

## ГІСТАМІН І БЛОКАТОРИ ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ. СТРУКТУРНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ АСПЕКТИ

О. Бішко

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

У статті розглянуто історію вивчення гістаміну. Описана його хімічна природа, шляхи синтезу, місце локалізації. Наведені дані про механізми вивільнення гістаміну. Проаналізовані можливі шляхи біотрансформації (інактивації) цього аміну. Детально описані рецептори, чутливі до гістаміну, які поділяються на H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> та H<sub>4</sub>, а також наведені дані щодо проявів їхньої активації. Описані блокатори гістамінових рецепторів. Висвітлено дослідження екзогенного впливу даного аміну на функціонування окремих органів.

*Ключові слова:* гістамін, гістамінові рецептори, алергія.

На сьогоднішній день поширеними стають алергічні реакції організму на різні чинники. Відомо, що при алергії відбувається викидання гістаміну, який утворюється в організмі. При певних патологічних станах і під впливом деяких лікарських речовин (тубокурарин, морфін, антибіотики та ін.) підвищується вміст вільного гістаміну у кровотоці. Вільний гістамін має значну активність: він викликає спазм гладеньких м'язів (включаючи м'язи бронхів), розширення капілярів і зниження артеріального тиску; застій крові в капілярах і збільшення проникності їхніх стінок, викликає набрякання оточуючих тканин і згущення крові.

Метою роботи було проаналізувати сучасні дані щодо структурно-функціональних параметрів гістаміну в організмі та здійснити огляд відомих антигістамінних препаратів.

**Історія вивчення гістаміну.** Гістамін був синтезований у 1907 р. і описаний у 1910 р. як речовина ("beta-1") [53], яка зумовлює специфічне скорочення клубової кишки морської свинки та має вазодепресорну дію. Проте знадобилося 17 років, аби продемонструвати його присутність в інших тканинах [27]. Відношення між гістаміном і анафілактичною реакцією було доведено у 1929 р., і його ідентифіковано як посередник анафілактичних реакцій у 1932 р. [61]. Пошук сполук для нейтралізації патологічних ефектів гістаміну почався в Інституті Пастера в Парижі з 1930-х років. Незабаром такі сполуки (на етилендіаміновій основі) були знайдені, і вони частково нівелювали ефекти гістаміну. Першими антигістамінними хімічними препаратами були адренолітикбензодіоксан (adrenolyticbenzodioxan) і піпероксан (piregoxan). Про них повідомили др. Ungar, Parrot і Bovet у 1937 р. Ці автори показали блокування дії гістаміну на клубовій кишці морської свинки [73]. Згодом виявилось, що суміш даних препаратів надзвичайно небезпечна для організму; однак заміна ефірного кисню на аміногрупу в їхній структурі привела до появи анілінових похідних етилендіаміну. За це дослідження др. Bovet отримав Нобелівську премію в 1957 р. [91]. Перший антигістамінний препарат, що використовувався для лікування людей, був антерган (phenbenzamine, RP 2339), але його згодом замінив неоантерган (merugamine, pyrilamine, RP 2786), який все ще застосовують, щоб нейтралізувати побічні ефекти дії гістаміну. Після 1945 р. ці антигістамінні препарати широко використовуються в

лікуванні різних алергічних захворювань: сінної лихоманки, кропив'янки, алергічного риніту. Проте дані препарати мають побічні ефекти, серед яких є седативний прояв (седация) [85]. Антигістамінним препаратом, застосованим у клініці, був хлоропірамін (супрастин), запропонований і вивчений др. Halpern у 1942 р. Пізніше ним же були описані фенотіазин і його похідні, які широко застосовуються у клінічній практиці до теперішнього часу [102].

**Гістамін: структура, шляхи синтезу та вивільнення.** Гістамін – 5[2-аміноетил]імідазол – один із моноамінів, походить від грецького слова *histos*, має найширший спектр впливу, при різних фізіологічних і патологічних умовах, включаючи проліферацію та диференціацію клітин, кровотворення, ембріональний розвиток, регенерацію тканин, загоєння ран, численні мозкові функції (сон, вживання їжі й агресивна поведінка), секрецію гормонів гіпофізу, регуляцію шлунково-кишкового тракту і кровоносну функцію серцево-судинної системи (розширення судин і зниження артеріального тиску), також запальні реакції модуляційної імунної відповіді [49, 81, 105, 114]. У даний час задокументовано декілька досліджень, у яких наведені докази того, що гістамін має імуномодулюючі та протизапальні впливи через взаємодію з гістаміновими рецепторами (H1, H2, H3 і H4). Усі ці чотири типи рецепторів є членами 7-трансмембранної родини рецепторів, асоційованих з G-білками (GPCR), містяться в різних чутливих до гістаміну тканинах і клітинах [43, 63, 98].

Гістамін має дві основні функціональні можливості, які пов'язані з наявністю в його структурі первинного аліфатичного аміну (pKa1 9.4) й імідазолу (pKa2 5.8). Вони утворюють монокатіон з різними таутомерами [41]. Таутомерні форми гістаміну є істотними для його біології, включаючи синтез, регулювання, метаболізм, а також утворення його похідних (рис. 1).

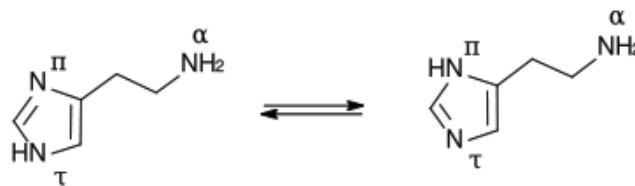


Рис. 1. Таутомерні форми гістаміну.

Гістамін утворюється з амінокислоти гістидину при дії на неї ферменту – гістидиндекарбоксилази (рис. 2). Він не синтезується іншими ферментативними шляхами [46, 47, 51]. Гістидиндекарбоксилаза є ферментом, який експресується в різних клітинах організму, включаючи центральну нервову систему, нейрони, слизову оболонку шлунка, парієтальні клітини, тучні клітини і базофіли [42, 78, 88].

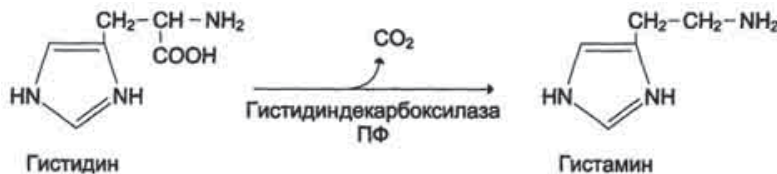


Рис. 2. Схема перетворення гістидину в гістамін.

Гістамін також є гормоноідом, який діє на багато фізіологічних процесів в організмі подібно до гормонів, але утворюється, на відміну від них, не в залозах внутрішньої секреції, а в деяких клітинах. Він перебуває у зв'язаному стані з гепарином і протеоглікановим матриксом цитоплазматичних гранул тучних клітин і базофілів [75]. Дещо менший

вміст гістаміну у тромбоцитах, проте тут він перебуває у незв'язаному стані. При активації тучних клітин і базофілів мікровезикули зливаються з плазматичною мембраною, після чого відбувається вивільнення гістаміну з гранул. У людини тучні клітини розташовані в сполучній тканині усіх органів. Вони виявлені навколо кровоносних і лімфатичних судин, нервових волокон. Значну їх кількість містять тканини й органи, які найбільш часто піддаються дії зовнішніх подразників – шкіра, слизова оболонка дихальних шляхів, шлунково-кишковий тракт і сечостатеві органи [89].

Вивільняючись із гранул, гістамін швидко дифундує в навколишні тканини і проникає в системний кровотік вже через 2–2,5 хв, досягаючи тут пікових значень через 5 хв. Проте вже через 15–30 хв його концентрація у крові повертається до вихідного рівня [26].

У кров'яному руслі в незв'язаному стані циркулює 0,2–0,4 нг гістаміну на 1 мл крові. Близько 3% вільно циркулюючого гістаміну виводиться з організму в незміненому вигляді зі сечею (10–15 мкг/добу). Вихід гістаміну з тучних клітин і базофілів пов'язаний із циркадними ритмами. Найактивніше його вивільнення спостерігається в ранкові години. Інша частина вільного гістаміну метаболізується імідазолметилтрансферазою і діаміноксидазою (гістаміназою), а потім виводиться зі сечею у вигляді метилгістаміну й імідазол-оцтової кислоти [13, 37, 117].

Підвищення вмісту гістаміну в плазмі крові і тканинній рідині відбувається як через вивільнення його з тучних клітин і базофілів при алергічній реакції негайного типу (IgE-залежний механізм) [107], так і внаслідок інших імунологічних та неімунологічних стимулів, що призводять до активації секреторних клітин і запуску секреторного процесу [109].

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

Гістамін із клітин вивільняється кількома шляхами:

1. Механічне пошкодження клітин спричиняє руйнування гранулоцитів і тучних клітин із виділенням гістаміну. Серед фізичних факторів цитотоксичну дію виявляють заморожування, висока температура, іонізуюча радіація, зокрема рентгенівські й УФ-промені [90]. Серед хімічних – детергенти, сильні луги, кислоти, органічні розчинники. Базофільні гранулоцити й тучні клітини руйнуються з виділенням гістаміну, кінінів, лейкотрієнів, простагландинів, серотоніну, АТФ [115, 108].

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

3. Виділення гістаміну за допомогою імунних реакцій. На базофільні гранулоцити і тучні клітини впливають сенсibilізовані антитіла типу IgE, фіксовані на поверхні клітини. Імунологічні реакції, що зумовлені імуноглобулінами IgG або IgM, також сприяють виділенню гістаміну з тучних клітин і базофільних гранулоцитів [69].

Селективний ефект мають полімерні аміни, деякі антибіотики (наприклад, поліміксин В), кровозамінники (наприклад, декстрини), бджолина отрута, рентгеноконтрастні препарати, продукти життєдіяльності глистів, кальцієві іонофори ендогенно синтезованих речовин (катіонні білки лейкоцитів, протеази (трипсин, хімотрипін)), деякі компоненти комплементу (C4a, C3a, C5a). Так, після введення рентгено-контрастних лікарських засобів

у легеневу артерію відбувається збільшення концентрації гістаміну в периферичній крові з 0,5 нг/мл перед введенням до 7–32 нг/мл через 1 хв після введення. Гістамін у концентрації 2,4 нг/мл викликає почервоніння шкіри і головний біль. Властивості гістамінолібераторів (речовини, що сприяють вивільненню гістаміну) мають багато харчових продуктів: риба, томати, яєчний білок, полуниця, суниця [7, 20], шоколад.

**Шляхи інактивації гістаміну.** Є декілька шляхів інактивації гістаміну: окиснення діамінооксидазою, моноамінооксидазою або подібними ферментами, метилювання азоту в імідазольному кільці, метилювання й ацетилювання аміногрупи бокового ланцюга, зв'язування з білками плазми крові (гістамінопексія) і глікопротеїдами [12, 101]. Потужність інактивуючих механізмів настільки велика, що введення через зонд у дванадцятипалу кишку здорової дорослої людини до 170–200 мг гістамінхлориду (з розрахунку до 2,75 мг на 1 кг маси) викликає через кілька хвилин лише невелике відчуття припливу крові до обличчя, а рівень гістаміну в крові при цьому практично не підвищується. У людей із порушеною інактивуючою здатністю набагато менша доза гістаміну зумовлює різко виражені клінічні прояви у вигляді головного болю, кропив'янки, діареї. Ці симптоми супроводжуються значним збільшенням концентрації гістаміну в периферичній крові [90, 93].

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

**Рецептори гістаміну та їхня біологічна дія.** Вивільнившись із тучних клітин і базофілів, гістамін взаємодіє зі специфічними рецепторами. Дія гістаміну на організм опосередковується через 4 типи гістамінових рецепторів – H1, H2, H3 і H4 (рис. 3) [58, 72, 87]. Гістамінові рецептори були вперше диференційовані на H1 і H2 рецептори у 1966 р. [67]. Незабаром, у 1999 р., виділений третій підтип рецепторів гістаміну і названий H3 [71, 76]. Доведено, що у розвитку алергічних реакцій беруть участь 2 типи рецепторів (H1- і H2-рецептори) [50, 64]. Згодом, у 2000 р., було повідомлено про четвертий підтип рецепторів гістаміну – H4.

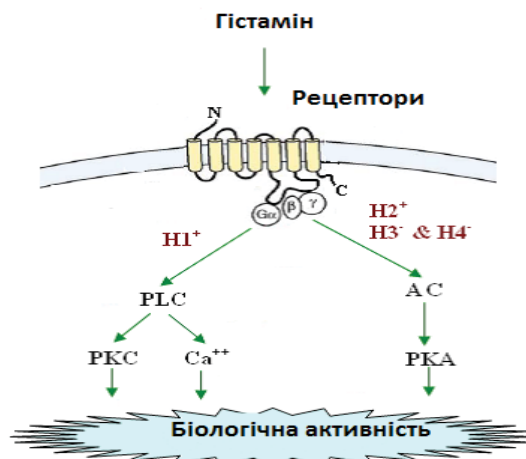


Рис. 3. Класична схема взаємодії гістаміну з рецептором до гістаміну та шляхи реалізації специфічних сигналів для H1-H4 рецепторів: AC (аденілатциклаза), PKC (протеїнкіназа C), PKA (протеїнкіназа A), PLC (фосфоліпаза C), H1<sup>+</sup> або H2<sup>+</sup> (стимуляція за допомогою рецепторів H1 або H2), H3<sup>-</sup> і H4<sup>-</sup> (гальмування за допомогою H3 і H4 рецепторів).

H1-рецептор складається з 487 амінокислот. Його молекулярна маса становить 56 кДа. H1-гістамінові рецептори містяться у гладеньких м'язах бронхів, артерій, травної системи і сечового міхура, серці та головному мозку [112]. Через H1-рецептор гістамін викликає скорочення гладенької мускулатури бронхів, шлунка, кишечника, жовчного та сечового міхура, судин малого кола кровообігу, підвищує судинну проникність, збільшує внутрішньоклітинний вміст цГМФ, посилює секрецію слизу в дихальних шляхах, викликає хемотаксис еозинофілів, нейтрофілів і посилює утворення простаноїдів (простагландинів F2a, F2, D2, тромбоксану, простагліну) [44, 57]. H1-гістамінові рецептори конкурентно блокуються антигістамінними лікарськими засобами [80, 56].

З точки зору алергічних реакцій і захворювань, надзвичайно важлива роль активації H1-рецепторів, що призводить до гіперемії шкіри, набряку слизових оболонок і появи на них пухирів, свербіння [103], а при одночасній активації H1- та H2-рецепторів – до ринореї [39, 62].

H2-гістамінові рецептори містяться в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, секреторних клітинах слинної залози, підшлунковій залозі, міометрії, гладеньких м'язах стінки артерій, жировій тканині, нейтрофільних гранулоцитах, тканинних базофілах, Т-лімфоцитах, рецепторах симпатичних нервів, нейронах (ЦНС) [104]. До складу H2 рецепторів входить 359 амінокислот. Молекулярна маса цього рецептора 40 кДа. Стимуляція цих рецепторів спричиняє підвищення секреторної активності екскреторних залоз шлунка, підшлункової залози, пригнічення скоротливої активності міометрію, підвищення вивільнення жирних кислот, пригнічення електричної активності нейронів кори великого мозку та інші [25, 48, 68].

Активацію недавно виявленого H3-підтипу гістамінових рецепторів пов'язують із впливом на нейронну передачу сигналу у вегетативній нервовій системі та симпатичних гангліях дихальних шляхів [30, 36, 110]. Молекулярна маса H3-рецепторів становить 70 кДа. Даний білок складається з 445 амінокислотних залишків. Передбачається, що експресія H3-рецепторів у різних зонах головного мозку може брати участь у різних функціях ЦНС: регуляції сенсорного сприйняття, ендокринної регуляції та розумової діяльності [40, 55, 113]. Крім того, активація H3-рецепторів може пригнічувати активність H1-гістамінових рецепторів. Отже, не можна виключити, що вплив на H3-рецептори, які перебувають у стані певного антагонізму з H1-рецепторами, може мати важливе значення при лікуванні алергічних захворювань, особливо органів дихання [33, 92].

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

H4-рецептор є посередником хемотаксису тучних клітин і еозинофілів, а також залучений до контролю вивільнення цитокинів дендритними клітинами і Т-клітинами. Продемонстровано, що H4-рецептори, разом з H2-рецепторами, беруть участь у вивільненні IL із лімфоцитів людини. Була запропонована гіпотеза, що селективні антагоністи H4-рецепторів можуть бути використані для лікування запальних процесів при астмі, артриті, коліті та ін. Є декілька повідомлень у літературі, що доводять їхню хемотаксичну активність у тучних клітинах і еозинофілах. Це показує важливу роль H4-рецепторів у регулюванні імунної функції через дію на ліганди рецептора гістаміну в алергічному і запальному процесах [83].

Активация гистаминергичной системы выражается повышением судинной проницаемости; гиперсекрецией слизи; сокращением гладкой мускулатуры и появлением зудящих – реакциями, опосредствованными H1-рецепторами [99, 100]. Увеличение синтеза простагландинов та рівня цАМФ пов'язане з активацией H2-рецепторів [74], а рівня цГМФ – H1-рецепторів [97]. Активация H1-рецепторів посилює, а активация H2-рецепторів, навпаки, гальмує хемотаксис нейтрофілів і еозинофілів. H3-рецептори визначають пригнічення вивільнення тахікінінів із нервових волокон [86].

**Патологічна дія гістаміну.** Клінічними проявами дії гістаміну з боку шкіри є сильне відчуття свербіння [8, 9, 19]; в дихальних шляхах – набряк слизової оболонки носа, гіперсекреція слизу в носі, бронхоспазм, гіперпродукція слизу бронхіальними залозами; у шлунково-кишковому тракті – біль, посилення продукції пепсину, соляної кислоти в шлунку, надмірне утворення слизу [2]; в серцево-судинній системі – падіння артеріального тиску, порушення серцевого ритму і згущення крові [26]. Виражена клінічна симптоматика, що виникає при дії на організм гістаміну, дає змогу розглядати гістамін як один з найважливіших медіаторів алергії [34]. У зв'язку з цим для лікування алергічних проявів найчастіше застосовують протигістамінні засоби [1, 29, 3210].

При з'ясуванні участі гістаміну на H1-рецептори ворітної системи печінки щурів *in vivo* встановлено, що при внутрішньопортальному введенні гістаміну (у дозах 2–8 мкг/кг), діючи через специфічні H1-рецептори, зменшує локальний кровотік у печінці собак і підвищує ворітний тиск на фоні зниження системного артеріального тиску [11, 18]. Дія гістаміну в дозі 8 мкг/кг на кисневий баланс печінки щурів зумовлює звуження ворітних судин печінки, завдяки чому постачання кисню до її функціональних елементів зменшується. Водночас гістамін пригнічує споживання кисню печінкою, як наслідок рівень напруги кисню в ній майже не змінюється. Вплив гістаміну на тканинне дихання печінки реалізується через H1-рецептори [6, 17, 77, 95].

За даними др. Cook та співавт. [38], скорочення гладеньких м'язів ворітної вени щурів під дією гістаміну не опосередковується активацией ні H1-, ні H2-рецепторів. Надзвичайно великі концентрації блокатора H1-рецепторів пригнічували дію гістаміну. Але на фоні дії фентоламіну ефекти гістаміну на ворітні судини усувалися.

Деяко суперечливими є дані, отримані др. Toshimitsu і співавт. [6], які відзначали, що на мембрані гладеньком'язових клітин ворітної вени локалізовані H1- та H2-рецептори. Однак активация кожного із них призводить до протилежних реакцій: H1-рецепторів до скорочення гладеньких м'язів судини, а H2-рецепторів – до їхнього розслаблення.

Особлива роль у забезпеченні цілісності епітеліального бар'єру слизової оболонки шлунка (СОШ) належить гістамінопродуруючим клітинам. Доведено, що у щурів є багато секреторних клітин (ECL-клітини), які містять гістамін, але дуже мало тучних клітин; у людини, навпаки, багато тучних клітин, але в ECL-клітинах немає гістаміну. У щурів ECL-клітини становлять 65–75% ендокринних клітин, містять гістамін, хромогранін і ще не ідентифіковані пептидні гормони [93].

При вивченні впливу таурину на шлункову секрецію встановлено, що таурин значно посилює гістамінову секрецію пепсиногену [4].

Є відомості, що гістамін безпосередньо бере участь у регуляції процесів апоптозу лімфоїдних клітин [26]. У дозі 0,1 мкг/кг маси тіла щура гістамін індукує та прискорює розвиток апоптозу лімфоїдних клітин (ЛК) у щурів. Клітини лімфовузлів і тимоцити є більш чутливими до гістаміноіндукованого апоптозу, ніж спленоцити й мононуклеари периферичної крові (МНПК) [22].

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

Селективна блокада H3-гістамінових рецепторів тіоперамідом у дозі 10 мг/кг маси тіла у здорових мишей в експерименті *in vivo* призводить до індукції пізньої стадії апоптозу лімфоїдних клітин. В експерименті *in vitro* на мононуклеарах периферичної крові людини тіоперамід у дозах 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M та 100  $\mu$ M призводить до модуляції процесів апоптозу, що доводить наявність H3-гістамінових рецепторів на поверхні лімфоїдних клітин і їхнього залучення в регуляцію процесів програмованої загибелі [26].

**Антигістамінні препарати.** Є три класифікації протигістамінних препаратів: за хімічною структурою, за клінічною ефективністю і переважним впливом на функціонування ЦНС, а також за часом впровадження в медичну практику – першого, другого і третього покоління [77].

За хімічною структурою блокатори гістамінових рецепторів (БГР) розподіляють на похідні [3, 5]:

1. Етаноламіну – димедрол, тавегіл.
2. Етилендіаміну – супрастин.
3. Фенотіазину – дипразин (піпольфен).
4. Тетрагідрокардоліну – діазолін.
5. Хінуклідину – фенкарол (квіфенадин).
6. Піперидину – терфенадин (селдан), лоратадин (klarитин), дескарбоетоксилоратадин.
7. Бензimidазолу – астемізол.
8. Бензолоттової кислоти – фексофенадин (телфаст).
9. Препарати лікарських рослин.

БГР за принципом конкурентного антагонізму запобігають або зменшують такі ефекти гістаміну: спазм гладеньких м'язів бронхів, кишечника, міометрію, проникність стінки капілярів з виникненням набряку та випотівання рідини, гіперемію, свербіння. Зниженню артеріального тиску, проявам алергічних реакцій і місцевим ефектам гістаміну (гіперемія шкіри, виникнення місцевого набряку у вигляді пухирця, болючість) дані препарати запобігають частково. В той же час, ці препарати не впливають на функцію ексреторних залоз шлунка і вивільнення гістаміну з тучних клітин [66, 70].

Протигістамінним препаратам властиві також побічні ефекти. У першу чергу – це пригнічувальна (седативна), снодійна дія, погіршення психомоторної функції ЦНС. Найбільш виражена ця дія у димедролу, дипразину, супрастину, діазоліну і тавегілу. Тому ці препарати не рекомендують призначати водіям, пілотам і операторам різних машин. БГР здійснюють протинудотний, протиблювотний, протипаркінсонічний, атропіноподібний, протиаритмічний, альфа-адреноблокувальний та місцевознеболювальний вплив [14].

Показаннями до застосування протигістамінних препаратів є алергічні стани, atopічний і контактний дерматит, сироваткова хвороба, екзема, укуси бджіл. Димедрол, дипразин застосовують як снодійні або місцево знеболювальні засоби. Протигістамінні препарати, що мають виражений вплив на функцію ЦНС, застосовують для лікування хворих на паркінсонізм, при виникненні вестибулярних розладів, блювання, для профілактики морської та повітряної хвороб [54].

За впливом на ЦНС протигістамінні препарати, які блокують H1 рецептори, поділяють на блокатори гістамінових рецепторів I, II та III поколінь (БГР-I, БГР-II та БГР-III, відповідно).

Антигістамінні ліки I покоління (класичні) мають специфічний спосіб дії, що полягає у блокуванні H1-гістамінових рецепторів. Вони не руйнують гістамін і не утворюють із ним сполук, проте ефективно пригнічують прояви його дії. Ці ліки пригнічують передусім прояви дії ендogenous гістаміну та, ймовірно, не мають впливу на сенсibiliзацію до алергену. Препарати всмоктуються з травного тракту, досягаючи максимальної концентрації у крові через 1–2 год, а їхня дія триває 3–6 год [21, 23].

Застосування БГР-I супроводжується певними незручностями. Вони блокують не тільки H1-рецептори, але і холінергічні (атропіноподібна дія), серотонінергічні, дофамінергічні й адренергічні рецептори. Така додаткова дія зумовлена структурною подібністю цих амінів і є причиною побічних ефектів. До них належать відчуття втоми, сонливість, запаморочення, біль голови, шум у вухах, порушення координації рухів, диспептичні явища, сухість у роті, нудота і тахікардія. Відзначають також вплив на концентрацію уваги та дієздатність. Такі прояви трапляються у 20–60% хворих, їх вираженість індивідуально дуже відрізняється. Побічні ефекти можуть знижувати якість життя більше, ніж прояви основної хвороби. Натомість зменшення дози призводить до недостатнього клінічного ефекту [102]. Недоліком блокаторів I покоління є також тахіфілаксія (звикання, зменшення ефективності препарату), що розвивається вже через 7–12 днів від початку прийому. Однією з парадоксальних побічних реакцій БГР-I є розвиток алергії: так – описано випадки алергії на дію препаратів фенотіазинового й етилендіамінового ряду, зрідка – на гідроксизин. Побічні ефекти обмежують застосування БГР-I для лікування хронічних алергічних хвороб. Препарати протипоказані при закритокутовій глаукомі, багато з них – при виразковій хворобі тощо. Крім того, ці ліки посилюють апетит, що створює проблеми для осіб із надмірною вагою [24].

Проте БГР-I мають і певні переваги. Порівняно з другою генерацією, вони мають швидшу дію, їх можна вводити парентерально, наприклад, в ургентних ситуаціях. Іноді додаткову холінергічну, серотонінергічну, дофамінергічну й адренергічну дію використовують свідомо: для знеболювання, потенціювання дії інших ліків (наприклад, при премедикації), зі снодійною метою [111].

На початку 80-х років з'явилася нова генерація ліків, які блокують H1-гістамінорецептори. Для них характерні селективне блокування H1-рецепторів, незначний побічний вплив на ЦНС або ж його відсутність, а також триваліша дія і відсутність тахіфілаксії [96, 106].

Протиалергічний ефект БГР-II не обмежується впливом на H1-рецептори, але й включає т. зв. позарецепторну дію. Вони гальмують вивільнення медіаторів ранньої та пізньої фази атонічної реакції (лейкотрієнів, простагландинів) у носі, шкірі, бронхах, стабілізують мембрани мастоцитів і базофілів, гальмують міграцію еозинофілів і агрегацію тромбоцитів. Деякі БГР-II зменшують вираженість на епітеліальних клітинах молекул міжклітинної адгезії, які також відіграють роль в алергічному запаленні [65].

Ці ліки мають значну клінічну ефективність у лікуванні багатьох алергічних захворювань, зокрема сезонного та цілорічного алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, кропивниці й деяких форм бронхіальної астми. Деякі препарати є ефективними для профілактики нападів мігрені у дітей, зокрема астемізол і лоратадин [52].

При дії БГР-II гальмуються шкірні реакції на алергени та гістамін. Таке пригнічення триває набагато довше у разі призначення БГР-II. Тому шкірні проби на визначення



алергену треба проводити лише через 7 днів після відміни БГР-II, а у разі прийому астемізолу перерва має тривати 4–6 тижнів [21].

Різниця в індивідуальній реакції на БГР-II стосується також і клінічної ефективності. Важко виділити серед препаратів нової генерації ліки кращі чи гірші, сильніші чи слабші, проте можна припустити (як і у випадку класичних БГР-I) їх індивідуальну ефективність. Тому при недостатньому пригніченні проявів хвороби слід замінити препарат на інший замість того, щоб узагалі відмовитися від призначення антигістамінних ліків [23, 79].

До протигістамінних препаратів третього покоління (БГР-III) належать фексофенадин (телфаст), норастемізол і дескарбоетоксилоратадин (дезоратадин), що є метаболітами препаратів другого покоління відповідно: терфенадину, астемізолу і лоратадину. Метаболіти виявилися більш ефективними і менш токсичними препаратами [52]. Це цікавий клініко-фармакологічний факт, що вперше проявився у групі протигістамінних засобів.

Фексофенадин (телфаст, алерга) дозволений до застосування в США з 1996 р. Тепер цей протигістамінний засіб найчастіше застосовують для лікування алергічних станів [16].

Результати доклінічних досліджень фексофенадину показали, що він є селективним антагоністом H1-гістамінових рецепторів, і на відміну від препаратів перших генерацій, не впливає на дофамінергічні, холінергічні, адренергічні й інші рецептори. В експериментах *in vitro* на ізольованих смужках трахеї і товстої кишки морських свинок фексофенадин блокував гістаміноіндуковані реакції більш вибірково, ніж терфенадин, не впливаючи при цьому на ефекти, індуковані ацетилхоліном і хлоридом кальцію. Він не накопичується в мозковій тканині та не змінює електричну активність кори головного мозку в анестезованих кроликів [82]. Широта терапевтичної дії фексофенадину дуже велика. У дослідях *in vivo* і *in vitro* було продемонстровано, що фексофенадин не має ембріотоксичності, тератогенності, мутагенності й не впливає на репродуктивну функцію [16].

Фексофенадин, будучи кінцевим продуктом метаболізму терфенадину, виводиться з організму практично в незміненому вигляді: 80% із фекаліями, 12% зі сечею і лише близько 5% прийнятої дози піддається деградації. Час напіввиведення фексофенадину з організму становить близько 14 годин, що дає підстави призначати препарат один раз на добу [94]. На відміну від терфенадину, фексофенадин не впливає на серцеву провідність і не змінює біотрансформацію інших ксенобіотиків (макролідів, кетоконазолу та ін.), окислюється системою цитохрому P-450 [28]. Фармакокінетика фексофенадину не змінюється у осіб із порушеннями функції печінки або нирок. Ця обставина дає змогу не змінювати режим використання препарату у пацієнтів, які страждають на відповідні захворювання [59].

Норастемізол порівняно з астемізолом має переваги. Норастемізол виявляє виражену протигістамінну дію завдяки більш вибірково блокуючому впливові на H1-гістамінові рецептори, тому клінічний ефект спостерігають швидше. Концентрація у крові норастемізолу досягає максимуму протягом 1 год і повністю залежить від дози. В організмі норастемізол не метаболізується і виводиться зі сечею у незміненому вигляді. Основною перевагою норастемізолу є відсутність кардіотоксичної дії та аритмій у пацієнтів із алергічними захворюваннями.

Дескарбоетоксилоратадин (дезоратадин) має більш високу спорідненість до H1-гістамінових рецепторів, ніж лоратадин. На відміну від інших протигістамінних засобів нового покоління, дескарбоетоксилоратадин метаболізується в організмі за допомогою ферментів, тому його не можна одночасно застосовувати з препаратами, що перетворюються цитохромом P-450, зокрема, еритроміцином, фенобарбіталом та іншими. Дезоратадин слід з обережністю застосовувати у пацієнтів із нирковою та печінковою недостатністю [31].

Медикаментозна блокада H<sub>2</sub>-рецепторів (наприклад, при лікуванні виразкової хвороби) викликає підвищення концентрації гістаміну, що може призвести до загострення наявних алергічних хвороб. Такий ефект слід передбачити й доповнювати лікування H<sub>1</sub>-блокаторами [100].

Після відкриття H<sub>2</sub>-рецепторів дослідники розпочали «конструювання» молекул, подібних на гістамін, але без його фізіологічних ефектів. Успіху досяг англійський вчений д-р. Дж. Блек зі співавторами, який до того подібним шляхом відкрив бета-адреноблокатори. У клінічній практиці використання H<sub>2</sub>-блокаторів стало поширеним із 1977 р., коли офіційно дозволили використовувати циметидин [21].

H<sub>2</sub>-блокатори добре всмоктуються з травного тракту. Максимальні концентрації препаратів у крові досягаються через 1–2 год після прийому. H<sub>2</sub>-блокатори зазнають часткової біотрансформації у печінці та у значній кількості (до 60%, особливо при парентеральному введенні) виводяться нирками як з ультрафільтратом, так і за механізмом канальцевої секреції. Це зумовлює необхідність коригування дози препарату при нирковій недостатності, цирозі печінки, а також пацієнтам старечого віку. Середній період напіввиведення коливається від 2 до 2,6 год [14].

Окремі з H<sub>2</sub>-блокаторів, зокрема циметидин, стимулюють ендогенний синтез простагландинів, що може відігравати певну роль у прискоренні загоєння виразок [68].

H<sub>2</sub>-блокатори менш ліпофільні, ніж H<sub>1</sub>-блокатори, тому гірше проникають у ЦНС. Нині випробовується золентидин – високоліпофільний H<sub>2</sub>-блокатор, який запобігає дії гістаміну в ЦНС, проте мало впливає на шлункову секрецію [54].

Іноді H<sub>2</sub>-блокатори призначають при шкірних захворюваннях. Деякі дослідники пропонують призначати H<sub>2</sub>-блокатори для лікування імуносупресії, спричиненої травмою, переливанням крові чи сепсисом.

H<sub>2</sub>-блокатори добре всмоктуються з травного тракту, тому здебільшого їх призначають *per os*, навіть при виразках і ерозіях, ускладнених кровотечею (в постгеморагічному періоді). Парентерально (внутрішньовенно повільно струменево або крапельно, внутрішньом'язово) H<sub>2</sub>-блокатори вводять у випадках неможливості прийому *per os*: післяопераційні, важкі або непритомні хворі у відділеннях інтенсивної терапії, стан стенозу, триваюча кровотеча або ранній постгеморагічний період (якщо у шлунок введено «контрольний» зонд) [118].

Для всіх H<sub>2</sub>-блокаторів характерний синдром відміни, тому, припиняючи лікування, дозу треба знижувати поступово. Для профілактики рецидивів препарати H<sub>2</sub>-блокаторів можна приймати кілька років. Лікування H<sub>2</sub>-блокаторами може маскувати прояви раку шлунка, тому при зміні чи появі нових симптомів диспепсії перед початком лікування слід виключити малігнізацію за допомогою ендоскопічного дослідження з біопсією. Крім того, при тривалому застосуванні H<sub>2</sub>-блокаторів відзначають «вислизання рецепторів» і зниження антисекреторного ефекту. Слід зазначити, що є певна група пацієнтів, резистентних до дії цих препаратів. Це зумовлено індивідуальними особливостями секреції (опосередкованої через ацетилхолінові та гастринові рецептори) [12].

Впровадження H<sub>2</sub>-блокаторів мало фактично революційний вплив на стратегію лікування пептичних виразок: воно значно спростилося, больовий синдром усувається протягом короткого часу, зникла потреба в госпіталізації більшості пацієнтів із неускладненими виразками, скоротилися терміни непрацездатності, переглянуто роль дієти в лікуванні [111].

Побічні ефекти при застосуванні H<sub>2</sub>-блокаторів виникають рідко. З боку шлунково-кишкового тракту зафіксовано зниження апетиту, нудоту, пронос або закреп, зміни

функціональних печінкових проб; іноді відзначають біль голови, артралгії, міалгії, слабкість, запаморочення, безсоння, сонливість, депресію. Рідко виникає тромбоцитопенія, лейкопенія, бронхоспазм (H2-рецептори у бронхах відіграють антагоністичну роль щодо H1-рецепторів) [60]. Описано також підвищення температури тіла й алергічні реакції. Проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, H2-блокатори інколи викликають дезорієнтацію і сплутаність свідомості, особливо у людей похилого віку [24].

H3-блокатори, як і H3-рецептори, вивчені недостатньо. До цієї групи належать тіоперамід, буримамід, формамідин, клозапін, клобенпропіт. Вважають, що H3-блокатори можуть бути корисними при ураженнях ЦНС типу нарколепсії, деменції, епілепсії. Бетагістин (бетасерк) є препаратом, який не має «чистої» H3-блокаторної дії. Це синтетичний аналог гістаміну, який не інактивується у шлунково-кишковому тракті. Препарат сильно пригнічує пресинаптичні H3-рецептори мозку, де, як з'ясовано, модулюється виділення гістаміну та, ймовірно, інших нейротрансмітерів. Він також прямо збуджує H1-рецептори внаслідок подібної до гістаміну хімічної будови. Із блокуванням бетагістином H3-рецепторів і підвищенням рівня нейротрансмітерів, які вивільнюються з нервових закінчень, пов'язують такі основні ефекти:

- гістамін, який вивільнюється з нервових закінчень, може збуджувати H1-рецептори. Це пояснює сильний судинорозширювальний вплив як на судини внутрішнього вуха, так і на мозкові судини;
- підвищений рівень у стовбурі мозку серотоніну й інших нейротрансмітерів гальмує активність присінкових ядер;
- суттєве поліпшення мозкового кровотоку у хворих похилого віку з атеросклеротичним ураженням судин, особливо у випадках звуження просвіту хребтових і основної артерій мозку.

Покази до застосування бетагістину: синдром і хвороба Мен'єра, вестибулопатії з запамороченням, шумом у вухах, нудотою, зниженням слуху. Нині бетагістин має ширші покази до застосування, аніж при лікуванні тільки гідропсу лабіринту (хвороба Мен'єра). Він успішно застосовується у випадках розладів кровотоку в центральній нервовій системі. Препарат суттєво зменшує частоту, тривалість і силу нападів запаморочення, які виникають із різних причин і на різних рівнях присінкового аналізатора.

Бетагістин не призводить до пригнічення психомоторних реакцій, сонливості, що дає змогу призначати його людям, які керують механічними чи транспортними засобами. Препарат не впливає на екстрапірамідну систему (не викликає паркінсоноподібних проявів), а також не має антихолінергічної дії (не спричинює сухості слизових оболонок тощо) [24].

Сучасна клінічна фармакологія має у своєму розпорядженні вискоєфективні протигістамінні препарати. Впровадження в медичну практику протигістамінних препаратів третього покоління, особливо фексофенадину (телфасту), дає змогу значно ефективніше лікувати алергічні захворювання [15, 16].

Наведені дані відображають важливе значення гістаміну в біологічних процесах організму, а також у розвитку патологічних станів. На сьогоднішній день кількість алергічних реакцій, за яких відбувається опосередковане вивільнення гістаміну, різко зросла, що зумовлює необхідність вивчення різних хімічних сполук, які призводять до зменшення вмісту даного медіатора у крові та нівелювання ефектів його дії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Астафьева Н. Г., Горячкина Л. А. Лекарственная аллергия // Аллергология. 2000. № 2. С. 40–50.
2. Бабак О. Я., Фадеенко Г. Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Харьков: Основа, 1997. 240 с.
3. Грэхам-Смит Д. Г., Аронсон Дж. К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии. М.: Медицина, 2000. 744 с.
4. Грінченко О., Янчук П. Порівняльний аналіз впливу різних доз таурину на гістамінову шлункову секрецію // Вісник Львів. ун-ту. Сер. біол. 2011. Вип. 57. С. 222–235.
5. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. Т. 1 / пер. с англ. М.; СПб: Бином; Невский Диалект, 1998. 608 с.
6. Комаренко В. І., Терехов А. А., Воробйова А. П., Янчук П. І. Дослідження ролі n1-рецепторів у реакціях ворітних судин печінки шурів на гістамін // Черкас. нац. ун-т. Сер. біол. науки. 2008. Вип. 128. С. 54–58.
7. Лікарські рослини: енциклопед. довідник / відп. ред. А.М. Гродзінський. К.: Гол. ред. УРЕ, 1989. 544 с.
8. Лусс Л. В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи // Аллергология. 2000. №3. С. 29–33.
9. Паттерсон Р., Грэммер Л. К., Гринберг П. А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / пер. с англ.; под ред. А.Г. Чучалина и соавт. М.: ГЭОТАР, Медицина, 2000. 768 с.
10. Пыцкий В. И., Адоианова Н. В., Артамасова А. В. Аллергические заболевания. М.: Триада-Х, 1999. 472 с.
11. Подгорная Л. А., Чешивили А. П. Влияние гистамина на локальный кровоток в печени // Проблемы физиологии гипоталамуса. 1991. Вып. 9. С. 151–158.
12. Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир., 2000. 592 с.
13. Селиверстов В. В. Методические указания по количественному определению гистамина в рыбе с помощью тест-системы ридаскрин гистамин (ridascreEn® histamin) (производство фирмы Ар-Биофарм/г-biopharm, Германия) // 2000. Департамент ветеринари.
14. Сергеев Ю. В., Новиков П. Д. Опыт применения современных антигистаминных средств в дерматологической практике // Иммунопатология, аллергология, инфектология, N2-2001. С. 56–63.
15. Скельян Н. А. Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение. Мн.: Беларусь, 2000. 286 с.
16. Соколов А. С. Новые возможности антигистаминных препаратов (внимание на фексофенадин) // Пульмонология. 2000. № 2. С. 74–78.
17. Терехов А. А., Янчук П. І. Вплив гістаміну на кисневий баланс печінки // Вісн. Київ. ун-ту. 2009. Вип. 54. С. 14–16.
18. Цыбенко В. А., Янчук П. И., Симоненко П. Н. Применение импедансной плетизмографии для изучения депонирующей функции печени в остром эксперименте // Физиол. журнал. 1984. Т. 30. № 6. С. 756–758.
19. Чекман И. С. Биохимическая фармакодинамика. К.: Здоров'я, 1991. 201 с.
20. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує. К.: Рада, 2000. 510 с.
21. Чекман І. С. Клінічна фармакологія протигістамінних препаратів // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. 2002. № 2. С. 28–30.

22. Черкасов В. Г., Ковальчук О. І., Дзевульська І. В. Структурні зміни гістамінпродукуючих клітин слизової оболонки шлунка під дією метилтретбутилового ефіру в експерименті // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Т. 9. № 1. 2010. С. 67–72.
23. Юрочко Ф. Клінічна фармакологія блокаторів гістамінових рецепторів // Медицина світу. 2000. Т. 8. № 1. С. 8–16.
24. Юрочко Ф. Клінічна фармакологія блокаторів гістамінових рецепторів // Медицина світу. 2000. Т. 8. № 2. С. 97–105.
25. Ястремська І. А., Кайдашев І. П. Вплив селективного блокатора H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів фамотидіну на апоптоз лімфоїдних клітин у шурів // Ліки. 2005. № 5–6. С. 45–50.
26. Ястремська І. А. Регуляція гістаміном апоптозу лімфоїдних клітин – імунологія та алергологія: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.08. Донецьк, 2007. 22 с.
27. Akdis C. A., Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation // J. Allergy. Clin. Immunol. 2003. Vol. 112. P. 15–22.
28. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis // *Clin Ther.* 2009. Vol. 31. P. 921–944.
29. Bernstein D. L., Van Veggel L., O'hanlon J. F. et al. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997. Vol. 79. P. 443–448.
30. Bongers G, Bakker RA, Leurs R. Molecular aspects of the histamine H<sub>3</sub> receptor // *Bio Pharmacol.* 2007. Vol. 73. P. 1195–1204.
31. Bousquet J., Bachert C., Canonica G. W. et al. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis—a GA<sup>2</sup>LEN study // *Int. Arch Allergy Immunol.* 2010. Vol. 153. P. 395–402.
32. Brody T., Larner J., Minneman K. Human Pharmacology. Molecular to Clinic. N.Y.: Mosby, 1998. 1001 p.
33. Bryce P. J., Mathias C. B., Harrison K. L. et al. The H<sub>1</sub> histamine receptor regulates allergic lung responses // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 1624–1632.
34. Buddenkotte J., Maurer M., Steinhoff M. Histamine and antihistamines in atopic dermatitis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. Vol. 709. P. 73–80.
35. Church M. K. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males // *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 163. P. 1330–1332.
36. Cogé F., Guénin S. P., Audinot V. et al. Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine H<sub>3</sub> receptor // *Biochem. J.* 2001. Vol. 355. P. 279–288.
37. Colucci R., Fleming J. V., Xavier R., Wang T. C. L-Histidine decarboxylase decreases its own transcription through down regulation of ERK activity // *Am. J. Physiol.* 2001. Vol. 281. P. G1081-G91.
38. Cook D. A., Macleod K. M. Responses of rabbit vein to histamine // *Br. J. Pharmacol.* 1978. Vol. 62. N 2. P. 165–170.
39. Delvalle J., Gantz I., Wang L. D. et al. Construction of a novel bifunctional biogenic amine receptor via 2 point mutations of the H<sub>2</sub>-histamine receptor // *Mol. Med.* 1995. Vol. 1. P. 280–286.
40. Drutel G., Peitsaro N., Karlstedt K. et al. Identification of rat H<sub>3</sub> receptor isoforms with different brain expression and signalling properties // *Mol. Pharmacol.* 2001. Vol. 59. P. 1–8.
41. Dunford P. J., Holgate S. T. The role of histamine in asthma // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. Vol. 709. P. 53–66.

42. *Dy M., Pacilio M., Arnould A.* et al. Modulation of histidine decarboxylase activity and cytokine synthesis in human leukemic cell lines: relationship with basophilic and/ or megakaryocytic differentiation // *Exp. Hematol.* 1999. Vol. 27. P. 1295–1305.
43. *Dy M., Schneider E.* Histamine-cytokine connection in immunity and hematopoiesis // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004. Vol. 15. P. 393–410.
44. *Elz S., Kramer K., Pertz H. H.* et al. Histaprodifens: synthesis, pharmacological *in vitro* evaluation and molecular modeling of a new class of highly active and selective histamine (H1) receptor agonists // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43. P. 1071–1084.
45. *Fajardo I., Urdiales J. L., Medina M. A., Sanchez-Jimenez F.* Effects of phorbol ester and dexamethasone treatment on histidine decarboxylase and ornithine decarboxylase in basophilic cells // *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 61. P. 1101–1106.
46. *Fleming J. V., Wang T. C.* Amino acid carboxy-terminal PEST domains mediate gastrin stabilization of rat L- histidine decarboxylase isoforms // *Mol. Cell. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 4932–4947.
47. *Fleming J. V., Wang T. C.* The production of 53-55 kDa isoforms is not required for rat L-histidine decarboxylase activity // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 686–694.
48. *Fukushima Y., Oka Y., Saitoh T.* et al. Structural and functional analysis of the canine histamine H2-receptor by site-directed mutagenesis: N-glycosylation is not vital for its action // *Biochem. J.* 1995. Vol. 310. P. 553–558.
49. *Fumagalli F., Baiardini I., Pasquali M.* et al. Antihistamines: do they work? Further well-controlled trials involving larger samples are needed // *Allergy.* 2004. Vol. 59. P. 74–77.
50. *Gantz I., Munzert G., Tashiro T.* et al. Molecular cloning of the human histamine H2 receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. Vol. 178. P. 1386–1392.
51. *Ghosh A. K., Hirasawa N., Ohtsu H.* et al. Defective angiogenesis in the inflammatory granulation tissue in histidine decarboxylase-deficient mice but not in mast cell-deficient mice // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 195. P. 973–982.
52. *Grubbe R. E., Lumry W. R., Anolik R.* Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine combination vs its components in seasonal allergic rhinitis // *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 19. P. 117–124.
53. *Haas H., Panula P.* The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system // *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. Vol. 4. P. 121–130.
54. *Haas H. L., Sergeeva O. A., Selbach O.* Histamine in the nervous system // *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88. P. 1183–1241.
55. *Hancock A. A., Brune M. E.* Assessment of pharmacology and potential antiobesity properties of H3 receptor antagonists/inverse agonists // *Exp. Opin Invest. Drugs.* 2005. Vol. 14. P. 223–241.
56. *Handley D., Magnetti A., Higgins A.* Therapeutic advantage antihistaminic drugs the third of generation // *Drugs.* 1998. Vol. 7. N.7. P. 1045–1054.
57. *Higuchi M., Yanai K., Okamura N.* et al. Histamine H (1) receptors in patients with Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography // *Neurosci.* 2000. 1999: P. 721-729.
58. *Hill S. J., Ganellin C. R., Timmerman H.* et al. International Union of pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors // *Pharmacol. Rev.* 1997. Vol. 49. N 3. P. 253–278.
59. *Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P.* The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res.* 2010. Vol. 59. P. 391–398.

60. Inove I., Taniuchi I., Kitamura D. et al. Characteristics of the mouse genomic histamine H1-receptor gene // *Genomics*. 1996. Vol.36. P. 178–181.
61. Jahn K., Haas H. L., Hatt H. Histamine activated currents in the olfactory bulb // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1995. Vol. 352. P. 386–393.
62. Juniper E. F. Rhinitis management: the patient's perspective // *Clin. Expe. Allergy*. 1998. Vol. 28. (suppl. 6) P. 34–38.
63. Jutel M., Watanabe T., Akdis M. et al. Immune regulation by histamine // *Curr Opin. Immunol.* 2002. Vol. 14. P. 735–740.
64. Jutel M., Watanabe T., Klunker S. et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors // *Nature*. 2001. Vol. 413. P. 420–425.
65. 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. Vol. 106 (suppl). P. S6–S11.
66. Kawakami T., Kitaura J. Mast cell survival and activation by IgE in the absence of antigen: a consideration of the biological mechanisms and relevance // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175. P. 4167–4173.
67. Kitbunnadaj R. Histamine receptors and their ligands // *Naresuan Univ. J.* 2005. Vol. 13. P. 41–53.
68. Kobayashi T., Inove I., Jenkins N. A. et al. Cloning, RNA expression and chromosomal location of a mouse histamine H2-receptor gene // *Genomics*. 1996. Vol. 37. P. 390–394.
69. Kohno M., Yamasaki S., Tybulewicz V. L., Saito T. Rapid and large amount of autocrine IL-3 production is responsible for mast cell survival by IgE in the absence of antigen // *Blood*. 2005. Vol. 105. P. 2059–2065.
70. Kuramasu A., Saito H., Suzuki S. et al. Mast cell-/basophil-specefic transcriptional regulation of human L-histidine decarboxylase gene by CpG methylation in the promoter region // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. P. 31607–31614.
71. Leurs R., Bakker R. A., Timmerman H., de Esch I. J. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drug // *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005. Vol. 4. P. 107–120.
72. Leurs R., Smit M. J., Timmerman H. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors // *Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 66. P. 413–463.
73. Leurs R., Traiffort E., Arrang J. M. et al. Guinea-pig histamine H1 receptor: II-stable expression in Chinese hamster ovary cells reveals the interaction with three major signal transduction pathways // *J. Neurochem.* 1994. Vol. 62. P. 519–527.
74. Leurs R., Vischer H. F., Wijtmans M., de Esch I. J. P. En route to new blockbuster antihistamines: surveying the offspring of the expanding histamine receptor family // *Trends Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 32. P. 250–257.
75. Liu Y., Furuta K., Teshima R. et al. Critical role of PKC-II in activation of mast cells by monomeric IgE // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 38976–38981.
76. Lovenberg T. W., Roland B. L., Wilson S. J. et al. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor // *Mol. Pharmacol.* 1999. Vol. 55. P. 1101–1107.
77. MacGlashan D. Histamine: a mediator of inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112. P. S53–S9.
78. Maeda K., Taniguchi H., Ohno I. et al. Induction of L-histidine decarboxylase in a human mast cell line, HMC-1 // *Exp. Hematol.* 1998. Vol. 26. P. 325–331.
79. Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P. 1185–1193.

80. *Markham A., Wagstaff A. J.* Fexofenadine // *Drugs*. 1998. N.55. P. 269–274.
81. *Masahito O., Kohei Y., Yoh-Ichi S.* et al. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine system: organic cation transporter as a histamine transporter and histamine metabolism // *J. Pharmacol. Sci.* 2006. Vol. 101. P. 24–30.
82. *Mason J., Reynord R., Rao N.* Systemic safety of fexofenadine hydrochloride // *Clin. Exp. Allergy*. 1999. Vol. 29. Suppl. 3. P. 163–170.
83. *Mohammad S., Tripathi T., Sobial F.* Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: an updated systematic // *Section of Immunology, The Open Immunology J.* 2009. Vol. 2. P. 9–41.
84. *Mona-Rita Yacoub, Cristoforo Incorvaia, Marco Caminati.* Immune Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy // *Open Allergy J.* 2012. Vol. 5. P. 47–52.
85. *Nakagawa S., Okaya Y., Yatsunami K.* et al. Identification of multiple regulatory elements of human L-Histidine decarboxylase gene // *J. Biochem.* 1997. Vol. 121. P. 935–940.
86. *Nijmeijer S., Leurs R., Vischer H. F.* Constitutive activity of the histamine H(1) receptor // *Methods Enzymol.* 2010. Vol. 484. P. 127–147.
87. *Oda T., Morikawa N., Saito Y.* Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 36781–36786.
88. *Oh C. K., Filler S. E., Cho S. H.* Eukaryotic translation initiation factor 6 enhances histamine and IL-2 production in mast cells // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 3606–3611.
89. *Ohtsu H., Tanaka S., Terui T.* et al. Mice lacking histidine decarboxylase exhibit abnormal mast cells // *FEBS Lett.* 2001. Vol. 502. P. 53–56.
90. *Ozdemir C., Kukuszsezer U. C., Akdis M., Akdis C. A.* Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work? // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011. Vol. 107. P. 381–392.
91. *Parsons M. E., Ganellin C. R.* Histamine and its receptors // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 147. P. S127-S35.
92. *Passani M. B., Lin J. S., Hancock A., Crochet S.* The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders // *Trends Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 25. P. 618–625.
93. *Patil S. U., Shreffler W. G.* Immunology in the clinic review series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Vol. 167. P. 59–66.
94. *Paul E., Berth-Jones J., Ortorine J-P., Stern M. A.* Fexo fenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, parallel-group, dose-ran ging study // *J. Dermatol. Treat.* 1998. N.9. P. 143–149.
95. *Rothe C. F., Maass-Moreno R.* Hepatic venular resistance responses to norepinephrine, isoproterenol, adenosine, histamine, and ACh in rabbits // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. Pt 2. P. 777–785.
96. *Salerno E.* Pharmacology for Health professionals. N.Y.: Mosby, 1999. 827 p.
97. *Sanderson E. M., Iredale P. A., Hill S. J.* Role of Ca<sup>2+</sup> ions in the stimulation of cAMP accumulation by histamine in CHO-K1 cells transfected with the bovine H1-receptor (Abstract) // *Br. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 117. 7 P.
98. *Schneider E., Rolli-Derkinderen M., Arock M., Dy M.* Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis // *Trends Immunol.* 2002. Vol. 23. P. 255–263.
99. *Sharma A., Hamelin B. A.* Classic histamine H1 receptor antagonists: a critical review of their metabolic and pharmacokinetic fate from a bird's eye view // *Curr. Drug. Metab.* 2003. Vol. 4. P. 105–129.



100. Shimamura T., Shiroishi M., Weyand S. et al. Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin // *Nature*. 2011. Vol. 475. P. 65–70.
101. Shiraishi M., Hirasawa N., Oikawa S. et al. Analysis of histamine-producing cells at the late phase of allergic inflammation in rats // *Immunol.* 2000. Vol. 99. P. 600–606.
102. Simons F. E. R., Akdis C. A. Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines // *Clin. Exp. Allergy*. 2009. P. 1517–1548.
103. Smit M. J., Hoffmann M., Timmerman H., Leurs R. Molecular properties and signaling pathways of the histamine H1 receptor // *Clin. Exp. Allergy*. 1999. Vol. 29. P. 19–28.
104. Smit M. J., Leurs R., Alevijnse A. E. et al. Inverse agonism of histamine H2-antagonists accounts for up-regulation of spontaneously active histamine receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. Vol. 93. P. 6802–6807.
105. Steinhoff M., Griffiths C., Church M., Luger T. A. Histamine, in Rook's textbook of dermatology // *Blackwell Science* 2004. P. 50–52.
106. Szeberenyi J. B., Pallinger E., Zsanko M. et al. Inhibition of effect of endogenously synthesized histamine disturbs *in vitro* human dendritic cell differentiation // *Immunol. Lett.* 2001. Vol. 76. P. 175–182.
107. Tanaka S., Ichikawa A. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes // *J. Pharmacol. Sci.* 2006. Vol. 101. P. 19–23.
108. Tanaka S., Mikura S., Hashimoto E. et al. Ca<sup>2+</sup> influx- mediated histamine synthesis and IL-6 release in mast cells activated by monomeric IgE // *Eur. J. Immunol.* 2005. Vol. 35. P. 460–468.
109. Tanaka S., Takasu Y., Mikura S. et al. Antigenindependent induction of histamine synthesis by immunoglobulin E in mouse bone marrow derived mast cells // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196. P. 229–235.
110. Teuscher C., Subramanian M., Noubade R. et al. Central histamine H3 receptor signaling negatively regulates susceptibility to autoimmune inflammatory disease of the CNS // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104. P. 10146–10151.
111. Thakkar M. M. Histamine in the regulation of wakefulness // *Sleep. Med. Rev.* 2011. Vol. 15. P. 65–74.
112. Toghiani A. H1-receptors: localization and role in airway physiology and in immune functions // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112. P. S60–S8.
113. Wellendorph P., Goodman M. W., Burstein E. S. et al. Molecular cloning and pharmacology of functionally distinct isoforms of the human histamine H(3) receptor // *Neuropharmacol.* 2002. Vol. 42. P. 929–940.
114. Yokoyama H. The role of central histaminergic neurin system as an anticonvulsive mechanism in developing brain // *Brain. Dev.* 2001. Vol. 23. P. 542–547.
115. Yoshimoto T., Tsutsui H., Tominaga K. et al. IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 13962–13966.
116. Yusuke Nagashima, Koichiro Kako, Jun-Dal Kim, Akiyoshi Fukamizu. Enhanced histamine production through the induction of histidine decarboxylase expression by phorbol ester in Jurkat cells. *Molecular medicine reports*, August 27. 2012. P. 60–65.
117. Zhao C. M., Chen D., Yamada H. et al. Rat stomach ECL cells: mode of activation of histidine decarboxylase // *Regul. Pept.* 2003. Vol. 114. P. 21–27.
118. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26. N 1. P. 9–18.

## HISTAMINE AND HISTAMINE RECEPTOR BLOCKERS. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ASPECTS

**O. Bishko**

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

The article reviews the history of histamine studing. Its chemical nature, pathways of synthesis, cell localization and the mechanisms of histamine release are described here. It is analized possible ways of biotransformation (inactivation) of this amine. Detailly are described histamine sensitive receptors, which are divided into H1, H2, H3 and H4, as well as the data about their activation. It is observed histamine receptor blockers. The author studies the impact of exogenous histamine on the some organs.

*Keywords:* histamine, histamine receptors, allergy.

## ГИСТАМИН И БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ. СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

**О. Бишко**

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

В статье рассмотрена история изучения гистамина. Описаны его химическая природа, пути синтеза, место локализации. Приведены данные о механизмах освобождения гистамина. Проанализированы возможные пути биотрансформации (инактивации) этого амина. Подробно описаны рецепторы, чувствительные к гистамину, которые делятся на H1, H2, H3 и H4, а также приведены данные относительно их активации. Описаны блокаторы рецепторов гистамина. Освещены исследования экзогенного влияния этого амина на функционирование отдельных органов.

*Ключевые слова:* гистамин, гистаминовые рецепторы, аллергия.