical aspects. M. :SPb. Med. Press, 2006. 400 p. (In Russian).
15. Kotsyumbas I., Velichenko O., Kotsyumbas G. Prospects of application hypochlorite in veterinary medicine. L.: TzOB VF "Afisha", 2009. 312 p. (In Ukrainian).
16. Golovchak N. P., Tarnovska A. V., Sanagurski D. I. Lipid peroxidation in living organisms. L: Ivan Franko National University of Lviv, 2012. 250 p. (In Ukrainian).
17. Victorov A. Adverse effects of modern medicines antihistamines. Modern Problems of Toxicology – 2003. Regime of access: http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/1_2003.htm.
18. Kitbunnadaj R. Histamine Receptors and Their Ligands. *Naresuan Univ. J.* 2005;13:41-53.
19. Golovchak N., Tarnovska A., Bura M., Romaniuk M. Prooxidant-antioxidant homeostasis loach embryos under the action of low-intensity laser irradiation. *Phys. Alive.* 2009;17:76-81. (In Ukrainian).

Отримано 17.02.2014