

**АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ  
І ВМІСТ ГЛУТАТІОНУ У ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ДІЇ КВЕРЦЕТИНУ  
ТА ГІСТАМІНУ В ДОСЛІДАХ *IN VITRO***

**Н. Гарасим<sup>1</sup>, Х. Баран<sup>2</sup>, Н. Боднарчук<sup>1</sup>, В. Отчич<sup>1</sup>,  
М. Галан<sup>1</sup>, А. Зинь<sup>3</sup>, Д. Санагурський<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>ПП Медіс

вул. Некрасова, 35/В, Львів 79000, Україна

<sup>3</sup>Львівський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України  
вул. Конюшинна, 24, Львів 79040, Україна

e-mail: [garasymnatalya@gmail.com](mailto:garasymnatalya@gmail.com); [nataliya.harasym@lnu.edu.ua](mailto:nataliya.harasym@lnu.edu.ua)

Досліджено вплив гістаміну та кверцетину, а також їхню поєднану дію на активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) і вміст відновленого глутатіону (GSH) у плазмі крові щурів. Встановлено, що додавання до крові кверцетину в концентраціях 0,1; 0,3; 0,5; 1,0; 5,0 мМ зумовлює зростання активності СОД. Виявлено, що гістамін (1,0 та 0,1 мкМ) призводить до зниження активності СОД на 31 і 17 % відповідно, тоді як цей біогенний амін у найнижчій і найвищій концентраціях не впливає на показники активності СОД у плазмі. За одночасного додавання до крові гістаміну в максимальній концентрації (10,0 мкМ) та кверцетину (0,1; 0,5; 3,0 мМ) не виявлено змін активності СОД. І лише поєднана дія гістаміну у вищезазначеній концентрації та кверцетину (5,0 мМ) зумовлює зниження активності ферменту на 21 %. Поєднаний вплив гістаміну (0,01 мкМ) та кверцетину (0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ) зумовлює зростання активності СОД, що свідчить про підвищення утворення активних форм Оксигену, зокрема, супероксид-аніон радикала. Встановлено, що додавання до цільної крові як кверцетину, так і гістаміну, в досліджуваних концентраціях зумовлює зниження активності каталази у плазмі крові щурів. Поєднана дія кверцетину і гістаміну зумовлює зниження активності КАТ.

Встановлено, що додавання до крові кверцетину (0,1; 0,3; 0,5; 1,0 мМ) зумовлює зниження вмісту відновленого глутатіону. Кверцетин у концентраціях 3,0 та 5,0 мМ зумовлює зростання вмісту відновленого глутатіону на 27 та 14 % відповідно, порівняно з контролем. Гістамін у концентраціях 10,0; 1,0 і 0,01 мкМ призводить до зростання вмісту відновленого глутатіону на 24, 26 і 19 % відповідно, а у концентрації 0,1 мкМ – зумовлює зниження вмісту відновленого глутатіону (GSH) на 39 %. За одночасного введення у кров гістаміну (10,0 мкМ) та кверцетину (0,1; 0,5; 3,0 мМ) зростає вміст GSH. І лише за концентрації 5,0 мМ кверцетину на тлі дії гістаміну (10,0 мкМ) вміст GSH незначно знижується. Проте за поєднаної дії гістаміну в мінімальній концентрації (0,01 мкМ) та кверцетину (0,1; 0,5; 3,0 і 5,0 мМ) встановлено зниження вмісту GSH.

Провівши дисперсійний аналіз, ми встановили значний вплив гістаміну на окремі показники ферментативної та неферментативної ланки системи антиоксидантного захисту. Найменша частка впливу припадає на дію кверцетину у плазмі крові щурів. Виявлено помірний вплив одночасної дії гістаміну і кверцетину на показники антиоксидантної системи плазми щурів.

*Ключові слова:* плазма крові, супероксиддисмутаза, каталаза, відновлений глутатіон, кверцетин, гістамін

Відомо, що антиоксидантна система захисту організму контролює і гальмує всі етапи вільнорадикальних реакцій [7, 11].

Кверцетин (3, 3', 4', 5, 7-пентагідроксифлавонол) належить до флавоноїдів, а саме флавонолів (до одного з шести підкласів флавоноїдних сполук) [13]. Унаслідок капіляростабілізуючих властивостей, пов'язаних із антиоксидантним, мембраностабілізуючим впливом, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин виявляє протизапальний ефект завдяки блокаді ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженню синтезу лейкотрієнів, серотоніну й інших медіаторів запалення. Кардіопротекторні властивості кверцетину пов'язані з підвищенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів завдяки антиоксидантному впливу та поліпшенню кровообігу. Експериментально визначені також діуретичні, спазмолітичні, антисклеротичні властивості. Кверцетин здатний нормалізувати артеріальний тиск і стимулювати вивільнення інсуліну, прискорювати агрегацію тромбоцитів, пригнічувати синтез тромбоксану [1, 2, 15–17]. Він чинить протиалергійну дію, пригнічуючи вироблення гістаміну та прозапальних медіаторів [23]. На сьогодні трапляються повідомлення, що кверцетин має значну потенційну здатність перешкоджати реплікації SARS-CoV-2. На основі клінічних проявів COVID-19 враховують багатогранний аспект кверцетину і як протизапального, і як інгібуючого дію тромбіну [17]. Проте немає інформації про вплив кверцетину на систему антиоксидантного захисту організму на тлі впливу гістаміну.

Гістамін був синтезований у 1907 р. і описаний у 1910 р. як речовина ("beta-1"), що зумовлює специфічне скорочення клубової кишки морської свинки та має вазодепресорну дію. Проте знадобилося 17 років, аби продемонструвати його наявність у інших тканинах. Зв'язок між гістаміном і анафілактичною реакцією доведено у 1929 р., а у 1932 р. гістамін ідентифіковано як посередник анафілактичних реакцій. Виражена клінічна симптоматика, що виникає за дії на організм гістаміну, дає змогу розглядати його як один із найважливіших медіаторів алергії.

У зв'язку з цим для лікування алергічних проявів найчастіше застосовують протигістамінні засоби. З'ясовуючи вплив гістаміну на H1-рецептори ворітної системи печінки щурів *in vivo*, встановили, що за внутрішньопортального введення гістамін (у дозах 2–8 мкг/кг), діючи через специфічні H1-рецептори, зменшує локальний кровотік у печінці собак і підвищує ворітний тиск на фоні зниження системного артеріального тиску. 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, тому рівень напруги кисню в ній майже не змінюється. Вплив гістаміну на тканинне дихання печінки реалізується через H1-рецептори. Надзвичайно великі концентрації блокатора H1-рецепторів пригнічували дію гістаміну [3, 4, 19, 20].

Оскільки у наших роботах [6, 18] досліджено вплив кверцетину і гістаміну на вільнорадикальні процеси в крові щурів, то наступним етапом роботи було дослідити дію цих сполук на антиоксидантну систему крові.

Мета: проаналізувати зміни окремих показників ферментативної і неферментативної ланки антиоксидантної системи плазми крові щурів за дії кверцетину й гістаміну за умов *in vitro*.

### Матеріали та методи

У досліджах використовували цільну кров безпородних білих щурів-самців масою тіла  $180 \pm 10$  г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. До цільної крові додавали кверцетин, щоб кінцеві концентрації становили 0,1; 0,3; 0,5; 1,0; 3,0; 5,0 мМ. Слід зазначити, що концентрації кверцетину 1,0 та 3,0 мМ є терапевтичними дозами цієї речовини у

фармацевтичних препаратах («Quercetin Кверцетин», «Квертин»). Кверцетин розчиняли у теплому фізіологічному розчині (37 °С). У другій серії дослідів до крові додавали розчин гістаміну (0,01; 0,1; 1,0; 10,0 мкМ). Ці концентрації ми обрали, опираючись на літературні дані про ефекти посилення вивільнення активних форм Оксигену нейтрофілами [8]. Розчини готували, використовуючи 0,9 % NaCl. У третьому випадку до цільної крові додавали і гістамін (у концентраціях 0,01 і 10,0 мкМ), і кверцетин (у концентраціях 0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ). Зокрема, поєднували мінімальну концентрацію гістаміну із зазначеними концентраціями кверцетину. Те саме стосується і максимальної концентрації гістаміну. Таким чином, було сформовано ще вісім експериментальних груп. Для комбінованої дії препаратів було обрано концентрації гістаміну – 0,01 і 10,0 мкМ та кверцетину – 0,1, 0,5, 3,0 і 5,0 мМ. Як контроль ми використовували кров, до якої додавали 0,01 мл фізіологічного розчину. Інкубували 5 хв, після чого центрифугували за 3000 об/хв (1000 g) упродовж 10 хв. Для аналізу відбирали плазму крові. У відібраних зразках визначали активність СОД, КАТ і вміст GSH [9, 10, 14]. Концентрацію білка визначали за методом Лоурі [22].

Дані досліджень статистично обробляли з обчисленням середніх арифметичних величин (M), стандартної похибки (m) і ступеня вірогідності різниці (p) між показниками. Проводили дисперсійний аналіз (Anova: Two-Factor With Replication). Біометричну обробку всіх даних результатів досліджень проводили з використанням програми «Excel-2010» для Windows.

#### Результати і їхнє обговорення

Нами встановлено, що додавання до крові кверцетину в концентраціях 0,1; 0,3; 0,5; 1,0; 5,0 мМ зумовлює зростання активності СОД на 33; 57; 18; 13; 52 % відповідно. Кверцетин у концентрації 3,0 мМ не спричиняє змін активності СОД у плазмі крові щурів (рис. 1). Відомо, що кверцетин у концентраціях 1,0 і 3,0 мМ виявляє терапевтичний вплив.

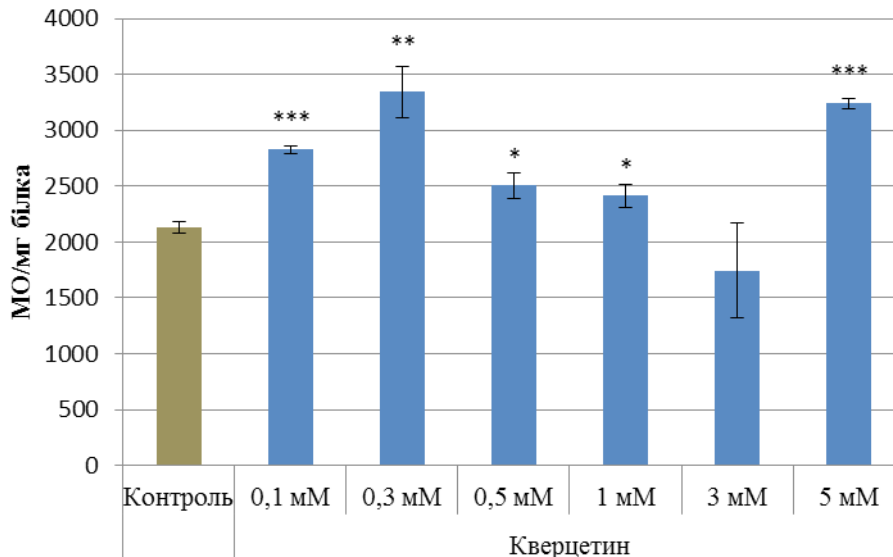


Рис. 1. Активність супероксиддисмутази у плазмі крові щурів у контролі та за дії кверцетину в діапазоні концентрацій 0,1–5,0 мМ (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

Встановлено, що гістамін за концентрацій 1,0 і 0,1 мкМ зумовлює зниження активності СОД на 31 і 17 % відповідно (рис. 2). Тоді як біогенний амін у найнижчій і найвищій концентраціях не змінює показники активності СОД у плазмі.

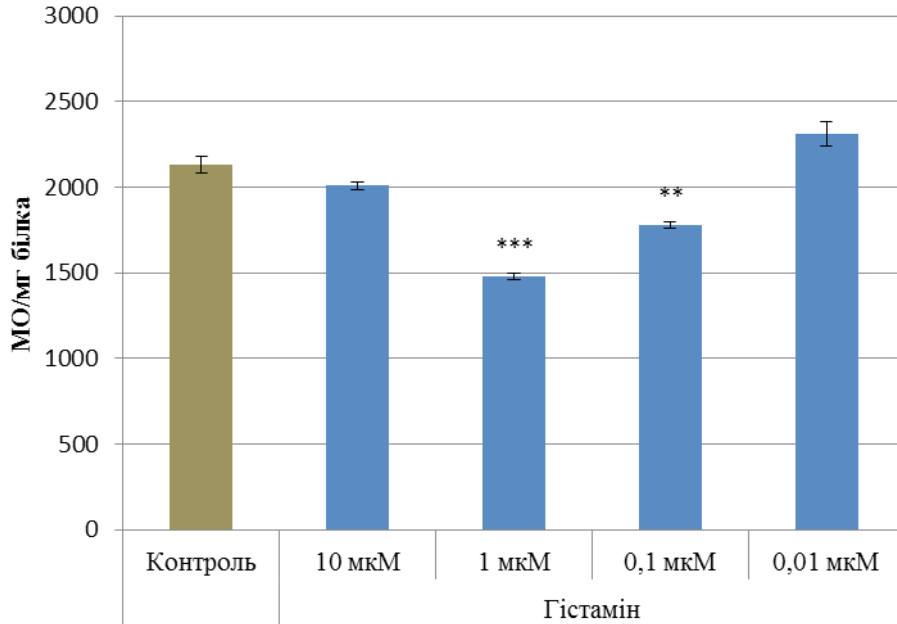


Рис. 2. Активність супероксиддисмутази у плазмі крові щурів у контролі та за дії гістаміну в діапазоні концентрацій 0,01–10,0 мкМ (\*\* –  $p \geq 0,99$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

За одночасного додавання до крові гістаміну в максимальній концентрації (10,0 мкМ) та кверцетину в концентраціях 0,1; 0,5; 3,0 мМ не виявлено змін активності СОД. І лише поєднана дія гістаміну цієї концентрації та кверцетину в концентрації 5,0 мМ знижує активність ферменту на 21 % (рис. 3).

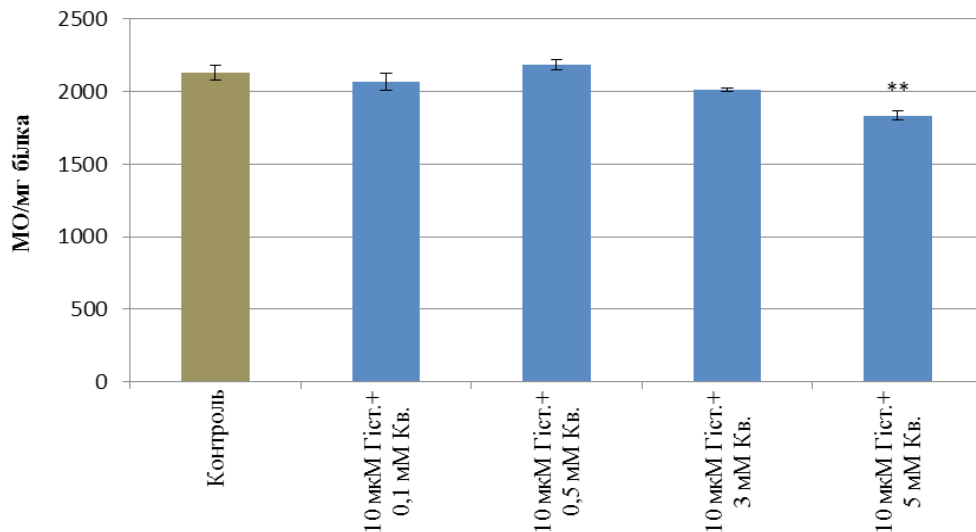


Рис. 3. Активність супероксиддисмутази у плазмі крові щурів у контролі та за одночасної дії гістаміну в концентрації 10,0 мкМ і кверцетину в концентраціях 0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ (\*\* –  $p \geq 0,99$ )

Гістамін (0,01 мкМ) і кверцетин (0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ) призводять до зростання активності СОД на 127, 36, 124, 77 % відповідно (рис. 4). Це свідчить про підвищення утворення активних форм кисню, зокрема, супероксид-аніон радикала [21].

Відомо, що у фізіологічних концентраціях вільні радикали беруть участь у процесах передачі сигналу в клітині та захисті від мікроорганізмів. Проте надмірне утворення вільних радикалів або їхня недостатня інактивація призводять до порушення структури клітин і до процесів метаболізму. Джерелами активних форм кисню є мітохондріальний, мікросомальний, електронно-транспортні ланцюги окиснення, моноамінооксидаза, ксантиноксидаза, взаємодія іонів металів змінної валентності з киснем і відновниками [12].

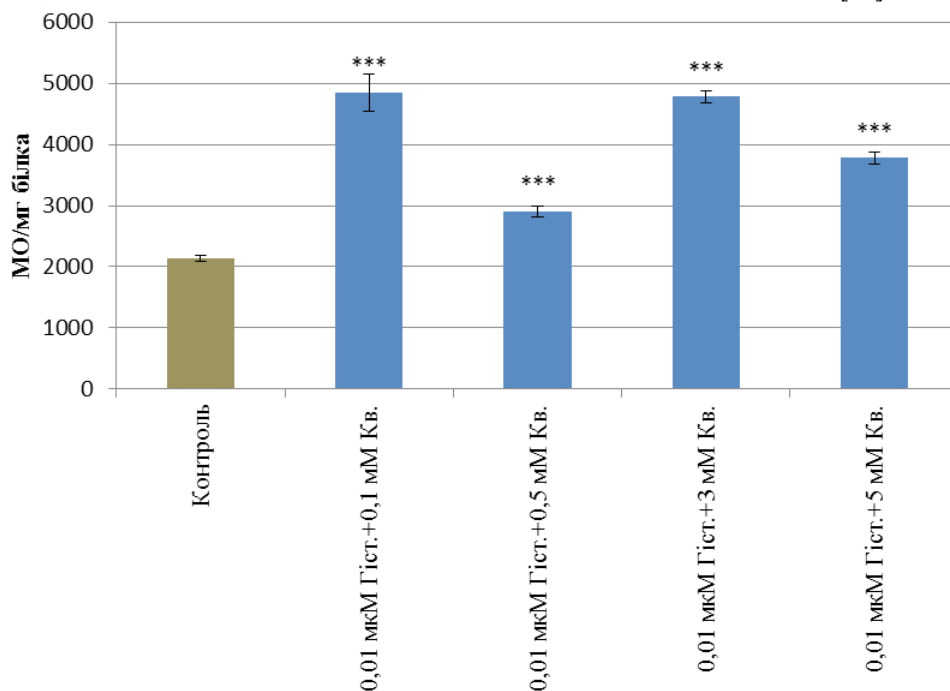


Рис. 4. Активність супероксиддисмутази у плазмі крові щурів у контролі та за одночасної дії гістаміну в концентрації 0,01 мкМ і кверцетину в концентраціях 0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

Нами встановлено, що додавання до цільної крові кверцетину різних концентрацій зумовлює зниження активності КАТ у плазмі. Так, кверцетин у концентрації 0,3 мМ знижує активність у досліджах *in vitro* на 84 %, 0,5 мМ – на 89 %, а 3,0 мМ – на 85 % (рис. 5). Кверцетин у концентраціях 1,0 і 5,0 мМ знижує активність КАТ меншою мірою (на 13 і 39 % відповідно). Ці результати можуть свідчити про те, що у плазмі крові за дії кверцетину знижується вміст гідроген пероксиду.

Відомо, що кверцетин і його похідні, як і інші флавоноїди, є сполукою фенольної природи. Ці сполуки, власне, мають антирадикальну активність щодо супероксид-аніон радикала ( $O_2^-$ ), гідроксильного радикала (OH) і ліпідного пероксид-радикала (LOO), виступаючи в ролі донаторів електронів або атома водню. Гідроксильні групи кверцетину, які зумовлюють антирадикальну активність, дисоціюють у свою аніонну форму залежно від рН середовища. Таким чином, антирадикальна активність кверцетину зростає зі збільшенням рН середовища [13].

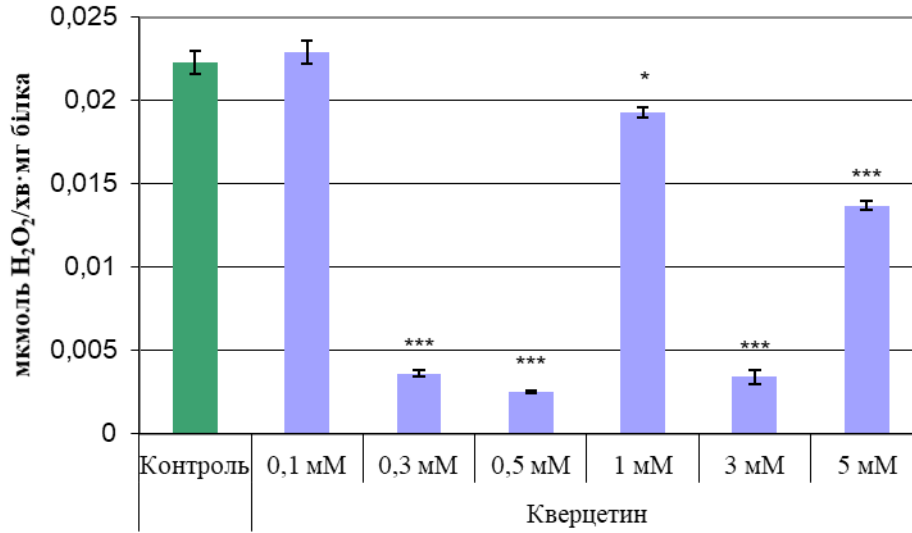


Рис. 5. Активність каталази у плазмі крові щурів у контролі та за дії кверцетину в діапазоні концентрацій 0,1–5,0 мМ (\* –  $p \geq 0,95$ ; \*\*\* –  $p \geq 0,999$ )

Встановлено, що гістамін у всіх досліджуваних концентраціях суттєво знижує активність КАТ у плазмі крові щурів - у середньому на 95 % (рис. 6).

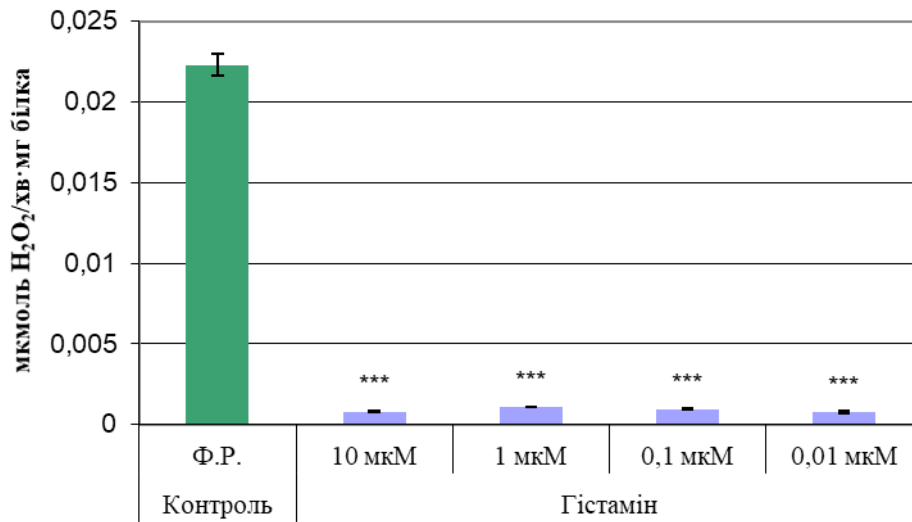


Рис. 6. Активність каталази у плазмі крові щурів у контролі та за дії гістаміну в діапазоні концентрацій 0,01–10,0 мкМ (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

Нами встановлено, що поєднана дія кверцетину й гістаміну зумовлює зниження активності КАТ у середньому на 99 % (рис. 7, 8).

Отже, кверцетин і гістамін знижують активність КАТ у плазмі крові щурів у дослідях *in vitro*. А поєднана їхня дія спричиняє більш виражене зниження активності цього ферменту.

Нами також вивчено вміст GSH, оскільки відомо, що відновлена форма глутатіону захищає SH-групи білків від окиснення. Механізм захисту полягає в окисненні SH-групи самого глутатіону з утворенням окисненої форми і збереженням SH-груп білків у відновленій формі.

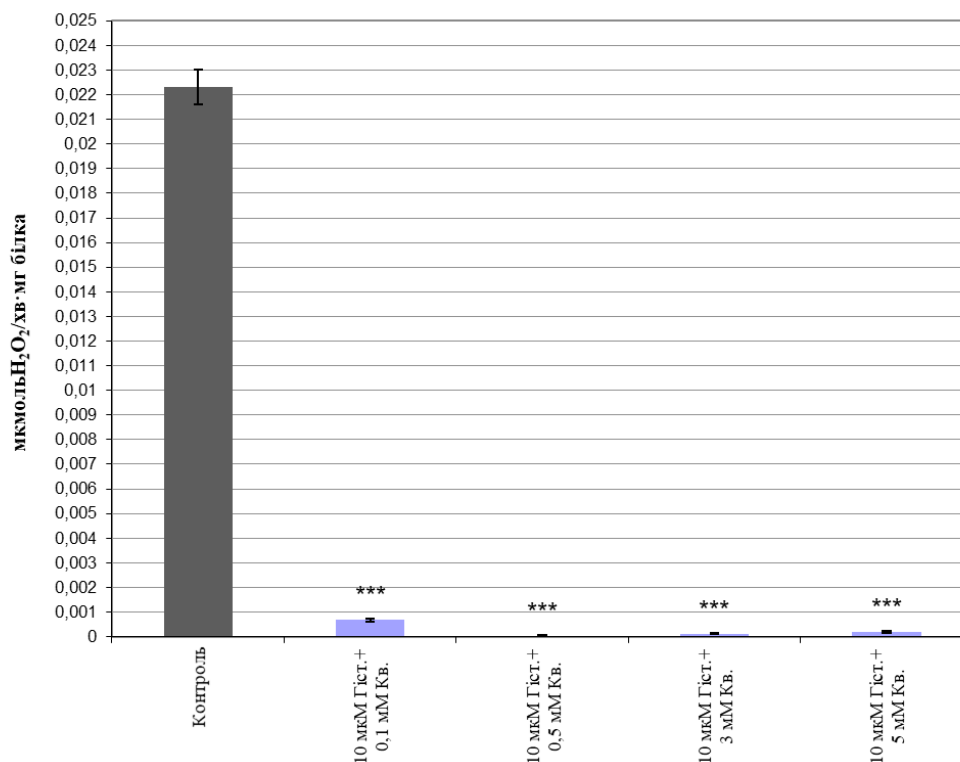


Рис. 7. Активність каталази у плазмі крові щурів у контролі та за одночасної дії гістаміну в концентрації 10,0 мкМ і кверцетину в концентраціях 0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

Додавання до крові кверцетину в концентраціях 0,1; 0,3; 0,5; 1,0 мМ зумовлює зниження вмісту GSH на 33, 39, 37, 38 % відповідно. Кверцетин у концентраціях 3,0 і 5,0 мМ веде до зростання вмісту GSH на 27 та 14 % відповідно, порівняно з контролем (рис. 9).

Встановлено, що гістамін за концентрацій 0,01; 1,0 і 10,0 мкМ зумовлює зростання кількості GSH на 24, 26 і 19 % відповідно. А за концентрації 0,1 мкМ біогенний амін зумовлює зниження вмісту GSH на 39 % (рис. 10). Дія гістаміну опосередковується через вплив на гістамінорецептори: Н1, Н2, Н3, Н4 [3]. Відомо, що вони наявні на гладеньких м'язах, а також і на мембранах клітин крові, зокрема, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів. Ймовірно, концентрація гістаміну 0,1 мкМ активує вільнорадикальні процеси у плазмі крові щурів. У дослідях *in vivo* було засвідчено, що гістамін (у дозі 8 мкг/кг) зумовлює підвищення вмісту малонового діальдегіду в плазмі крові щурів упродовж досліду (14 діб) [5].

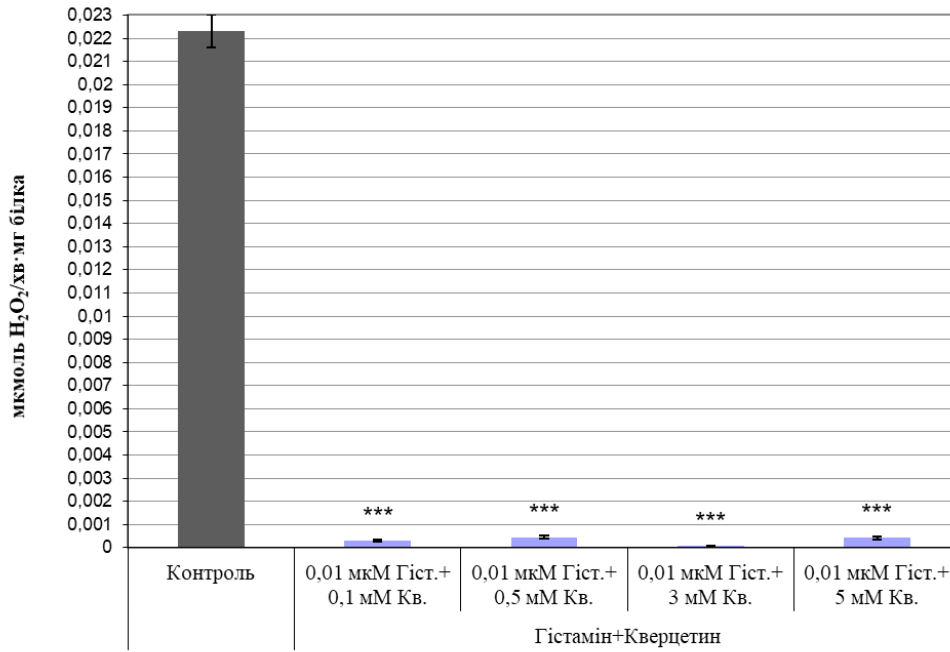


Рис. 8. Активність каталази у плазмі крові щурів у контролі та за одночасної дії гістаміну в концентрації 0,01 мкМ і кверцетину в концентраціях 0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

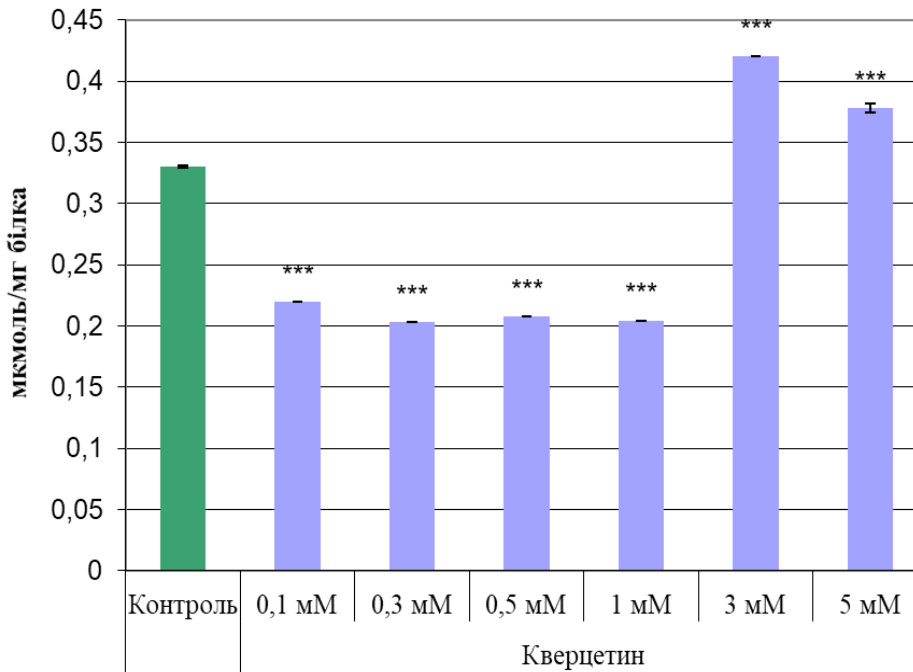


Рис. 9. Вміст відновленого глутатіону у плазмі крові щурів за впливу кверцетину (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )



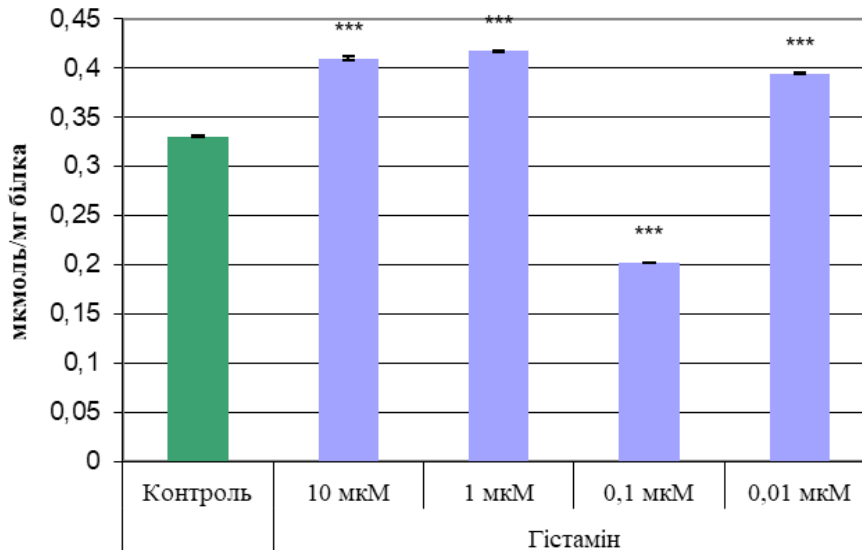


Рис. 10. Вміст відновленого глутатіону у плазмі крові щурів за впливу гістаміну (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

За одночасної дії гістаміну в концентрації 10 мкМ і кверцетину в концентраціях 0,1; 0,5; 3,0 мМ відбувається зростання вмісту GSH на 23, 36, 41 % відповідно. І лише за концентрації 5,0 мМ кверцетину на тлі дії гістаміну (10,0 мкМ) вміст GSH незначно знижується - на 2 % (рис. 11). Ці результати свідчать, що поєднана дія гістаміну у високій концентрації та кверцетину має позитивний ефект на окисно-відновні процеси у плазмі крові щурів. Відомо, що за фізіологічних умов підвищення внутрішньоклітинного вмісту GSH забезпечується регенерацією окисненого глутатіону під дією глутатіонредуктази. Але підвищення вмісту цього трипептиду також може відбуватися завдяки його синтезу за участю  $\gamma$ -глутамілу.

Проте за поєднаної дії гістаміну в мінімальній концентрації (0,01 мкМ) та кверцетину в концентраціях 0,1 ; 0,5; 3,0 і 5,0 мМ спостерігається зниження вмісту GSH на 34, 20, 21 та 32 % (рис. 12). Отже, за низьких концентрацій біогенного аміну кверцетин посилює вільнорадикальні процеси у плазмі крові.

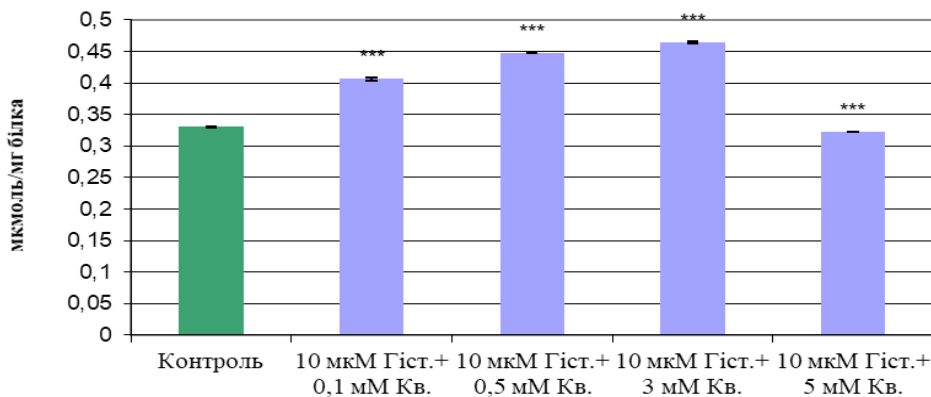


Рис. 11. Вміст відновленого глутатіону у плазмі крові щурів за поєднаного впливу кверцетину в концентраціях 0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ і гістаміну в концентрації 10,0 мкМ (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

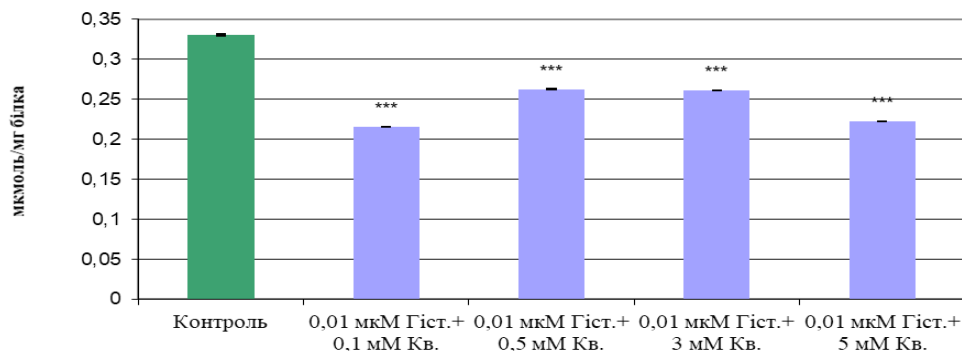


Рис. 12. Вміст відновленого глутатіону у плазмі крові щурів за поєднаного впливу кверцетину в концентраціях 0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ і гістаміну в концентрації 0,01 мкМ (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

Вивчаючи дію кверцетину, гістаміну та поєднаний вплив цих сполук на активність СОД і застосовуючи дисперсійний аналіз, встановлено, що на гістамін припадає максимальна частка впливу (50 %;  $p \geq 0,999$ ). Необхідно зазначити, що частка впливу одночасної дії гістаміну і кверцетину на активність цього ферменту є більш значною (28 %) порівняно з дією кверцетину (рис. 13). Частка впливу кверцетину, хоч і незначна (13,7 %;  $p \geq 0,999$ ), проте достовірна.

Нами встановлено, що на активність КАТ у плазмі крові щурів потужний вплив має гістамін, на нього припадає 57 % ( $p \geq 0,999$ ). Менш виражений вплив належить поєднаній дії досліджуваних сполук (27 %,  $p \geq 0,999$ ; рис. 13). На кверцетин припадає 15,4 % ( $p \geq 0,999$ ).

Виявлено, що на вміст GSH у плазмі крові щурів гістамін спричиняє значний вплив (43 %). Також поєднаній дії гістаміну і кверцетину належить посередній вплив – 36 % ( $p \geq 0,999$ ; рис. 13). Так, частка впливу цього біофлавоноїда становить 21,3 % (рис. 13). Отже, провівши дисперсійний аналіз, можна стверджувати, що на стан антиоксидантної системи, як ферментативної, так і неферментативної ланки, значний вплив має гістамін. Із поданих вище результатів відомо, що за дії гістаміну (в концентраціях 0,1 і 1,0 мкМ) активність СОД знижується. Знижується і активність КАТ за всіх досліджуваних концентрацій біогенного аміну.

Найменша, проте достовірна частка впливу припадає на дію кверцетину у плазмі крові щурів. Так, за дії біофлавоноїда в досліджах *in vitro* активність СОД зростає, а КАТ – знижується. Вміст GSH знижується за дії кверцетину в концентраціях 0,1–1,0 мМ і підвищується в концентраціях 3,0 і 5,0 мМ. Найменша частка впливу свідчить, що кверцетин прямо не впливає на синтез ензиму СОД і КАТ, а діє, ймовірно, на механізми утворення активних кисневих метаболітів (оскільки відомо, що частка впливу 50 % свідчить про посередній вплив чинника на досліджуваний показник; чим нижча частка впливу, тим вплив чинника на показник є більшою мірою опосередкованим).

У науковій праці І. В. Аксенова засвідчено відсутність вираженого впливу кверцетину на посилення антиоксидантного захисту організму [1]. У інтактних щурів, які отримували кверцетин у дозі 200 мг/кг маси тіла протягом 14 днів, не виявлено статистично значущої різниці в концентрації малонового діальдегіду і гідропероксидів ліпідів у плазмі крові, вмісту GSH і GSSG, активності гемоксигенази-1 і NAD(P)H-хіноноксидоредуктази в печінці порівняно з контрольною групою. Надходження кверцетину в складі раціону (2 г/кг) протягом 22 днів не виявляло достовірного ефекту на маркери пероксидного окиснення ліпідів, рівень GSH, активність КАТ, глутатіонпероксидази, СОД і NAD(P)

Н-хіноноксидоредуктази в печінці. Поряд із цим, у праці цього ж автора вказано, що в дослідженнях *in vitro* встановлено антиоксидантну дію поліфенолу, яка може бути пов'язана з безпосередньою інактивацією вільних радикалів завдяки наявності в хімічній структурі кверцетину катехольної групи (бензольного кільця з двома гідроксильними групами); 2,3-подвійного зв'язку, кон'югованого з 4-оксогрупою; гідроксильної групи в положенні 3 і 5, а також опосередкованою транскрипційними факторами Nrf2 і AP-1 активацією ферментів антиоксидантного захисту [1].

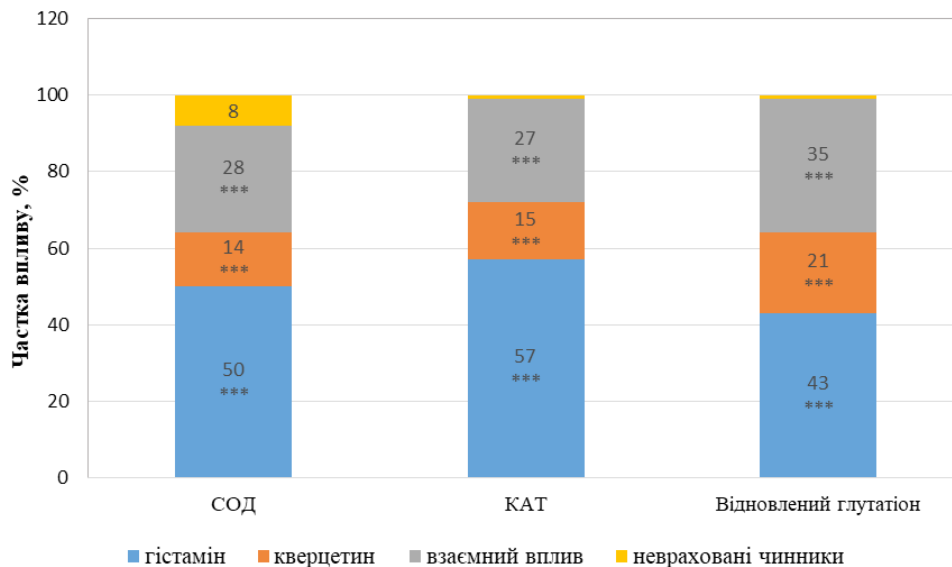


Рис. 13. Результати дисперсійного аналізу впливу гістаміну, кверцетину та їхньої поєднаної дії на активність супероксиддисмутази, каталази і вміст відновленого глутатіону у плазмі крові щурів (\*\*\*) –  $p \geq 0,999$ )

Нами виявлено помірний і достовірний вплив одночасної дії гістаміну і кверцетину на показники антиоксидантної системи плазми щурів. Також нами виявлено цікавий факт, який полягає в тому, що зміна активності СОД і вмісту GSH залежить від концентрації гістаміну у крові щурів за одночасного введення його з кверцетином. Так, за одночасного введення у кров гістаміну в концентрації 0,01 мкМ та кверцетину (0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ) відбувається зростання активності СОД і зниження вмісту GSH. За поєднаної дії гістаміну в концентрації 10,0 мкМ і кверцетину (0,1; 0,5; 3,0; 5,0 мМ) виявлено відсутність впливу на активність СОД і певне зростання вмісту GSH. Ймовірно, кверцетин і гістамін у низькій концентрації (0,01 мкМ) зумовлює синергічний негативний вплив на антиоксидантну систему плазми крові щурів.

Отже, нами встановлено, що кверцетин зумовлює зростання активності СОД на фоні зниження активності КАТ і вмісту глутатіону (за низьких концентрацій досліджуваної речовини). Кверцетин у високих концентраціях (3,0 і 5,0 мМ) спричиняє підвищення вмісту GSH.

Додавання до крові гістаміну приводить до зниження активності СОД і КАТ та до підвищення вмісту GSH.

Поєднана дія гістаміну в концентрації 10,0 мкМ та кверцетину зумовлює зниження активності СОД, КАТ і підвищення вмісту GSH. Гістамін у концентрації 0,01 мкМ на тлі дії

кверцетину підвищує активність ензиму СОД, знижуючи активність КАТ і вміст GSH, що свідчить про негативний поєднаний вплив цих сполук на прооксидантно-антиоксидантний стан плазми крові.

За результатами дисперсійного аналізу встановлено, що найбільш значна частка впливу на активність СОД, КАТ і вміст GSH припадає на гістамін. На поєднаний вплив гістаміну і кверцетину у плазмі крові припадає посередня частка впливу, тоді як кверцетину належить мінімальна частка впливу.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксенов И. В., Авреньева Л. И., Гусева Г. В. и др. Влияние кверцетина на защитный потенциал крыс при повышенном содержании фруктозы в рационе // Вопросы питания. 2018. Т. 87. № 5. С. 6–12.
2. Анасевич Я. М. Вплив кверцетину, комплексу біоантиоксидантів «Тріовіт» та запалення на функціонування прооксидантно-антиоксидантної системи тонкої кишки шурів на тлі гіпермелатонінемії // Вісн. проблем біології і медицини. 2012. Вип. 2. Т. 2 (93). С. 39–42.
3. Бішко О. І. Гістамін: фізико-хімічні та функціональні особливості // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2012. Вип. 60. С. 40–57.
4. Бішко О. І., Гарасим Н. П., Санагурський Д. І. Стан системи антиоксидантного захисту в плазмі крові та серцевому м'язі щура за дії гістаміну та гіпохлориту натрію // Ukr. Biochem. J. 2014. Vol. 86. № 6. С. 56–65.
5. Бішко О. І., Гарасим Н. П., Санагурський Д. І. Вміст первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації у тканинах щура за дії гістаміну та гіпохлориту натрію // Біологічні Студії / Studia Biologica. 2014. Т. 8 (2). С. 75–90. DOI: 10.30970/sbi.0802.348.
6. Гарасим Н., Вербецук М., Боднарчук Н. та ін. Інтенсивність вільнорадикальних процесів у плазмі крові шурів за впливу гістаміну і кверцетину // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2020. Вип. 82. С. 36–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.30970/vlubs.2020.82.03>.
7. Головачук Н. П., Коцюмбас Г. І., Галан М. Б., Санагурський Д. І. Зміна інтенсивності ліпопероксидації й активності ферментів системи антиоксидантного захисту у тканині нирок птиці за дії гіпохлориту натрію різних концентрацій // Studia Biologica / Біологічні студії. 2011. Т. 5. № 1. С. 77–84.
8. Искусных А. Ю., Башарина О. В., Артюхов В. Г., Алабовский А. А. Влияние гистамина на функциональные свойства нейтрофилов и интенсивность процесса пероксидного окисления липидов в крови доноров // Вестн. ВГУ. Сер.: химия, биология, фармация. 2008. № 1. С. 93–96.
9. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19.
10. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. М. Простой и чувствительной метод определения СОД, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы мед. химии. 1990. Т. 36. № 2. С. 88–91.
11. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006. 556 с.
12. Нетухайло Л. Г., Харченко С. В. Активні форми кисню (огляд літератури) // Young Scientist. 2014. № 9 (12). С. 131–135.
13. Роговский В. С., Матюшин А. И., Шимановский Н. Л. Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза // Междунар. мед. журнал. 2011. № 3. С. 114–118.

14. Сибірна Н. О., Маєвська О. М., Барська М. Л. Дослідження окремих біохімічних показників за умов оксидативного стресу. Львів: Вид. центр ЛНУ ім. І. Франка. 2006. 60 с.
15. Смірнов О., Косик О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2011. Вип. 56. С. 3–11.
16. Gaber El-Saber Batiha, Amany Magdy Beshbishy, Muhammad Ikram et al. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin // *Foods*. 2020. Vol. 9 (374). doi:10.3390/foods9030374.
17. Giuseppe Derosa, Pamela Maffioli, Angela D'Angelo, Francesco Di Pierro. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Phytother Res*. 2020. Oct 9; 10.1002/ptr.6887. P. 1–16. doi: 10.1002/ptr.6887.
18. Harasym N. P., Booklyv M. Y., Zyn A. R. et al. Quercetin and histamine effects on free radical reactions in rat erythrocytes // *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2021. Vol. 93 (1). P. 96–103. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj93.01.096>.
19. Hua Xie, Shao-Heng He. Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases // *World J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 11 (19). P. 2851–2857.
20. Jadidi-Niaragh F., Mirshafey A. Histamine and histamine receptors in pathogenesis and treatment of multiple sclerosis // *Neuropharmacology*. 2010. Vol. 59 (3). P. 180–189.
21. Kuthan Hartmut, Ullrich Volker. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems // *The Biochem. Society*. 1982. Vol. 203. P. 551–558.
22. Lowry O. H. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem*. 1951. Vol. 193 (1). P. 404–415.
23. Morteza Jafarinia, Mahnaz Sadat Hosseini, Neda Kasiri et al. Quercetin with the potential effect on allergic diseases // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020. Vol. 16 (36). P. 1–11. doi: 10.1186/s13223-020-00434-0.

Стаття надійшла до редакції 24.03.21

доопрацьована 26.05.21

прийнята до друку 01.06.21

**STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM OF RAT BLOOD PLASMA AT THE ACTION OF QUERCETIN AND HISTAMINE IN *IN VITRO* EXPERIMENTS**

**N. Harasym<sup>1</sup>, H. Baran<sup>2</sup>, N. Bodnarchuk<sup>1</sup>, V. Otchych<sup>1</sup>, M. Galan<sup>1</sup>, A. Zyn<sup>3</sup>, D. Sanagursky<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>*Medis Private Enterprise*

*35/V, Nekrasov St., Lviv 79000, Ukraine*

<sup>3</sup>*Lviv Research Forensic Center, MIA of Ukraine*

*24, Konyushynna St., Lviv 79040, Ukraine*

*e-mail: garasymnataly@gmail.com; nataliya.harasym@lnu.edu.ua*

The effect of histamine and quercetin, as well as their combined effect on the activity of superoxide dismutase, catalase and the content of reduced glutathione in the blood plasma of rats was studied. It was found that the addition to the blood of quercetin at a concentration of 0.1; 0.3; 0.5; 1.0; 5.0 mM causes an increase in superoxide dismutase activity. It was found that histamine at concentrations of .01 and 0.1  $\mu\text{M}$  leads to a decrease in superoxide dismutase activity by 31 and 17 %, respectively. Whereas the biogenic amine in the lowest and highest concentrations does not change the activity of superoxide dismutase in plasma. At simultaneous introduction into blood of histamine in the maximum concentration (10.0  $\mu\text{M}$ ) and quercetin in concentration of 0.1; 0.5; 3.0 mM normalizes the activity of superoxide dismutase. And only the combined action of histamine of this concentration and quercetin at a concentration of 5.0 mM reduces the activity of the enzyme by 21 %. Histamine at a concentration of 0.01  $\mu\text{M}$  and the simultaneous action of quercetin at a concentration of 0.1; 0.5; 3.0; 5.0 mM increases the activity of superoxide dismutase, which indicates the generation of reactive oxygen species, in particular the superoxide anion radical. It was found that the addition of whole concentrations of quercetin to whole blood causes a decrease in plasma catalase activity. The combined action of quercetin and histamine causes a decrease in catalase activity.

It was found that the addition to the blood of quercetin at a concentration of 0.1; 0.3; 0.5; 1.0 mM causes a decrease in the content of reduced glutathione. Quercetin at a concentration of 3.0 and 5.0 mM causes an increase in reduced glutathione by 27 and 14 %, respectively, compared to the reference plasma. Histamine at concentrations of 10.0, 1.0 and 0.01  $\mu\text{M}$  leads to an increase in the amount of reduced glutathione by 24, 26 and 19 %, respectively. And at a concentration of 0.1  $\mu\text{M}$ , the biogenic amine reduces the GSH content by 39 %. With simultaneous introduction into the blood of histamine at a concentration of 10.0  $\mu\text{M}$  and quercetin at a concentration of 0.1; 0.5; 3.0 mM there is an increase in the content of reduced glutathione. And only at a concentration of 5.0 mM quercetin on the background of the action of histamine (10.0  $\mu\text{M}$ ), the content of reduced glutathione is slightly reduced. However, with the combined action of histamine at a minimum concentration (0.01  $\mu\text{M}$ ) and quercetin at a concentration of 0.1; 0.5; 3.0 and 5.0 mM there is a decrease in the content of reduced glutathione.

After performing a dispersion analysis, it was found that the state of the antioxidant system, both enzymatic and non-enzymatic, is significantly affected by histamine. The smallest, but significant share of the effect is on the action of quercetin in the blood plasma of rats. The indirect and significant effect of the simultaneous action of histamine and quercetin on the antioxidant system of rat plasma was revealed.

*Keywords:* blood plasma, superoxide dismutase, catalase, reduced glutathione, quercetin, histamine