

БІОФІЗИКА

УДК: 576+577

**СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ГІСТАМІНУ  
ТА ГІПОХЛОРИТУ НАТРІЮ**

**Н. Гарасим<sup>1</sup>, О. Бішко-Москалюк<sup>1</sup>, О. Кулачковський<sup>1</sup>, М. Луцик<sup>2</sup>, Д. Санагурський<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна*

*<sup>2</sup>Львівський науково-дослідний  
експертно-криміналістичний центр МВС України  
вул. Конюшинна, 24, Львів 79040, Україна  
e-mail: garasymnataly@gmail.com*

Досліджено вплив гіпохлориту натрію та гістаміну, а також одночасну їхню дію на структурні особливості респіраторного відділу легень щурів на 1-шу, 7-му, 14-ту доби досліду і після реабілітаційного періоду (21-ша доба). Встановлено, що введення гістаміну зумовлює дозозалежне зменшення просвіту альвеол, підвищення товщини міжальвеолярних перегородок, спазмування бронхіол, ушкодження мітохондрій, ендоплазматичної сітки, підвищення кількості пероксисом і лізосом. Випоювання щурам гіпохлориту натрію у концентрації 20 мг/л зумовлює дистрофічні зміни клітин легень, розростання сполучної тканини, зменшення площі поперечного перерізу альвеол упродовж усього часу дії цієї сполуки, тоді як випоювання гіпохлориту натрію в концентрації 5 мг/л призводить до менш виражених патологічних змін. За одночасного підшкірного введення гістаміну і випоювання гіпохлориту натрію відбувається гідропічна дистрофія внаслідок ушкодження структур ендоплазматичної сітки і мітохондрій, спазмування бронхіол, підвищення утворення сурфактанту, розростання сполучної тканини. Ці зміни є менше вираженими за одночасної дії гіпохлориту натрію у концентрації 5 мг/л і гістаміну в дозі 8 мкг/кг.

*Ключові слова:* гістамін, гіпохлорит натрію, легені, морфометрія

За останні кілька десятиліть поширення набули такі захворювання як алергічна астма, риніт, кон'юнктивіт, харчова алергія й анафілаксія. Системна анафілаксія зумовлює найбільшу смертність серед них. Приблизно 300 мільйонів людей страждають від астми в усьому світі. Всесвітня організація охорони здоров'я підрахувала, що смертність в усьому світі через астму щорічно сягає більше 180 000 осіб. Астма розвивається у всіх вікових групах. Патогенез переважно включає запалення дихальних шляхів, що, у свою чергу, впливає на чутливість їхніх нервових закінчень і призводить до подразнення, задишки та хрипів. Екологічні агенти (сірководень, вуглеводні, викиди заводів із виробництва кормів для тварин та ін.), які в нормі є нешкідливими, виступають причиною цього захворювання. Астма, алергічний риніт, atopічний дерматит і харчова алергія належать до гіперчутливості I типу. Багато типів клітин, які беруть участь у запальних процесах, такі як Т-хелпери 2 типу, тканинні базофіли, В-клітини, еозинофіли та низка лейкоцитів і цитокіни, беруть участь у гіперчутливості I типу. Алергени активують В-клітини для утворення антитіл, імуноглобулінів Е та G. Зв'язування IgE з високоафінним рецептором IgE (FcεR1) на поверхні тканинних базофілів і базофільних тригерах активації тканинних базофілів зумовлює вивільнення запальних медіаторів, таких як гістаміну та біологічно активних ліпідів, у тому числі ейкозаноїдів, фактора активації тромбоцитів, численних прозапальних цитокі-

нів, які є важливими в патогенезі алергічних захворювань і анафілаксії [6, 10, 23]. Секреція хемокінів, із тканинних базофілів, ініціює реакцію пізньої фази, яка сприяє проникненню лейкоцитів в уражені патогенними мікроорганізмами та шкідливими речовинами тканини. Кортикостероїди, антигістамінні препарати і стабілізатори мембран тканинних базофілів зазвичай використовуються під час лікування гіперчутливості I типу. Ці препарати є протизапальними або запобігають активації клітин, які беруть участь у запальних процесах, а отже, блокують дію медіаторів запалення. Хоча ці препарати корисні у лікуванні підвищеної чутливості I типу, вони можуть мати побічні ефекти за тривалого застосування. Наприклад, пероральні кортикостероїди викликають загальну імуносупресію, подразнення шкіри, синдром Кушинга. Навіть антигістамінні препарати нового покоління не повністю позбавлені седативних властивостей. Тому нові антиастматичні агенти, які ефективні в ранню та пізню фази з хорошою переносимістю за тривалого застосування, як і раніше, є життєво важливою необхідністю [23]. Поряд із негативною дією гістаміну, є повідомлення, що лактобактерії *Lactobacillus Reuteri* 6475 (Lr) людської мікробіоти синтезують гістамін і можуть пригнічувати запалення через активацію 2-го типу рецепторів до гістаміну (H2) в кишечнику ссавців. Мікроорганізми кишечника, такі як *Lactobacillus Reuteri* 6475, сприяють передачі сигналу від H2-рецепторів і можуть пригнічувати H1-рецептори до гістаміну, прозапальні сигнальні шляхи, проте механізм цей невідомий [16].

У медицині як дезінтоксикант використовують гіпохлорит натрію (ГХН). Так, застосування ГХН у комплексному лікуванні алкогольного абстинентного синдрому в соматогенній стадії гострих отруєнь етанолом супроводжується більш інтенсивною корекцією показників гомеостазу, а також значним зниженням вираженого ендотоксикозу, що сприяє підвищенню ефективності детоксикації організму і проявляється у суттєвому покращенні результатів лікування [5]. Його використовують у комплексі з перманганатом калію і морською сіллю для купання новонароджених дітей, щоб інгібувати діяльність бактерій, зниження свербіння і посилення десквамації [6]. Цю речовину офіційно застосовують для знезараження водопровідної води [18]. Є відомості, що ГХН знижує вміст гістаміну в крові людей за важких отруєнь психофармакологічними речовинами [12]. Відомо також, що гістамін легко піддається окисненню, тоді як ГХН виступає потужним оксидантом. Тому можна припустити, що введення в організм ГХН буде знешкоджувати гістамін (проявляти антигістамінну дію) і таким чином запобігати негативному його впливу на тканини. Важливо зазначити, що гістаминаза знешкоджує гістамін (шляхом окиснювального дезамінування) до  $\text{NH}_3$ , аміноальдегіду та пероксиду водню. У свою чергу, аміноальдегід за допомогою альдегіддегідрогеназ окиснюється до органічних кислот. Власне, такі органічні кислоти утворюються під час взаємодії ГХН із гістаміном. У науковій літературі немає досліджень, які би підтвердили дію ГХН як антигістамінного чинника. Враховуючи те, що ГХН може потрапляти в організм як дезінтоксикант під час лікування, під час вживання водопровідної води, а також те, що з кожним роком зростає кількість людей із алергічними проявами, де провідну роль відіграє гістамін (що викидається у кров'яне русло), важливо вивчити незалежну дію цих двох речовин і їхній поєднаний вплив на тканини легень, оскільки відомо, що вони особливо чутливі до дії гістаміну. Відомо, що гладенькі м'язи бронхів на своїй поверхні містять специфічні рецептори до гістаміну, активація яких зумовлює їхній спазм. Актуальності таким дослідженням додає той факт, що підвищена концентрація гістаміну у крові може з'явитись у людей після вживання їжі з високим його вмістом, що призводить до інтоксикації [17]. Мета – вивчити незалежний вплив гістаміну (за його вмісту, вищого від фізіологічного) і ГХН, а також одночасну дію цих двох речовин на структуру тканин легень шурів, і встановити безпечність застосування ГХН у медицині

як імовірного антигістамінного чинника, а також як дезінтоксиканта на фоні надмірного вивільнення гістаміну у кровоплин.

### Матеріали та методи

Дослід проводили на білих нелінійних щурах-самцях. Маса тварин була в межах 180–220 г. Експеримент тривав 21 добу. Перша група тварин слугувала контролем. Тваринам другої та третьої груп упродовж 14-ти днів підшкірно вводили розчини гістаміну в дозі 1 та 8 мкг/кг, відповідно (розчини гістаміну готували з гістаміну дигідрохлориду). Дози гістаміну є такими, які зумовлюють патологічні прояви в експериментальних умовах [8]. Четвертій групі тварин одночасно вводили гістамін концентрацією 1 мкг/кг і ГХН у концентрації 5 мг/л питної води. П'ятій групі одночасно вводили гістамін у концентрації 1 мкг/кг та ГХН концентрацією 20 мг/л питної води. Шостій і сьомій групам щурів одночасно підшкірно вводили гістамін (концентрацією 8 мкг/кг) і випоювали ГХН концентрацією 5 та 20 мг/л, відповідно. Щоб виявити вплив ГХН на структурні параметри клітин інтактних щурів, ми сформували ще восьму та дев'яту групи, де тваринам випоювали ГХН у концентраціях 5 і 20 мг/л, відповідно. З 14-ї доби тваринам припиняли підшкірне введення гістаміну та випоювання ГХН. У період від 14-ї до 21-ї доби досліді щурі перебували на реабілітації.

На 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу доби досліді по 5 тварин декапітували під легким ефірним наркозом із дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986), та згідно з "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Відбирали зразки респіраторних відділів правої легені. Тканини фіксували у формаліні (15 %). Виготовляли гістозрізи, які фарбували гематоксилін-еозином. Гістопрепарати вивчали за допомогою мікроскопа МБР-3 на збільшеннях  $\times 10$ ,  $\times 40$ . Фотографування здійснювали фотокамерою HIGH PERFORMANCE COLOR CCD CAMERA VISION, під'єднаною до мікроскопа МБР-3 і комп'ютера LG (програма OLYMPUS DP-Soft). Отримані зображення тканин легень опрацьовували, використовуючи комп'ютерну програму Image J [9]. За допомогою цієї програми визначали такі показники: а) площа поперечного перерізу альвеол (S),  $\text{мкм}^2$ ; б) діаметр просвіту альвеол,  $\text{мкм}$ ; в) товщина міжальвеолярних перегородок,  $\text{мкм}$ .

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням програми „Excel-2010” для Windows. Щоб оцінити достовірність різниці між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних, знаходили коефіцієнт Стьюдента. Достовірною вважалася різниця за показників  $p \geq 0,95$ ,  $p \geq 0,99$ ,  $p \geq 0,999$ .

Проводили електронно-мікроскопічне дослідження легень щурів 1-ї, 3-ї, 6-ї, 7-ї експериментальних груп на 7-му та 14-ту доби досліді. Для електронної мікроскопії зразки тканин фіксували (протягом 1 год за  $t = 4^\circ\text{C}$ ) 1,5 % розчином глютарового альдегіду в 0,2 М какодилатному буфері (рН 7,2). Після цього зразки промивали какодилатним буфером і додатково фіксували 2 %-вим розчином чотирьохокису осмію в тому ж буфері протягом 1 год ( $t = 4^\circ\text{C}$ ). Препарати відмивали від фіксаторів і зневоднювали у зростаючих концентраціях етилового спирту ( $50^\circ$ ,  $70^\circ$ ,  $90^\circ$  і  $100^\circ$ ). Додатково зневоднювали у 2-х змінах окису пропілену і поміщали в епоксидну смолу епон-812. Для виготовлення зрізів використовували ультрамікротом УМТП-6 з алмазним ножом. Ультразрізи контрастували 2 %-вим розчином уранілацетату впродовж 15 хв і додатково цитратом Рb за Рейнольдсом [17]. Зрізи переглядали і фотографували за допомогою електронного трансмісійного мікроскопа ПЕМ-100 [11, 14].

### Результати і їхнє обговорення

Виконавши морфометричний аналіз, встановили, що гістамін у дозах 1 і 8 мкг/кг не спричиняє змін діаметра просвіту альвеол упродовж усього часу його введення. Після реабілітаційного періоду цей показник знижується на 28 % (порівняно з контролем) після підшкірного введення тваринам гістаміну в дозі 1 мкг/кг (див. таблицю). Варто зазначити, що хоча діаметр просвіту альвеол є в межах норми за дії гістаміну, проте площа поперечного перерізу альвеол знижується. Так, за впливу гістаміну в дозі 1 мкг/кг відбувається зниження цього показника на 7-му, 14-ту і 21-шу (реабілітація) доби досліджуваної на 31 %, 32 %, 58 % відповідно. Нами виявлено, що гістамін у вищій досліджуваній дозі вже з першої доби зумовлює зниження площі поперечного перерізу альвеол легень приблизно на 30 %, який повертається до меж контролю після семиденної реабілітації (див. таблицю). Ймовірно, зниження площі поперечного перерізу альвеол (їхнього просвіту) відбувається за рахунок збільшення товщини альвеолярних стінок. Відомо, що в легенях, які піддаються постійному впливу шкідливих сполук, наприклад, у курців з або без емфіземи, відбувається потовщення альвеолярних стінок з істотним відкладенням колагену, що призводить до дифузного потовщення і рубцювання альвеол [13]. Mitsunobu зі співавторами довели, що гістамін бере участь у розвитку atopічної астми [20], за якої ушкоджуються альвеоли, що веде до розвитку дихальної недостатності (порушення обміну газів у легенях). Після введення в організм щурів гістаміну у нижчій концентрації (1 мкг/кг) (після реабілітаційного періоду), ймовірно, розвиваються репараційні зміни, за яких відбувається розростання сполучної тканини і збільшення розмірів міжальвеолярних перегородок, а, відповідно, і зменшення площі поперечного перерізу альвеол. У науковій літературі є повідомлення, що тканинні базофіли, які синтезують гістамін, в альвеолярних стінках за патологічних станів легень через експресію TGF- $\beta$ , протеаз фібробластів, і вироблення фіброгенних факторів, реніну та VEGF, можуть відігравати важливу роль у репарації тканин легень [13].

Зниження площі поперечного перерізу, що відбувається на тлі нормального показника діаметра просвіту альвеол, ми пояснюємо тим, що просвіт альвеол не є ідеально круглою форми. Тому вплив гістаміну на легені краще віддзеркалює показник площі поперечного перерізу альвеол.

Підшкірні ін'єкції гістаміну зумовлюють також зростання товщини міжальвеолярних перегородок на 7-му та 14-ту доби на 20 %. Цей показник зберігається на такому ж рівні і після реабілітаційного періоду на 21-шу добу за дії гістаміну у дозі 8 мкг/кг (див. таблицю). Відомо, що складовою частиною всіх органів, у тому числі й легень, є сполучна тканина. У легеневій стромі переважають елементи механічного функціонування – колагенові й еластинові волокна. Після пошкодження легень різними фізичними чи хімічними факторами відбувається розростання сполучної тканини в паренхімі легень. У цьому процесі важливого значення набувають фібробласти, що мають високу активність синтезу та гістіоцити, які виконують захисну роль. Фібробласти проліферують у місці пошкодження легень, виробляючи колаген і вуглеводо-білкові макромолекули [1]. Отже, збільшення товщини міжальвеолярних перегородок свідчить про розростання сполучної тканини, що є негативним явищем, оскільки в такому разі знижується альвеолярно-капілярний обмін газів.

Застосовуючи світлову мікроскопію, встановили, що за дії гістаміну в дозі 1 та 8 мкг/кг зростають ділянки респіраторних відділів легень із ознаками ателектазу (спадання альвеол, зменшення їхнього просвіту) (рис. 1, а, б). Поряд із тим, зафіксовано з 7-ї доби досліджуваної значне спазмування бронхіол, периваскулярний набряк унаслідок збільшення проникності судин, застій крові в судинах через порушення реологічних властивостей крові (рис. 1, в).

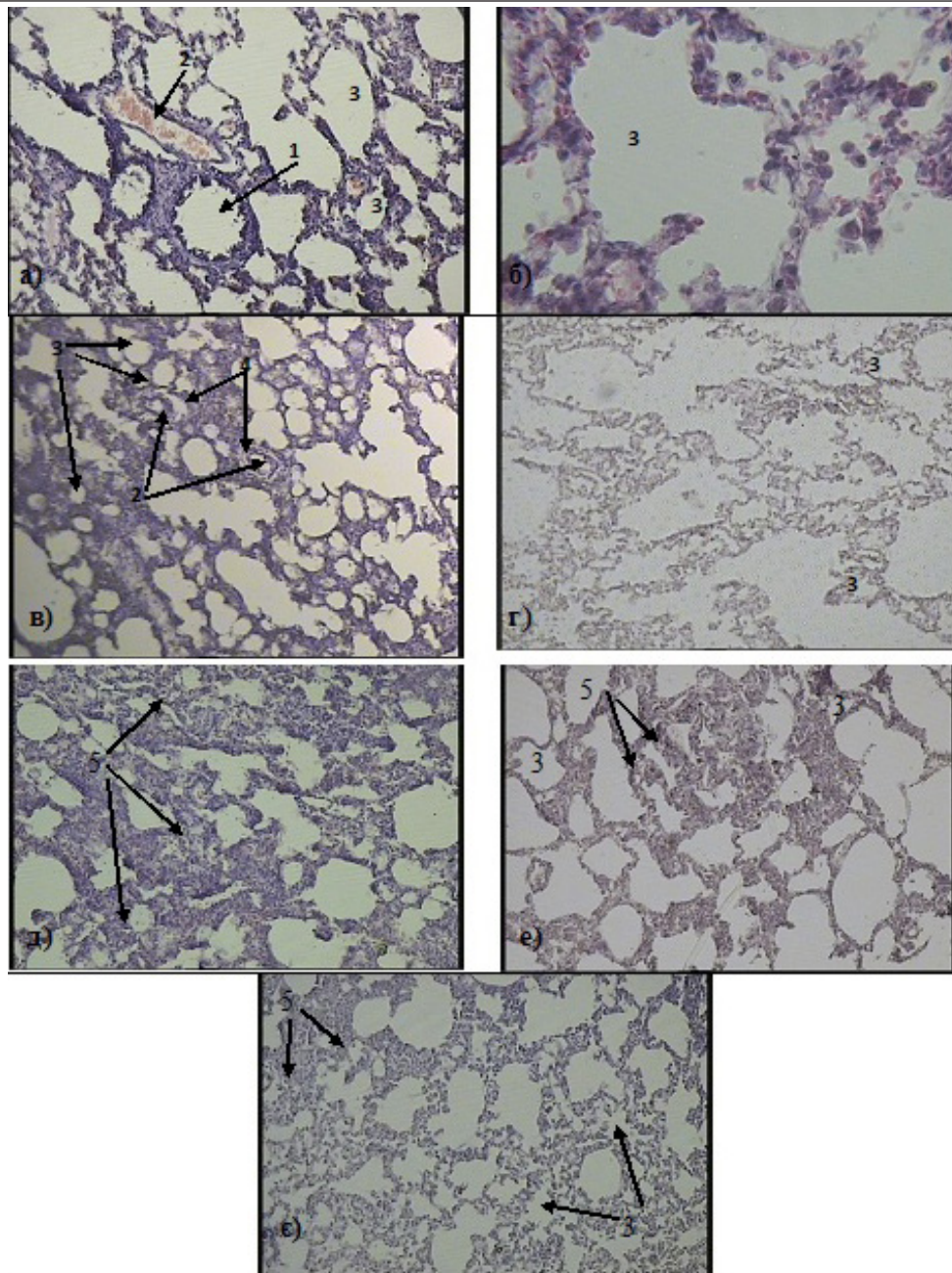


Рис. 1. Респіраторний відділ легень щурів. Фарбування гематоксилін-еозином: а – контроль, 1 доба. Ок. 10, об. 10; б – гістамін, 1 мкг/кг. 1 доба. Ок. 10, об. 40; в – гістамін, 8 мкг/кг. 7 доба. Ок. 10, об. 10; г – гіпохлорит натрію, 5 мг/л. 1 доба. Ок. 10, об. 10; д – гіпохлорит натрію, 5 мг/л. 14 доба. Ок. 10, об. 10; е – гіпохлорит натрію, 20 мг/л. 1 доба. Ок. 10, об. 10; є – гіпохлорит натрію, 20 мг/л. 14 доба. Ок. 10, об. 10. Тут і далі: 1 – бронхіола; 2 – судина; 3 – альвеола; 4 – периваскулярний набряк; 5 – вакуолізація цитоплазми

Ці зміни були прогнозованими, оскільки відомо, що гістамін посилює проникність судин і зумовлює спазм гладеньких м'язів. Із наукової літератури відомо [15], що, діючи на  $H_1$ - та  $H_2$ -рецептори, гістамін індукує вивільнення судинним ендотелієм оксиду азоту, який стимулює гуанілциклазу та підвищує кількість гуанозинмонофосфату в ендотеліальних клітинах судин, унаслідок чого відбувається вазодилатація, еритема, набряк і зростання проникності судин. Вазодилатація посилюється через аксонний рефлекс, унаслідок вивільнення субстанції Р через антидромні проведення по аферентних С-волокнах. Спорідненість гістаміну до  $H_1$ -рецепторів у судинах приблизно в 10 разів вища, ніж до  $H_2$ -рецепторів. Діючи через  $H_1$ - та  $H_2$ -рецептори, гістамін також зменшує опір периферичних судин, знижує артеріальний тиск і дає позитивний інотропний ефект. Впливаючи на  $H_1$ -рецептори, гістамін також призводить до скорочення гладкої мускулатури дихальних шляхів, хронотропного ефекту в серці та стимуляції закінчень сенсорних нервів, що спричинює свербіння слизових оболонок і шкіри шляхом стимуляції тонких немієлінізованих С-волокон, які мають низьку швидкість передачі імпульсів та великі площі іннервації.  $H_1$ -рецептори сполучені з G-білками. Ці рецептори демонструють незалежну від агоніста передачу сигналів.  $H_1$ -блокатори гістаміну пригнічують цю конституційну передачу сигналу, імовірно, через стабілізацію неактивної структури  $H_1$ -гістамінового рецептора та діючи як зворотні агоністи [15]. Нами встановлено, що паренхіма легень за впливу гістаміну інтенсивно забарвлена, а це свідчить про ушкодження клітин через підвищення проникності мембран (під час фарбування клітини барвника в неї надходить значно більше). Відбувається збільшення сполучної тканини. Такі типові зміни зберігаються і на 21-шу добу досліду.

За допомогою електронно-мікроскопічних досліджень встановлено, що на 7-му добу дії гістаміну в дозі 8 мкг/кг у клітинах легень щурів утворюються вакуолоподібні структури дуже низької електронної щільності, що є розширенням ендоплазматичної сітки. У тканинних базофілах легень зростає вміст гранул із ендогенним гістаміном. Збільшується протяжність ділянок із підвищеним вмістом колоїдного розчину глікопротеїнів у гіпофазі сурфактантного комплексу (міститься між мембранною фазою просвіту альвеол і епітеліоцитами) (рис. 2, а, б). У тканинних базофілах, макрофагах, альвеолоцитах значна кількість мітохондрій набубнявілі з електронно-світлим матриксом (рис. 2, а, в). Набрякання мітохондрій відбувається за рахунок руху молекул води в матрикс у процесі збільшення колоїдно-осмотичного тиску всередині неї. Зміни в мітохондріях ведуть до зниження споживання кисню, роз'єднання окисного фосфорилування, зниження здатності накопичувати кальцій. У цитоплазмі клітин міжальвеолярних перегородок трапляються мультивезикулярні тільця за дії гістаміну в концентрації 8 мкг/кг на 7-му добу досліду. Слід зазначити, що всі описані зміни посилюються на 14-ту добу досліду. Поряд із цим, зафіксовано, що у альвеолоцитах другого порядку (великі епітеліоцити), які є більші за альвеолоцити першого порядку, у тканинних базофілах з'являється значна кількість вторинних лізосом і пероксисом. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що в цей час відбувається підвищення активності каталази, яка, власне і міститься в пероксисомах [2]. У таких клітинах ядра мають високу електронну щільність, у них переважає гетерохроматин, що вказує на їхню знижену функціональну активність (рис. 2, г).

Отже, введення гістаміну в легень щурів призводить до зменшення площі поперечного перерізу альвеол, підвищення товщини міжальвеолярних перегородок. Ці зміни є вираженими на 7-му та 14-ту доби дії біогенного аміну, поряд із якими також відбувається спазмування бронхіол і периваскулярний набряк навколо судин. Гістамін у вищій дозі зумовлює більш виражені зміни морфометричних показників, починаючи з першої доби досліду. Альтерація клітин респіраторного відділу легень супроводжується набряканням

мітохондрій, утворенням вакуолоподібної ендоплазматичної сітки, підвищенням кількості пероксисом і лізосом, із домінуванням на 14-ту добу дії гістаміну в дозі 8 мкг/кг.

Площа поперечного перерізу альвеол,  
товщина міжальвеолярних перегородок і діаметр просвіту альвеол  
у легенях щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію

	№ групи	Площа поперечного перерізу альвеол, мкм <sup>2</sup> , M±m	p	Товщина міжальвеолярних перегородок, мкм, M±m	p	Діаметр просвіту альвеол, мкм, M±m	p
1 доба	Контроль	1051,5±62,5		7,3±0,2		27,04±0,8	
	Гістамін, 1 мкг/кг	879,4±177,7	0,6	7,1±0,3	0,49	27,5±1,9	0,16
	Гістамін, 8 мкг/кг	756,4±95,5	*	7,3±0,3	0,2	27,8±1,9	0,26
	ГХН, 5 мг/л	743,9±89,7	*	8,4±0,9	0,63	25,9±2,4	0,3
	ГХН, 20 мг/л	599,1±104,2	**	8,7±0,5	*	24,5±2,4	0,64
	Гістамін, 1 мкг/кг+ГХН, 5 мг/л	1212,4±193,5	0,54	10,6±1,2	*	33,4±2,7	0,93
	Гістамін, 1 мкг/кг+ГХН, 20 мг/л	1081,2±117,3	0,17	9,2±0,4	**	33,3±2,5	0,94
	Гістамін, 8 мкг/кг+ГХН, 5 мг/л	884,4±171,3	0,6	8,2±0,5	0,87	29,3±2,8	0,53
Гістамін, 8 мкг/кг+ГХН, 20 мг/л	673,3±246,3	0,8	10,4±0,7	**	23,6±5,8	0,42	
7 доба	Контроль	992,5±75,9		7,24±0,4		27,6±0,8	
	Гістамін, 1 мкг/кг	685,2±73,4	*	8,7±0,4	*	25,2±1,7	0,75
	Гістамін, 8 мкг/кг	612,9±120,2	*	8,7±0,3	*	25,3±1,4	0,8
	ГХН, 5 мг/л	1399,8±325,4	0,71	7,8±0,6	0,55	36,8±4,9	0,87
	ГХН, 20 мг/л	696,7±138,1	0,89	9,5±0,4	**	23,9±3,3	0,66
	Гістамін, 1 мкг/кг+ГХН, 5 мг/л	548,6±51,7	**	10,4±0,5	***	21,9±0,9	**
	Гістамін, 1 мкг/кг+ГХН, 20 мг/л	955,2±168,9	0,15	10,7±0,9	*	29,5±2,9	0,44
	Гістамін, 8 мкг/кг+ГХН, 5 мг/л	868,2±147,3	0,52	10,3±0,6	**	31,4±2,7	0,77
Гістамін, 8 мкг/кг+ГХН, 20 мг/л	1272,7±358,2	0,51	10,9±0,7	**	33,7±4,8	0,72	
14 доба	Контроль	982,9±34,7		7,1±0,3		27,1±0,4	
	Гістамін, 1 мкг/кг	667,7±112,2	*	8,3±0,3	*	25,7±2,7	0,36
	Гістамін, 8 мкг/кг	599,8±127,9	*	8,4±0,4	*	25,2±2,8	0,45
	ГХН, 5 мг/л	1143±252,5	0,44	8,5±0,3	*	34,4±4,2	0,84
	ГХН, 20 мг/л	729,4±170,9	0,78	10,8±0,9	*	26,2±2,6	0,25
	Гістамін, 1 мкг/кг+ГХН, 5 мг/л	917,8±180,6	0,26	11,5±0,9	**	28,1±2,8	0,26
	Гістамін, 1 мкг/кг+ГХН, 20 мг/л	543,9±49,5	***	9,9±0,9	*	23,2±1,001	*
	Гістамін, 8 мкг/кг+ГХН, 5 мг/л	720,8±169,5	0,8	8,6±1,04	0,75	26,3±3,7	0,15
Гістамін, 8 мкг/кг+ГХН, 20 мг/л	655,4±62,9	**	11,1±0,5	***	25,2±1,9	0,6	
21 доба	Контроль	1063,6±103,9		7,2±0,4		28,9±1,6	
	Гістамін, 1 мкг/кг	449,3±89,9	**	8,7±0,6	0,94	20,9±2,1	*
	Гістамін, 8 мкг/кг	679,1±171,9	0,9	8,8±0,6	*	24,2±3,1	0,78
	ГХН, 5 мг/л	854,5±173,8	0,66	9,7±0,7	*	26,7±1,5	0,65
	ГХН, 20 мг/л	542,4±27,9	**	10,2±0,4	***	25,4±1,7	0,83
	Гістамін, 1 мкг/кг+ГХН, 5 мг/л	931,3±94,1	0,63	10,8±1,3	*	23,6±0,8	*
	Гістамін, 1 мкг/кг+ГХН, 20 мг/л	751,4±133,3	0,9	10,2±0,8	*	22,7±0,9	*
	Гістамін, 8 мкг/кг+ГХН, 5 мг/л	663,5±60,3	*	10,9±1,5	0,93	25,3±2,03	0,8
Гістамін, 8 мкг/кг+ГХН, 20 мг/л	814,9±50,3	0,93	10,5±0,5	***	26,04±1,6	0,77	

Випоювання інтактним щурам ГХН у концентрації 5 і 20 мг/л не чинить змін діаметра поперечного перерізу альвеол у легенях, проте зумовлює зниження площі поперечного перерізу альвеол на 29 і 43 %, відповідно, на 1-шу добу, після чого показник повертається

до меж норми. Після реабілітаційного періоду площа поперечного перерізу альвеол зменшується лише після випоювання тваринам ГХН у концентрації 20 мг/л на 49 % (див. таблицю). ГХН у концентрації 20 мг/л у легенях щурів спричиняє зростання товщини міжальвеолярних перегородок упродовж усього часу його введення в організм (1-ша доба – на 21 %, 7-ма – на 32 %, 14-та – на 52 %), а також і після реабілітаційного періоду (на 42 %). ГХН у нижчій досліджуваній концентрації веде до достовірного зростання цього показника лише на 14-ту та 21-шу (реабілітація) доби дослідження на 19 і 35 %, відповідно (див. таблицю). Ступінь негативної дії ГХН залежить від тривалості випоювання ГХН.

Проаналізувавши фотографії гістопрепаратів легень за дії ГХН у концентрації 5 мг/л, ми встановили, що на 1-шу добу дослідження клітини погано сприймають барвник, альвеоли спалі (рис. 1, г), проте вже на 7-му добу дослідження зростає кількість клітин, які мають у ядрах по два ядерця, розширюються альвеолярні ходи, хоча починає збільшуватися кількість сполучної тканини між ними, клітини яскраво зафарбовані, добре помітні ядра великих розмірів із ядерцями. Уже на 14-ту добу дослідження в багатьох клітинах легень є ядра великого розміру з багатьма ядерцями, проте цитоплазма не всіх клітин добре профарбовується по всій площині, що свідчить про її вакуолізацію (рис. 1, д). Хоча в цей час альвеоли мають великі розміри (у нормі), проте міжальвеолярні перегородки є збільшеними, що підтверджується морфометричним аналізом. Такі зміни тканинам легень притаманні і після реабілітаційного періоду.

ГХН у концентрації 20 мг/л, поряд зі змінами, які зафіксовані морфометрично (зменшення площі поперечного перерізу альвеол, зростання товщини міжальвеолярних перегородок) упродовж дослідження, веде до зниження сприйняття клітинами барвника та вакуолізації клітин, проте їхні ядра не містять збільшеної кількості ядерців (рис. 1, е, е). За впливу цього чинника виявлено периваскулярний набряк навколо судин.

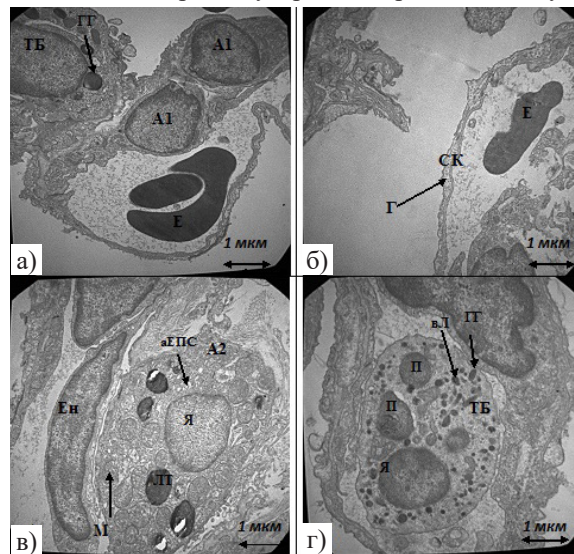


Рис. 2. Електронна мікрофотографія клітин респіраторного відділу легень щура: а – контроль, 7 доба. Зб. 20 000; б – гістамін, 8 мкг/кг, 7 доба. Зб. 20 000; в – гістамін, 8 мкг/кг, 7 доба. Зб. 22 000; г – гістамін, 8 мкг/кг, 14 доба. Зб. 20 000. Тут і далі: А1 – альвеолоцит 1-го типу; А2 – альвеолоцит 2-го типу; Ен – ендотеліоцит; ТБ – тканинний базофіл; ГГ – гранули з гістаміном та іншими біологічно активними речовинами; СК – сурфактантний комплекс; Г – гілофаза; Е – еритроцит; М – мітохондрія; аЕПС – агранулярна ендоплазматична сітка; вЛ – вторинна лізосома; П – пероксисома; Я – ядро; ЛТ – ламелярні тіลця



Отже, ГХН у концентрації 5 мг/л зумовлює менш виражені патологічні прояви, які більшою мірою виявляються на 14-ту і 21-шу (реабілітація) доби досліджу. ГХН у концентрації 20 мг/л веде до дистрофічних змін, розростання сполучної тканини впродовж усього часу дії цієї сполуки на організм щурів, патологічні прояви не нівелюються навіть після реабілітаційного періоду.

Відомо, що фармакологічна активність ГХН зумовлена киснем, який вступає в реакцію з токсинами. Аналогічну функцію в організмі виконують ферменти мієлопероксидази цитохрому Р-450. Вони каталізують реакції гідроокислювання, в яких РН гідроокислюється до R-ОН за рахунок одного з атомів кисню, тоді як другий атом кисню відновлюється до  $H_2O$ . Ці реакції активно проявляються, коли до організму потрапляють сторонні речовини, які погано розчиняються у воді. В результаті гідроокислювання розчинність таких сполук підвищується, що сприяє їхній дезінтоксикації і виведенню з організму. Виходячи з вищесказаного, механізм дії розчину ГХН полягає в тому, що в організмі він вивільняє активний кисень, окиснюючи наявні там токсичні речовини, причому окиснення ксенобіотиків приводить до утворення кінцевого продукту, аналогічного тому, який отримують з участю цитохрому Р-450 [3]. Ймовірно, що за відсутності в організмі шкідливих сполук ГХН у вищих концентраціях починає взаємодіяти з ненасиченими жирними кислотами, компонентами мембран, що і зумовлює такі негативні явища у легенях щурів. Це підтверджується попередніми нашими дослідженнями, за якими встановлено підвищення вмісту первинних і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (гідропероксидів і малонового діальдегіду) у легенях щурів за дії ГХН [2]. Потрібно зазначити, що легені, зокрема, альвеоли (які містять сурфактант), є багатими на ліпіди, які, власне, піддаються окисненню різними оксидантами. У науковій праці Van Den Broucke показано, що у мишей вдихання подразників, таких як хлор і похідні хлору (гіпохлориту  $OCI_2$ ), викликає побічні ефекти дихання, включаючи астму [25]. Калпротектин забезпечує харчовий імунітет. Його вміст є високим у легенях пацієнтів із муковісцидозом, проте він не дає змоги запобігти їхньому повторному інфікуванню. Авторами встановлено, що на здатність кальпротектину обмежувати ріст *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* значно впливає гіпохлоритна кислота, яка його окиснює. А відомо, що гіпохлоритна кислота утворюється в мієлопероксидазній реакції для захисту організму від бактерій [19]. Не виключено, що ГХН реагує з водою, в результаті чого утворюється гіпохлоритна кислота, яка разом із гіпохлоритом і активним киснем виявляє окисдазивну дію на компоненти тканин легень щурів.

Нами встановлено, що поєднаний вплив ГХН у концентрації 5 мг/л та гістаміну в дозі 8 мкг/кг не зумовлює змін діаметра та площі поперечного перерізу альвеол щурів упродовж 14-ти діб, хоча на 7-му добу досліджу за допомогою морфометричного аналізу встановлено зростання товщини міжальвеолярних перегородок на 43 % (див. таблицю). Після семиденної реабілітації знижується лише площа поперечного перерізу альвеол на 38 %. Випоювання тваринам ГХН у концентрації 5 мг/л на фоні дії гістаміну в дозі 1 мкг/кг зумовлює більш виражені структурні зміни у легенях. Так, відбувається зростання товщини міжальвеолярних перегородок упродовж усього часу експерименту приблизно на 50 %, а також на 7-му добу зниження діаметра і площі поперечного перерізу альвеол легень (рис. 3, б), на 21-шу – зниження діаметра просвіту альвеол. Аналізуючи гістопрепарати під світловим мікроскопом за впливу ГХН у концентрації 5 мг/л і одночасної дії гістаміну в дозі 1 мкг/кг, ми виявили велику кількість еритроцитів у тканинах легень на 1-шу добу досліджу (рис. 3, а), що свідчить про зростання проникності судин. Клітини добре сприймають барвник. На «соковитій» цитоплазмі добре проглядається ядра переважно з двома ядрцями. Проте вже в цей час у цитоплазмі окремих клітин виявлено гідропічну

дистрофію (рис. 3, а). З 7-ї доби у тканинах легень клітини значно перефарбовуються, що свідчить про порушення проникності мембран. Виявлено значне спазмування бронхіол і накопичення сурфактанту в альвеолах (рис. 3, в). На фоні позитивної динаміки показників морфометричного аналізу за дії ГХН у концентрації 5 мг/л та гістаміну в дозі 8 мкг/кг ми виявили інтенсивне сприймання барвника клітинами з ознаками вакуолізації вже на 1-шу добу досліду. З 14-ї доби наявна також підвищена кількість еритроцитів у капілярах легень (рис. 3, г). Проте нами не виявлено вираженого спазмування бронхіол у респіраторному відділі легень за дії ГХН у концентрації 5 мг/л та гістаміну в дозі 8 мкг/кг.

Електронно-мікроскопічні дослідження дали змогу виявити за дії ГХН у концентрації 5 мг/л та гістаміну в дозі 8 мкг/кг поодинокі розширення цистерн ендоплазматичного ретикулуму, комплексу Гольджі у макрофагах тканин респіраторного відділу легень на 7-му добу досліду (рис. 4, а). Клітини середньої електронної щільності, як і у контролі. Чітко виражені контури клітин, отже, плазматична мембрана не ушкоджена. По периферії ядер розташовується конденсований хроматин. У сурфактантному комплексі розширюється гіпофаза зі зростанням рідкого колоїдного розчину глікопротеїнів (рис. 4, б). У тканинних базофілах, альвеолоцитах 2-го типу легень виявлено значне розширення гранулярної ендоплазматичної сітки із її фрагментацією, внаслідок чого утворюються дрібні вакуолі у цитоплазмі. Мітохондрії цих клітин зазнають змін. Так, матрикс мітохондрій має низьку електронну щільність, подекуди із фрагментацією крист. Наявні піноцитозні пухирці (рис. 4, в) та збільшуються кількість і розміри гранул з гістаміном. Такі зміни притаманні тканинам респіраторного відділу легень і на 14-ту добу досліду.

Вивчаючи вплив ГХН у концентрації 20 мг/л на фоні дії гістаміну (1 та 8 мкг/кг), ми встановили зниження площі поперечного перерізу альвеол на 14-ту добу (приблизно на 40 %) та зниження діаметра просвіту альвеол як на 14-ту, так і на 21-шу доби досліду (на тлі дії нижчої дози гістаміну). Беручи до уваги товщину міжальвеолярних перегородок, треба засвідчити зростання цього показника за впливу ГХН (20 мг/л) і одночасної дії гістаміну обох досліджуваних доз упродовж усього досліду (табл. 1, рис. 3, д, е), що свідчить про розростання сполучної тканини. Встановлено, що клітини легень респіраторного відділу легень шурів, за одночасної дії ГХН (20 мг/л) і гістаміну в дозі 1 і 8 мкг/кг, інтенсивно сприймають барвник, оптично непрозорі, значна кількість ядер пікнотичні, виявлено спазмування бронхіол (рис. 3, д, е).

На ультраструктурному рівні ми встановили, що на 7-му добу дії ГХН у концентрації 20 мг/л та гістаміну в дозі 8 мкг/кг відбуваються структурні зміни в мітохондріях, які супроводжуються електронно-світлим матриксом, розширенням цистерн ендоплазматичної сітки, а альвеолоцити другого типу містять велику кількість ламелярних тілець (котрі мають фосфоліпідні й інші речовини, з яких у подальшому формується сурфактант). Ядра клітин легень позбавлені ядерцець, проте хроматин дифузний. Клітини містять мультивезикулярні тілця (рис. 5, а). Такі зміни залишаються і на 14-ту добу досліду із посиленням розширення цистерн ендоплазматичної сітки. В цей час у клітинах переважає агранулярна ендоплазматична сітка (рис. 5, б).

Відомо, що у функціонуванні легень беруть участь дві основні системи – повітряно-носні та кровоносні шляхи, що структурно поєднуються інтерстиціальною стромою, яка пролягає по всій легені й об'єднує різні її частини. Сполучна тканина, як вже зазначалося, відіграє одну з провідних ролей у легенях. Вона зумовлює передачу рухів повітряного насоса, що характерно для дихального органа, є підтримкою двох інших систем, необхідних для регуляції респіраторної функції: лімфи та нервових зв'язків, слугує бар'єром між відділами легень, забезпечуючи таким чином метаболічний зв'язок між різними клітинами

легеневої паренхіми. Для цих клітин вона є основним мікрооточенням. У легеневій стромі переважають елементи механічного функціонування – колагенові й еластичні волокна. Під час запалення, крім процесів розпаду, що характеризуються розщепленням вуглеводів, жирів, білків, деполімеризацією білково-полісахаридних комплексів і появою недоокиснених продуктів обміну речовин, починають посилюватися і процеси синтезу. В цьому процесі важливого значення набувають фібробласти, клітини сполучної тканини, що мають високу активність синтезу, та гістіоцити, які виконують захисну роль [4]. Тому розростання сполучної тканини у легенях щурів за впливу гістаміну і ГХН є важливим патогенетичним фактором, що свідчить про наявність запальних процесів.

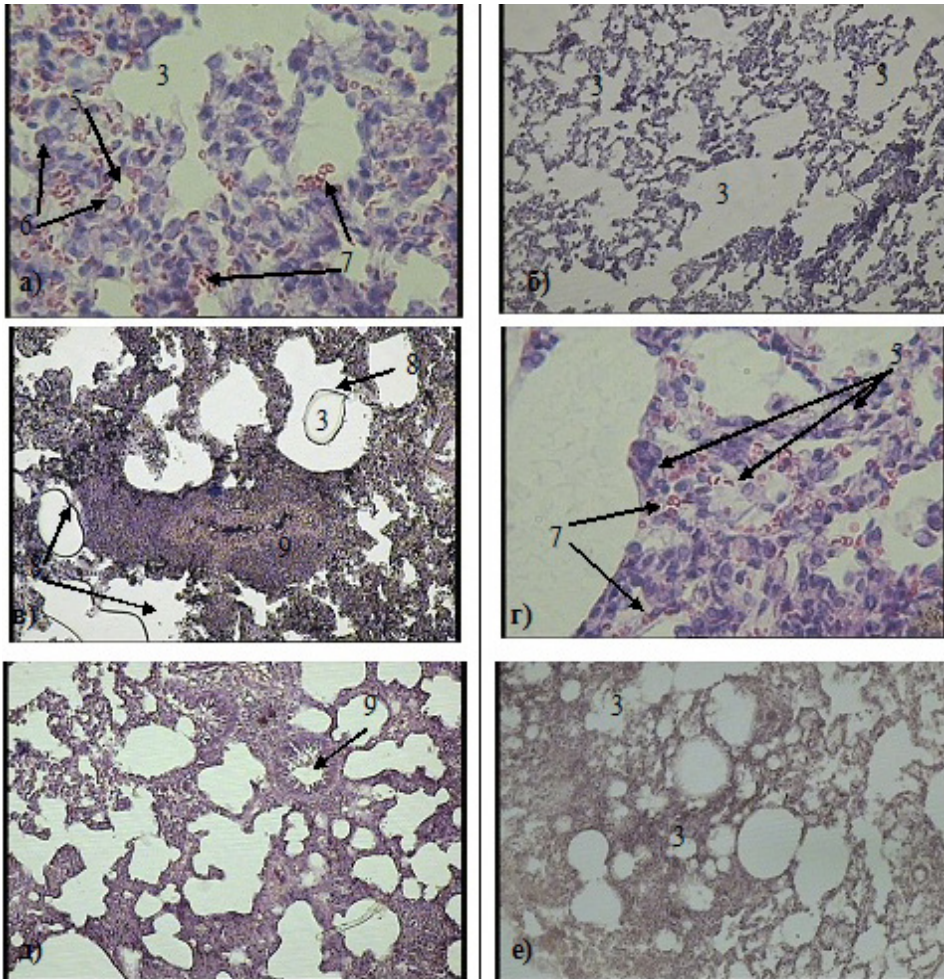


Рис. 3. Респіраторний відділ легень щурів. Фарбування гематоксилін-еозином: а – гіпохлорит натрію, 5 мг/л та гістамін, 1 мкг/кг. 1 доба. Ок. 10, об. 40; б – гіпохлорит натрію, 5 мг/л та гістамін, 1 мкг/кг. 7 доба. Ок. 10, об. 10; в – гіпохлорит натрію, 5 мг/л та гістамін, 1 мкг/кг. 14 доба. Ок. 10, об. 10; г – гіпохлорит натрію, 5 мг/л та гістамін, 8 мкг/кг. 21 доба. Ок. 10, об. 40; д – гіпохлорит натрію, 20 мг/л і гістамін, 8 мкг/кг. 7 доба. Ок. 10, об. 10; е – гіпохлорит натрію, 20 мг/л і гістамін, 8 мкг/кг. 14 доба. Ок. 10, об. 10. Тут і далі: 6 – багатоядерцеві ядра; 7 – еритроцити; 8 – сурфактанти; 9 – спазм бронхіоли

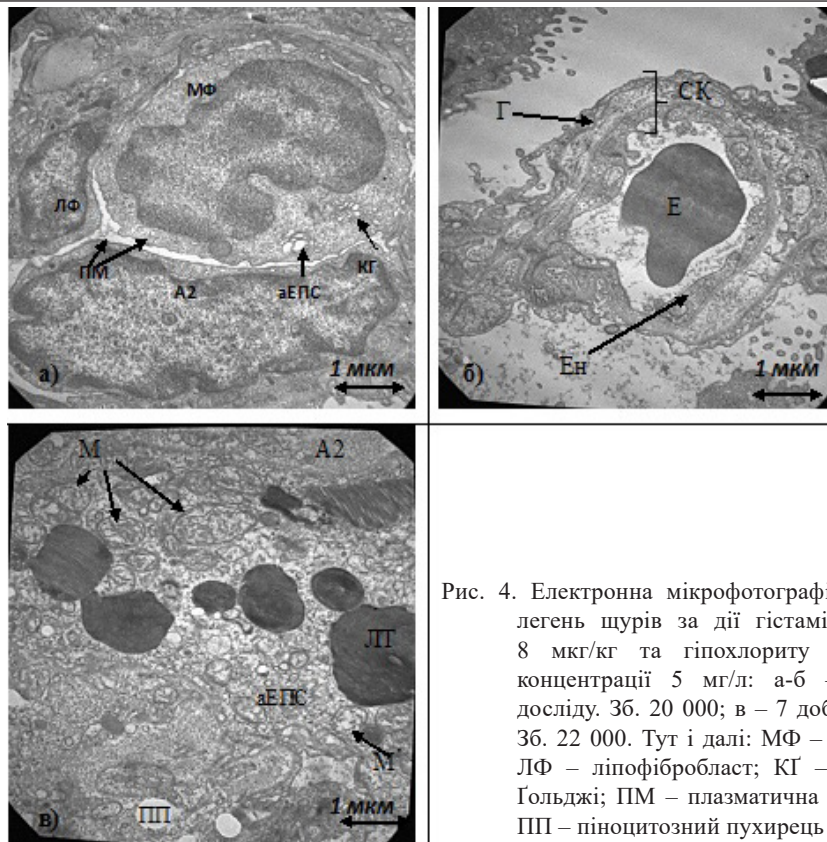


Рис. 4. Електронна мікрофотографія клітини легень щурів за дії гістаміну в дозі 8 мкг/кг та гіпохлориту натрію в концентрації 5 мг/л: а-б – 7 доба досліду. Зб. 20 000; в – 7 доба досліду. Зб. 22 000. Тут і далі: МФ – макрофаг; ЛФ – ліпофібробласт; ГГ – комплекс Гольджі; ПМ – плазматична мембрана; ПП – піноцитозний пухирець

Відомо, що гістамін є медіатором запалення. Екзогенне підшкірне введення гістаміну у низькій досліджуваній дозі в легенях щурів зумовлює стимуляцію утворення ендogenousного гістаміну тканинними базофілами і його викидом в оточуюче середовище, тоді як ГХН у високій концентрації веде до ушкодження клітинних мембран. У результаті цього посилюється процес викиду ендogenousного гістаміну, що узгоджується з попередніми нашими дослідженнями [2]. ГХН у низькій концентрації (5 мг/л), можливо, лише вступає в реакцію зі шкідливими речовинами організму, включаючи гістамін, і не відбувається ушкодження білків, жирів і вуглеводів здорових клітин. Слід зазначити, що гістамін вищої дози, ймовірно, може стимулювати активацію гістамінази, ферменту, який знешкоджує гістамін, у той час, як біогенний амін нижчої дози цього ефекту не дає. Magon зі співавторами встановили, що попереднє введення блокатора H1-рецепторів не впливає на вміст поверхнево-активного лецитину (основної поверхнево-активної речовини сурфактантної системи легень) у бронхо-альвеолярній рідині після введення гістамін-дифосфату, проте його утворення було заблоковане попереднім введенням блокатора H2-рецепторів. Оскільки переважним джерелом внутрішньоклітинних лецитинів є клітини II типу альвеолярного епітелію, то на їхній поверхні мають бути розташовані H2-рецептори, стимуляція яких призводить до зниження внутрішньоальвеолярного лецитину [21]. У літературі також наведено дані, що нижчі концентрації гістаміну стимулюють утворення активних форм кисню нейтрофілами, тоді як вищі – пригнічують [7]. Ймовірно, гістамін у вищій досліджуваній концентрації стимулює H2-рецептори, що веде до пригнічення синтезу лецитину сурфактанта альвеолоци-

тами. Варто відмітити, що за поєданого впливу ГХН у концентрації 5 мг/л та гістаміну в дозі 8 мкг/кг у легенях щурів морфометричні показники, а також якісні зміни світлової та електронної мікроскопії є менш виражено негативні, порівняно з групою щурів, яким тільки робили підшкірні ін'єкції гістаміну, що свідчить про позитивну дію ГХН у нижчій досліджуваній концентрації. Відомо, що НОСІ (яка може утворюватися за взаємодії ГХН із водою) за низьких концентрацій (від  $10^{-7}$  до  $10^{-4}$  М) не впливає на силу опору в артеріях. НОСІ за концентрації  $10^{-4}$  М знижує гістамін-індуковані релаксації в препаратах ендотелію. Проте за високих концентрацій ( $10^{-2}$  до 1 М) НОСІ призводить до звуження в умовах спокою і вазодилатції ендотелію артерій. НОСІ зумовлює також незворотні пошкодження тканин [24]. Загалом ми припускаємо, що ГХН у легенях щурів ушкоджує клітини, включаючи тканинні базофіли, а це спричиняє вивільнення ендogenous гістаміну, а також, реагуючи з гістаміном, веде до утворення  $\text{NH}_3$  та інших сполук, які негативно впливають на органи дихання. Отже, нами не рекомендовано використовувати ГХН у медицині як антигістамінний чинник, а також як дезінтоксикант на фоні надмірного вивільнення гістаміну в кровоплин.

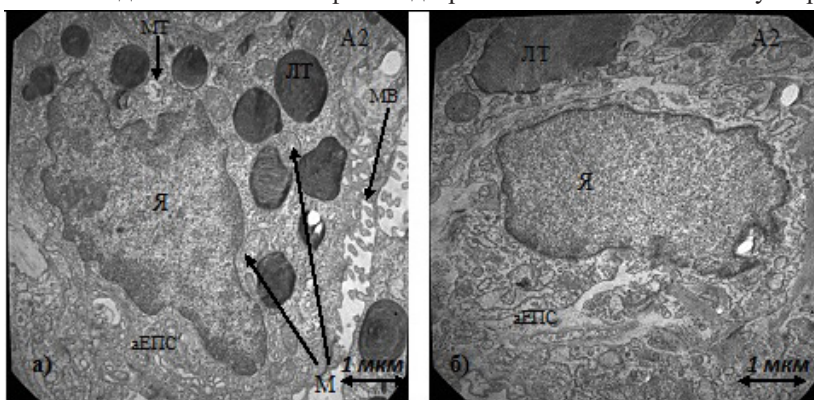


Рис. 5. Електронна мікрофотографія клітини легень щурів за дії гістаміну в дозі 8 мкг/кг та гіпохлориту натрію в концентрації 20 мг/л: а – 7-ма доба досліджу. Зб. 22 000; б – 14-та доба досліджу. Зб. 22 000. МВ – мікроборсинки; МТ – мультивезикулярне тільце

Враховуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що гістамін у легенях дозозалежно зумовлює зменшення просвіту альвеол, підвищення товщини міжальвеолярних перегородок, спазмування бронхіол і периваскулярний набряк навколо судин, набрякання мітохондрій, вакуолізацію ендоплазматичної сітки, підвищення кількості пероксисом та лізосом. ГХН у концентрації 20 мг/л веде до дистрофічних змін унаслідок значного порушення водно-сольового обміну в клітинах, розростання сполучної тканини впродовж усього часу дії цієї сполуки на організм щурів. Водночас ГХН у концентрації 5 мг/л зумовлює менш виражені патологічні прояви, які виявляються на 14-ту і 21-шу (реабілітація) доби досліджу. Одночасна дія гістаміну і ГХН веде до гідропічної дистрофії внаслідок ушкодження структур ендоплазматичної сітки і мітохондрій, спазмування бронхіол, підвищення утворення сурфактанту, розростання сполучної тканини. Ці характерні зміни є значно менше вираженими за одночасної дії ГХН у концентрації 5 мг/л і гістаміну в дозі 8 мкг/кг.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовский В. Я., Янко Р. В., Чака О. Г., Левашов М. І. Вплив екзогенного мелатоніну на структуру та стан сполучнотканинних елементів респіраторного відділу легень // Укр. пульмонолог. журнал. 2015. № 3. С. 61–64.

2. Бішко О. І., Головчак Н. П., Санагурський Д. І. Вплив гістаміну та гіпохлориту натрію на вільнорадикальні процеси у легеневій тканині щура // Біологічні Студії / Studia Biologica. 2013. Т. 7. № 3. С. 97–106.
3. Брезвин О. М. Фізико-хімічні методи підтвердження руйнування Т-2 токсину розчином високочистого натрію гіпохлориту // Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин та Держ. н.-д. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. 2012. Вип. 13. № 3/4. С. 352–355.
4. Вікуліна Г. В., Тимошенко О. П. Гістологічні зміни паренхіми легень поросят, хворих на неспецифічну бронхопневмонію // Вісн. Полтав. держ. аграр. академії. 2009. № 1. С. 104–108.
5. Зайковський В. В., Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. та ін. Применение гипохлорита натрия в терапии алкогольного абстинентного синдрома при острых отравлениях этанолом // Токсиколог. вестн. 2010. № 2. С. 10–16.
6. Заславський Д. В., Абдусалімов А. А., Сьдиков А. А. Профилактика и комплексное лечение атопического дерматита у детей // Лечащий врач. 2015. № 6. С. 48–56.
7. Искусных А. Ю., Башарина О. В., Артюхов В. Г., Алабовский В. В. Влияние гистамина на функциональные свойства нейтрофилов и интенсивность процесса пероксидного окисления липидов в крови доноров // Вестн. ВГУ. Сер. хим., биол., фармация. 2008. № 1. С. 93–96.
8. Комаренко А., Терехов А., Воробйова А. та ін. Дослідження ролі H1-рецепторів у реакціях ворітних судин печінки щурів на гістамін // Черкас. нац. ун-т. Сер. біол. 2008. Т. 128. С. 54–58.
9. Конохов А. Л. Руководство к использованию программного комплекса ImageJ для обработки изображений: учеб. метод. пособие. Томск: ТУСУР, 2012. 105 с.
10. Лесик Д. В., Ханферян Р. А., Андреевна А. Н. Роль гистамина и гистаминовых рецепторов H3/4-типа в регуляции синтеза IgE при атопических заболеваниях // Кубанский науч. мед. вестн. 2006. № 2. С. 77–80.
11. Мандзинець С. М., Кулачковський О. Р., Бура М. В. Зміни ультраструктурної організації клітин зародків в'юна за умов впливу авермектину // Цитология и генетика. 2011. № 5. С. 58–64.
12. Петров С. И. Применение гипохлорита натрия в клинической токсикологии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 197 с.
13. Ballarin A., Bazzan E., Zenteno R. et al. Mast cell infiltration discriminates between histopathological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 186. P. 233–239.
14. Bodnarchuk N. O., Kulachkovsky O. R., Mandzynets S. M. et al. Structural changes of loach embryos during embryogenesis under the influence of Flurenizyd // Annales UMCS, sectio ee zootechnica. 2016. Vol. XXXIV. N 4. P. 19–30.
15. Estelle F., Simons R. H1-histamine blockers: increasing value in treatment allergic diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 112. N 4. P. 42–52.
16. Ganesh B. P., Hall A., Ayyaswamy S. et al. Diacylglycerol kinase synthesized by commensal Lactobacillus reuteri diminishes protein kinase C phosphorylation and histamine-mediated signaling in the mammalian intestinal epithelium // Mucosal Immunol. 2017. Vol. 26. P. 726–732.
17. Kovacova-Hanuszkova E., Buday T., Gavliakova S., Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance // Allergol Immunopathol (Madr). 2015. Vol. 43. N 5. P. 498–506.
18. Lebedev A. T., Shaydullina G. M., Sinikova N. A., Harchevnikova N. V. GC-MS comparison of the behavior of chlorine and sodium hypochlorite towards organic compounds dissolved in water // Water Research. 2004. Vol. 38. P. 3713–3718.

19. *Magon N. J., Turner R., Gearry R. B.* et al. Oxidation of calprotectin by hypochlorous acid prevents chelation of essential metal ions and allows bacterial growth: Relevance to infections in cystic fibrosis // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. Sep.86. P. 133–144.
20. *Mitsunobu F., Mifune T., Hosaki Y.* et al. Different roles of histamine and leukotriene C4 in the airways between patients with atopic and nonatopic asthma // *J. Asthma.* 1998. Vol. 35(4). P. 367–372.
21. *Rao G. J.* Histamine induced decrease of lecithin levels in broncho-alveolar lavage fluid of rats is mediated by H2 receptor // *Asian Pac J. Allergy Immunol.* 2000. Sep.18(3). P. 169–171.
22. *Reynolds E. S.* The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // *J. Cell Biol.* 1963. Vol. 17. P. 208–212.
23. *Shreyasi Chakraborty, Kar N., Kumari L.* et al. Inhibitory effect of a new orally active cedrol-loaded nanostructured lipid carrier on compound 48/80-induced mast cell degranulation and anaphylactic shock in mice // *Int. J. Nanomedicine.* 2017. N 12. P. 4849–4868.
24. *Turan N. N., Demiryürek A. T., Kanzik I.* Hypochlorous acid-induced responses in sheep isolated pulmonary artery rings // *Pharmacol Res.* 2000. May. 41(5). P. 589–596.
25. *Van Den Broucke S., Pollaris L., Vande Velde G.* et al. Irritant-induced asthma to hypochlorite in mice due to impairment of the airway barrier // *Arch. Toxicol.* 2018. Jan. 24. P. 2161–2168.

*Стаття: надійшла до редакції 06.12.17*

*доопрацьована 26.02.18*

*прийнята до друку 28.02.18*

## STRUCTURAL CHANGES IN RATS LUNG UNDER THE INFLUENCE OF HISTAMINE AND SODIUM HYPOCHLORITE

**N. Harasym<sup>1</sup>, O. Bishko-Moskaliuk<sup>1</sup>, O. Kulachkovsky<sup>1</sup>, M. Lutsyk<sup>2</sup>, D. Sanahursky<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Ivan Franko National University of Lviv  
4, Hrushevskyyi St., Lviv 79005, Ukraine*

<sup>2</sup>*Lviv Expert Center of Scientific Researches Ministry  
of Internal Affairs of Ukraine  
24, Koniushynna St., Lviv 79040, Ukraine  
e-mail: garasymnataly@gmail.com*

Influence of sodium hypochlorite (SH), histamine and their simultaneous action on structural features of respiratory part of rats lungs on 1 st, 7 th, 14 th day of the experiment and after the rehabilitation period (21st day) was investigated. Histamine has been shown to lead to a dose-dependent decrease in the lumen of the alveolus, increase the thickness of interalveolar walls, bronchial spasm, damage to mitochondria, endoplasmic reticulum, increase in the number of peroxisomes and lysosomes. Giving rats SH at a concentration of 20 mg/l causes dystrophic changes in the lung cells, increase of the connective tissue, reducing the area of the cross-section of the alveolus throughout the duration of this compound, whereas SH at a concentration of 5 mg/l leads to less severe pathological changes. At the simultaneous SH and histamine into the body there is a hydropic dystrophy due to damage to the structures of the endoplasmic reticulum and mitochondria, spasmation of bronchioles, increased surfactant production, and the increased of connective tissue. These changes are less pronounced in the simultaneous action of SH at a concentration of 5 mg/l and histamine in a dose of 8 µg/kg.

*Keywords:* histamine, sodium hypochlorite, lungs, morphometry