

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ У НИРКАХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ГІСТАМІНУ ТА ГІПОХЛОРИТУ НАТРІЮ

Н. П. Гарасим, О. І. Бішко-Москалюк, А. М. Шумська, Д. І. Санагурський
garasymnataly@gmail.com

Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Грушевського, 4, м. Львів, 79005, Україна, his975321@ukr.net

Досліджено вплив гістаміну та гіпохлориту натрію (ГХН), а також одночасну їхню дію на структурні особливості нирок щурів на 1-, 7-, 14-ту доби досліді і після реабілітаційного періоду (21-ша доба) із застосуванням світлової мікроскопії та морфометричного аналізу.

Встановлено, що за екзогенного введення щурам гістаміну у кількості 1 мкг/кг відбувається зменшення площі ниркового тільца, судинного клубочка на 7-му добу, тоді як біогенний амін у вищій кількості призводить до порушень морфометричних показників як на 1-шу, так і на 7-му доби досліді. Виявлено, що цей біогенний амін зумовлює звуження просвіту проксимальних і дистальних звивистих каналців у корковому відділі нирок. За цих умов клітини погано сприймають барвник, оптично непрозорі, що свідчить про наявність метаболічних змін.

ГХН у концентрації 5 мг/л зумовлює збільшення площі, а також більшої і меншої осі судинного клубочка на 7-му добу досліді, тоді як у вищій концентрації ця речовина веде до значних порушень клітин вже на 1-шу добу досліді. ГХН зумовлює розвиток гідропічної дистрофії, порушення структури мембран, про що свідчить нечітка їхня оконтурованість, підвищення проникності судин і капілярів. Зміни розміру судинного клубочка свідчать про порушення процесу фільтрації у нирках.

За поєднаного впливу ГХН і гістаміну відбувається пониження площі ниркового тільца, зростання площі судинного клубочка, ушкоджуються мембрани клітин, дистальні і проксимальні каналці, зростання проникності судин, розвиток гідропічної дистрофії. Ймовірно, зменшення площі ниркових тілець відбувається за рахунок ушкодження клітин проксимальних і дистальних каналців, збільшення розмірів яких веде до стиснення капсули Шумлянського-Боумана. За дії гістамінази утворюється пероксид водню, аміак, який веде до токсичного ураження нирки. За одночасного введення в організм щурів гістаміну і ГХН ймовірно утворення також і галогенопохідних, які можуть вражати клітини нирок. Ці зміни менш виражені за одночасної дії ГХН і гістаміну у кількості 1 мкг/кг.

Ключові слова: ГІСТАМІН, ГІПОХЛОРИТ НАТРІЮ, НИРКИ, МОРФОМЕТРІЯ

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

N. P. Harasym, O. I. Bishko-Moskalyuk, A. M. Shumska, D. I. Sanahursky
garasymnataly@gmail.com

Lviv National University named after Ivan Franko,
4 Hrushevskoho str., Lviv 79005, Ukraine, his975321@ukr.net

Influence of histamine and sodium hypochlorite (SH), as well as their simultaneous action on structural features of rat kidneys on the 1st, 7th, 14th day of the experiment and after the rehabilitation period (21st day) is investigated using light microscopy and morphometric analysis.

It has been established that the exogenous administration of histamine rats at a dose of 1 µg/kg results in a decrease in the area of the kidneys corpuscles, vascular glomeruli at the 7th day, whereas the higher dose of the nutrient amine leads to morphometric indices in both 1st and 7th day of the experiment. It has been found that this biogenic amine causes narrowing of the lumen of the proximal and distal convoluted tubules in the cortical kidney. Under these conditions, cells are poorly perceived as a color, optically opaque, indicating the presence of metabolic changes.

SH at a concentration of 5 mg/l causes an increase in the area, as well as a larger and smaller axis of the vascular lobe on the 7th day of the experiment, while this substance in higher concentrations leads to significant cellular impairment for 1 day of the experiment. SH causes the development of hydropic dystrophy, disturbances in the structure of the membranes, as evidenced by their fuzzy contouring, increased permeability of blood vessels and capillaries. Changes in the size of the vasculature glomerular indicate a violation of the filtration process in the kidneys.

Under the combined effect of SH and histamine there is a decrease in the area of the kidney corpuscle, an increase in the area of the vascular glomerule, damaged cell membranes, distal and proximal tubules, increased vascular permeability, development of hydropic dystrophy. Probably the decrease in the area of the kidney cells is due to damage to the cells of the proximal and distal tubules, the increase of which leads to compression of the Shumlyansky-Bowman capsule. Under the action of histamine, hydrogen peroxide, ammonia is formed, which leads to a toxic kidney damage. The simultaneous introduction of histamine and SH into the body rats is also likely to produce halogen derivatives that can affect kidney cells. These changes are less pronounced with the simultaneous action of SH and histamine at a dose of 1 µg/kg.

Keywords: HISTAMINE, SODIUM HYPOCHLORITE, KIDNEY, MORPHOMETRY

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ГИСТАМИНА И ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ

Н. П. Гарасым, О. И. Бишко-Москалюк, А. М. Шумская, Д. И. Санагурский
garasymnatally@gmail.com

Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Грушевского, 4, г. Львов, 79005, Украина, his975321@ukr.net

Исследовано влияние гистамина и гипохлорита натрия (ГХН), а также одновременное их действие на структурные особенности почек крыс на 1-е, 7-е и 14-е сутки опыта и после реабилитационного периода (21-е сутки), применяя световую микроскопию и морфометрический анализ.

Установлено, что при экзогенном введении крысам гистамина в количестве 1 мкг/кг происходит уменьшение площади почечного тельца, сосудистого клубочка на 7-е сутки, тогда как биогенный амин в большом количестве ведет к нарушению морфометрических показателей как на 1-е, так и на 7-е сутки опыта. Выявлено, что этот биогенный амин приводит к сужению просвета проксимальных и дистальных канальцев в корковом отделе почек. В этих условиях клетки плохо воспринимают краситель, оптически непрозрачные, что свидетельствует о наличии метаболических изменений.

ГХН в концентрации 5 мг/л приводит к увеличению площади, а также большей и меньшей оси сосудистого клубочка на 7-е сутки опыта, тогда как это вещество в высокой концентрации ведет к значительным нарушениям клеток уже на 1-е сутки опыта. ГХН обуславливает развитие гидрической дистрофии, нарушению структуры мембран, о чем свидетельствует нечеткая их оконтурованность, повышение проницаемости сосудов и капилляров. Изменения размеров сосудистых клубочков свидетельствует о нарушении процесса фильтрации в почках.

При сочетании воздействия ГХН и гистамина происходит понижение площади почечного тельца, рост площади сосудистого клубочка, повреждаются мембраны клеток, дистальные и проксимальные канальцы, рост проницаемости сосудов, развитие гидрической дистрофии. Вероятно, уменьшение площади почечных телец происходит за счет повреждения клеток проксимальных и дистальных канальцев, увеличение размеров которых ведет к сжатию капсулы Шумлянско-Боумана. При действии гистамина образуется пероксид водорода, аммиак, который ведет к токсическому поражению почки. При одновременном введении в организм крыс гистамина и ГХН вероятно образование также и галогенпроизводных, которые могут поражать клетки почек. Эти изменения менее выражены при одновременном действии ГХН и гистамина в количестве 1 мкг/кг.

Ключевые слова: ГИСТАМИН, ГИПОХЛОРИТ НАТРИЯ, ПОЧКИ, МОРФОМЕТРИЯ

В організмі гістамін синтезується з амінокислоти гістидину і депонується в тканинних базофілах та базофілах крові, а також у тромбоцитах, еозинофілах, лімфоцитах та різних біологічних рідинах. У цих клітинах гістамін міститься в неактивній формі в комплексі з білками, сульфатними полісахаридами, сульфатом гепарину, хондроїтином. Гістамін розподілений нерівномірно. Вища його концентрація виявля-

на у шкірі, слизовій оболонці травного каналу, носа та ротової порожнини, кровоносних судинах, серці, стопах, легенях, в зоні ІV шлуночка головного мозку, а також у базофільних гранулоцитах гіпофіза, гіпоталамуса [7]. При підшкірних ін'єкціях собакам гістаміну у кількості 0,05 мг/кг відбувається пригнічення діурезу після водного навантаження. Його ефект знижується антигістамінним препаратом ди-

медролом. Гістамін (в дозах 0,3–9 мкг/кг/хв) за його введення у кровотік нирок собак при інфузії протягом 10–20 хв зумовлює підвищення натрійурезу і діурезу в цьому органі [2]. Екскреція калію зростає менш суттєво. Клубочкова фільтрація не змінюється. Тому пряма дія гістаміну на нирки полягає у пригніченні канальцевої реабсорбції натрію і води і пов'язана з впливом на Н-гістамінові рецептори. Це свідчить, що антидіуретичний ефект гістаміну, який відбувається за резорбтивної дії, є непрямим і проходить за участю антидіуретичного гормону. Великі дози гістаміну можуть пригнічувати діурез внаслідок різкої зміни гемодинаміки. За введення в ниркову артерію гістаміну в дозі 20 і більше мкг/кг/хв сповільнюється діурез аж до анурії [2, 27].

ГХН широко використовується в медицині та урології [10, 12, 13, 18, 26]. Цей препарат має антибактеріальні, детоксикаційні, дезагрегатні, гіпокоагуляційні властивості. Розроблені методи для внутрішньовенного, внутрішньопорожнинного і зовнішнього застосування. ГХН дозволений для клінічного використання. Важливою особливістю ГХН є його здатність виявляти нефропротекторну дію. Незважаючи на деяке посилення процесів альтерації (пероксидне окиснення ліпідів, тканинний дозозалежний енергодефіцит), кінцевий захисний ефект є домінуючим. Нефропротекторна дія проявляється при парентеральному введенні ГХН протягом 4 днів у передішемичному періоді в дозі 2–3 мг/кг. Це підтверджується даними виживання щурів після 90-хвилинної ішемії нирок, яке становить 80 %, на відміну від контрольної групи — 33 %. ГХН потрібно застосовувати в клінічних ситуаціях, коли прогнозується погіршення очисної і концентруючої функції нирок внаслідок дії ушкоджуючих екстремальних факторів різної природи і розвитку енергодефіциту в нирках [12].

С. А. Салманов встановив, що ГХН за введення в гостру фазу постішемичної ниркової недостатності виявляє двофазну дію: на першій фазі (2 доби) — збільшує пошкодження нирок, а під час другої фази (3–7 діб) — індукує пришвидшення розвитку репаративної реакції в нирках і відновлення їхньої функціональної повноцінності (об'єктом дослідження були люди). Введення ГХН в передішемичному пе-

ріоді зменшує морфологічні, функціональні і метаболічні наслідки ішемії нирок, дозволяє використовувати його з метою профілактики ниркової недостатності. Застосування ГХН при лікуванні хворих з нирковою недостатністю інфекційного генезу покращує функціональний стан нирок і підвищує ефективність комплексної терапії [22]. Таке непряме електрохімічне окиснення крові розчином ГХН можна застосовувати при порушенні функції нирок у післяопераційний період [8, 22]. За комплексного лікування з використанням ГХН хворих з інфекційно-токсичним шоком дозволяє протягом доби стабілізувати артеріальний тиск, знизити інтоксикацію і покращити функціональний стан нирок. Механізм захисної дії ГХН при нирковій недостатності інфекційного й ішемічного генезу пов'язаний з активуванням процесів пероксидного окиснення мембранних ліпідів та індукцією помірного енергодефіцитного стану, що є стимулом для збільшення енергопродукції, підвищення потужності системи антиоксидантного захисту і стабілізації клітинних мембран [22]. Є відомості, що ГХН знижує вміст гістаміну в крові людей за важких отруєнь психофармакологічними речовинами [20]. Відомо також, що гістамін легко піддається окисненню. Враховуючи те, що надмірна кількість гістаміну, яка викидається у кров'яне русло, порушує звичну роботу нирок, а ГХН здійснює непряме електрохімічне окиснення речовин не тільки у крові, а й у тканинах органів, зокрема нирок, важливо вивчити дію ГХН на структуру нирок на фоні впливу гістаміну. Актуальності таким дослідженням додає той факт, що підвищена концентрація гістаміну в крові може з'явитися у людей після вживання їжі з високим його вмістом, що призводить до інтоксикації [16].

Мета: вивчити вплив гістаміну і ГХН на якісні (за допомогою світлової мікроскопії) та кількісні (за допомогою морфометричного аналізу) показники нирок щурів.

Матеріали і методи

Дослід проводили на білих нелінійних щурах-самцях (*Rattus norvegicus f. domesticus*) масою 180–220 г. Перша група тварин слугува-

ла контролем. Тваринам другої та третьої груп впродовж 14-ти днів підшкірно вводили розчини гістаміну у кількості 1 та 8 мкг/кг відповідно. Розчини гістаміну готували з гістаміну дигідрохлориду; виробник — ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця). Дози гістаміну є такими, що зумовлюють патологічні прояви в експериментальних умовах [14]. Тваринам четвертої групи одночасно вводили гістамін у кількості 1 мкг/кг та ГХН, виготовлений в Українському державному хіміко-технологічному університеті (м. Дніпро), високоочищений, у концентрації 5 мг/л. П'ятій групі одночасно вводили гістамін у кількості 1 мкг/кг та ГХН концентрацією 20 мг/л. Щурам шостої і сьомої груп одночасно підшкірно вводили гістамін у кількості 8 мкг/кг та випоювали ГХН концентрацією 5 мг/л і 20 мг/л відповідно. З метою виявлення впливу ГХН на структурні параметри клітин інтактних щурів було сформовано ще восьму і дев'яту групи, де тваринам випоювали ГХН у концентраціях 5 та 20 мг/л відповідно.

З 14-ї доби тваринам припиняли підшкірне введення гістаміну та випоювання ГХН. У період з 14-ї по 21-шу доби досліді щурі перебували на реабілітації. На 1-, 7-, 14- і 21-шу доби досліді по 5 тварин декапітували знекровленням після наркозу і знерухомленням з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, Франція 1986) та згідно з «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001). Брили зразки правої нирки і, не промиваючи, занурювали у формалін (15 %) для фіксації. Виготовляли гістозрізи, які фарбували гематоксилін-еозином [9]. Гематоксилін зафарбовує ядра в темно-фіолетовий колір, еозин — цитоплазму в світло-фіолетовий. Гістопрепарати вивчали за допомогою мікроскопа МБР-3 при 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 нирки опрацьовували з використанням комп'ютерної програми *Image J* [15]. За допомогою цієї програми визначали такі показники: 1) площа ниркового

тільця, мкм²; 2) площа капсули Шумлянського-Боумена, мкм²; 3) площа судинного клубочка, мкм²; 4) більша вісь поперечного перерізу судинного клубочка, мкм; 5) менша вісь поперечного перерізу судинного клубочка, мкм.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням програми *Microsoft Excel 2010* для *Windows*. Для оцінки вірогідності різниці між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних вираховували коефіцієнт Стюдента. Вірогідною вважалася різниця при показнику значущості $P \leq 0,05$ (*), $P \leq 0,01$ (**), $P \leq 0,001$ (***) порівняно з контролем.

Результати й обговорення

Встановлено, що гістамін у кількості 1 мкг/кг зумовлює зниження площі ниркових тілець на 27 %, площі і більшої осі судинних клубочків на 22 % та 13 % відповідно на 7-му добу досліді (табл. 1).

На 14-ту добу та після реабілітаційного періоду показники морфометричного аналізу повертаються до меж контролю за дії досліджуваного чинника (табл. 2). Потрібно зазначити, що гістамін у вищій кількості (8 мкг/кг) зумовлює пониження площі судинного клубочка, більшої і меншої осі судинних клубочків на 46, 26, 30 % відповідно на 1-шу добу (табл. 1). У цей час зростає площа капсули Шумлянського-Боумена на 61 % за рахунок зниження площі судинного клубочка. На 7-му добу, поряд зі зниженням площі капсули Шумлянського-Боумена, відбувається зменшення площі ниркових тілець. На 21-шу добу (реабілітаційний період) площа ниркових тілець підвищується на 31 % (табл. 2). Отже, гістамін у нижчій кількості зумовлює зміни структури ниркових тілець після семиденного його впливу, тоді як біогенний амін у вищій кількості веде до порушень показників як на 1-шу, так і на 7-му доби досліді. Ймовірно, у нирках тварин за систематичного введення гістаміну знижується чутливість організму до нього на 14-ту добу, що узгоджується з даними літератури [17]. Пониження показників структури ниркового тільця свідчить про розвиток атрофії за дії гістаміну.

Таблиця 1

Показники структури ниркового тілця щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію на 1-шу та 7-му доби досліді
Indicators of kidney body structure in rats under action of histamine and sodium hypochlorite on 1st and 7th day of the experiment

Доба / Day	№ групи Group no.	Площа ниркового тілця, мкм ² , M±m Area of the kidney body, μm ² , M±m	P	Площа капсули Шумлянського- Бовмана, мкм ² , M±m Area of the Shumlyansky- Bowman capsule, μm ² , M±m	P	Площа судинного клубочка, мкм ² , M±m Area of the vascular glomeruli, μm ² , M±m	P	Більша вісь поперечного перерізу судинного клубочка, мкм, M±m Big axis of cross- section of vascular glomeruli, μm, M±m	P	Менша вісь поперечного перерізу судинного клубочка, мкм, M±m Smaller axis of cross- section of vascular glomeruli, μm, M±m	P
1 доба / 1 st day	Контроль / Control	7373,65±616,72		2278,90±462,94		5323,21±384,29		94,01±4,28		76,85±4,59	
	Гістамін, 1 мкг/кг Histamine, 1 μg/kg	6949,09±624,61		1449,21±372,17		5341,28±471,89		100,87±7,30		67,68±4,20	
	Гістамін, 8 мкг/кг Histamine, 8 μg/kg	6944,03±62,72		3660,10±128,39	*	2893,72±31,96	**	69,22±1,20	**	53,54±1,42	**
	ГістХН, 5 мг/л / SH, 5 mg/l	7908,85±419,83		3305,05±324,75		4673,61±125,46		92,08±3,32		64,73±0,94	
	ГістХН, 20 мг/л / SH, 20 mg/l	7891,21±800,53		4167,25±616,98	*	3486,87±218,61	**	80,17±1,11	*	55,59±4,16	**
	Гістамін, 1 мкг/кг + ГістХН, 5 мг/л Histamine, 1 μg/kg + SH, 5 mg/l	8137,83±684,16		3415,75±430,42		4621,06±380,21		82,72±3,89		70,58±2,39	
	Гістамін, 1 мкг/кг + ГістХН, 20 мг/л Histamine, 1 μg/kg + SH, 20 mg/l	7335,97±605,78		2421,98±196,67		4606,29±390,69		89,27±4,23		65,32±3,83	
	Гістамін, 8 мкг/кг + ГістХН, 5 мг/л Histamine, 8 μg/kg + SH, 5 mg/l	7447,74±382,36		3454,19±558,67		4467,66±311,94		82,16±2,593	*	68,96±2,88	
	Гістамін, 8 мкг/кг + ГістХН, 20 мг/л Histamine, 8 μg/kg + SH, 20 mg/l	8606,76±267,82		1531,17±278,86		6937,84±389,11	*	110,26±4,77	*	81,40±2,17	
	Контроль / Control	9790,46±554,45		4425,23±126,99		4585,36±169,78		82,90±1,66		70,06±1,25	
7 доба / 7 th day	Гістамін, 1 мкг/кг Histamine, 1 μg/kg	7116,44±727,98	*	3379,52±564,29		3593,34±227,05	*	72,23±1,59	**	63,19±2,97	
	Гістамін, 8 мкг/кг Histamine, 8 μg/kg	7515,99±290,09	*	2113,63±414,05	**	4765,16±352,59		84,39±3,70		71,50±2,48	
	ГістХН, 5 мг/л / SH, 5 mg/l	8614,65±51,41		1289,47±157,13	***	7177,19±125,72	***	111,69±1,60	***	82,15±0,75	***
	ГістХН, 20 мг/л / SH, 20 mg/l	8410,41±427,27		3566±336,09		4579,22±235,25		89,81±4,18		65,15±1,50	*
	Гістамін, 1 мкг/кг + ГістХН, 5 мг/л Histamine, 1 μg/kg + SH, 5 mg/l	8365,73±582,48		3966,14±187,91		4569,58±165,52		87,87±5,71		59,02±3,94	*
	Гістамін, 1 мкг/кг + ГістХН, 20 мг/л Histamine, 1 μg/kg + SH, 20 mg/l	8579,19±442,01		2626,53±455,52	*	5795,19±583,59		95,28±5,79		76,74±4,27	
	Гістамін, 8 мкг/кг + ГістХН, 5 мг/л Histamine, 8 μg/kg + SH, 5 mg/l	8961,35±597,00		2388,17±501,35	*	6260,99±356,97	**	100,28±3,29	**	79,16±2,12	*
	Гістамін, 8 мкг/кг + ГістХН, 20 мг/л Histamine, 8 μg/kg + SH, 20 mg/l	7372,33±739,61	*	3673,72±455,95		3730,79±349,98		76,87±2,85		61,41±4,48	

Таблиця 2

Показники структури ниркового тілця щурів за дії гістаміну та гіпохлориту нагірю на 14-ту і 21-шу (реабілітація) доби досліді
 Indicators of structure kidney body of rats for actions of histamine and sodium hypochlorite on the 14th and 21st (rehabilitation) day of the experiment

Доба / Day	№ групи Group no.	Площа ниркового тілця, мкм ² , M±m Area of the kidney body, μm ² , M±m	P	Площа капсули Шумлянського- Боумана, мкм ² , M±m Area of the Shumlyansky- Bowman capsule, μm ² , M±m	P	Площа судинного клубочка, мкм ² , M±m Area of the vascular glomeruli, μm ² , M±m	P	Більша вісь поперечного перерізу судинного клубочка, мкм, M±m Big axis of cross- section of vascular glomeruli, μm, M±m	P	Менша вісь поперечного перерізу судинного клубочка, мкм, M±m Smaller axis of cross- section of vascular glomeruli, μm, M±m	P
14 доба / 14 th day	Контроль / Control	8640,04±1396,26		1898,33±348,63		5723,36±603,89		97,19±10,47		80,69±5,55	
	Гістамін, 1 мкг/кг Histamine, 1 μg/kg	7862,57±465,84		3343,93±440,21		4372,33±77,03		81,41±0,58		68,14±1,16	
	Гістамін, 8 мкг/кг Histamine, 8 μg/kg	8339,97±113,39		2505,39±286,62		5714,18±363,64		89,65±2,23		80,58±3,25	
	ГістХН, 5 мг/л / SH, 5 mg/l	8278,54±212,19		2691,34±308,17		5388,21±255,53		94,76±3,19		71,36±2,20	
	ГістХН, 20мг/л / SH, 20 mg/l	8282,16±166,07		2059,67±300,98		6075,30±283,77		99,23±0,68		77,82±3,20	
	Гістамін, 1 мкг/кг + ГістХН, 5 мг/л Histamine, 1 μg/kg + SH, 5 mg/l	7892,16±639,19		2505,96±549,11		5152,78±250,93		93,38±2,91		70,44±3,71	
	Гістамін, 1 мкг/кг + ГістХН, 20 мг/л Histamine, 1 μg/kg + SH, 20 mg/l	6583,81±605,07		1427,91±199,04		4806,29±606,86		84,02±4,08		72,02±5,65	
	Гістамін, 8 мкг/кг + ГістХН, 5 мг/л Histamine, 8 μg/kg + SH, 5 mg/l	6413,69±615,07		2083,50±145,10		3914,58±330,76	*	76,95±3,33		64,36±3,34	*
	Гістамін, 8 мкг/кг + ГістХН, 20 мг/л Histamine, 8 μg/kg + SH, 20 mg/l	6998,06±991,62		2564,56±320,43		4302,68±519,39		89,44±7,74		61,15±4,37	*
	Контроль / Control	6697,83±224,78		2303,18±290,65		4322,89±360,38		81,71±4,17		67,16±3,43	
21 доба 21 st day	Гістамін, 1 мкг/кг Histamine, 1 μg/kg	8956,19±1030,58		1821,24±276,50		5772,79±731,79		99,07±6,34		72,71±4,88	
	Гістамін, 8 мкг/кг Histamine, 8 μg/kg	8766,34±526,99	*	3579,84±509,89		4549,32±143,21		94,32±3,58		62,30±1,17	
	ГістХН, 5 мг/л / SH, 5 mg/l	7188,62±492,66		1611,23±356,47		5410,69±436,88		88,87±4,13		77,08±2,97	
	ГістХН, 20мг/л / SH, 20 mg/l	8221,25±196,45	***	1760,39±429,80		6050,73±569,84	*	92,21±4,35		82,83±4,07	*
	Гістамін, 1 мкг/кг + ГістХН, 5 мг/л Histamine, 1 μg/kg + SH, 5 mg/l	9576,74±744,16	*	4428,46±215,82	***	5153,74±623,87		91,10±5,68		70,89±3,88	
	Гістамін, 1 мкг/кг + ГістХН, 20 мг/л Histamine, 1 μg/kg + SH, 20 mg/l	6042,72±993,78		2898,61±392,79		2976,92±612,80		68,58±7,48		52,67±6,05	
	Гістамін, 8 мкг/кг + ГістХН, 5 мг/л Histamine, 8 μg/kg + SH, 5 mg/l	6960,33±769,30		2759,89±382,22		4034,46±427,65		80,21±4,03		63,32±4,49	
	Гістамін, 8 мкг/кг + ГістХН, 20 мг/л Histamine, 8 μg/kg + SH, 20 mg/l	9694,89±402,23	***	2346,33±354,05		7106,47±480,58	**	104,38±4,84	**	86,38±2,76	**

Нами встановлено, що при фарбуванні гістозрізів тканини нирок погано сприймають барвник за дії гістаміну обох концентрацій, тоді як у контролі клітини яскраво зафарбовані та оптично прозорі, на фоні цитоплазми добре проглядаються ядра. На 1-шу та 7-му добу відбувається зменшення просвіту проксимальних і дистальних звивистих каналців, розташованих навколо ниркових тілець у корковій частині нирок щурів (рис. 1а, б, в, г). Вазоконстрикційні зміни у нирках за дії гістаміну були засвідчені й іншими дослідниками [5]. Gurgen показав, що за голодування, важливого фактора метаболічного стресу, гістамін спричиняє значні порушення роботи нирок, особливо в клубочкових капілярах, проксимальних та дистальних каналцях [11].

Відомо, що гістамін порушує реологічні властивості крові, зокрема призводить до її згу-

щення. У такому стані кров перестає повною мірою постачати киснем органи, в тому числі нирки. Сповільнення кровотоку призводить до гіпоксії, внаслідок чого виникає зменшення обсягу клітин, їхньої кількості, що веде до пониження діяльності органів, тобто розвивається атрофія [24]. Отже, гістамін зумовлює атрофію за рахунок гіпоксії. Важливо зазначити, що при знешкодженні гістаміну гістаміназою утворюються шкідливі сполуки, такі як пероксид водню, аміноальдегід, аміак. Останній відіграє важливу роль у нирках. Він зв'язується у просвіті каналців з йонами гідрогену з утворенням катіона амонію. Відбувається виведення аніонів сильних кислот у вигляді солей амонію. Це сприяє утриманню в організмі йонів калію та натрію. Таким чином, аміак бере участь у підтриманні кислотно-основної рівноваги в крові. Додатковий аміак, який утворюється

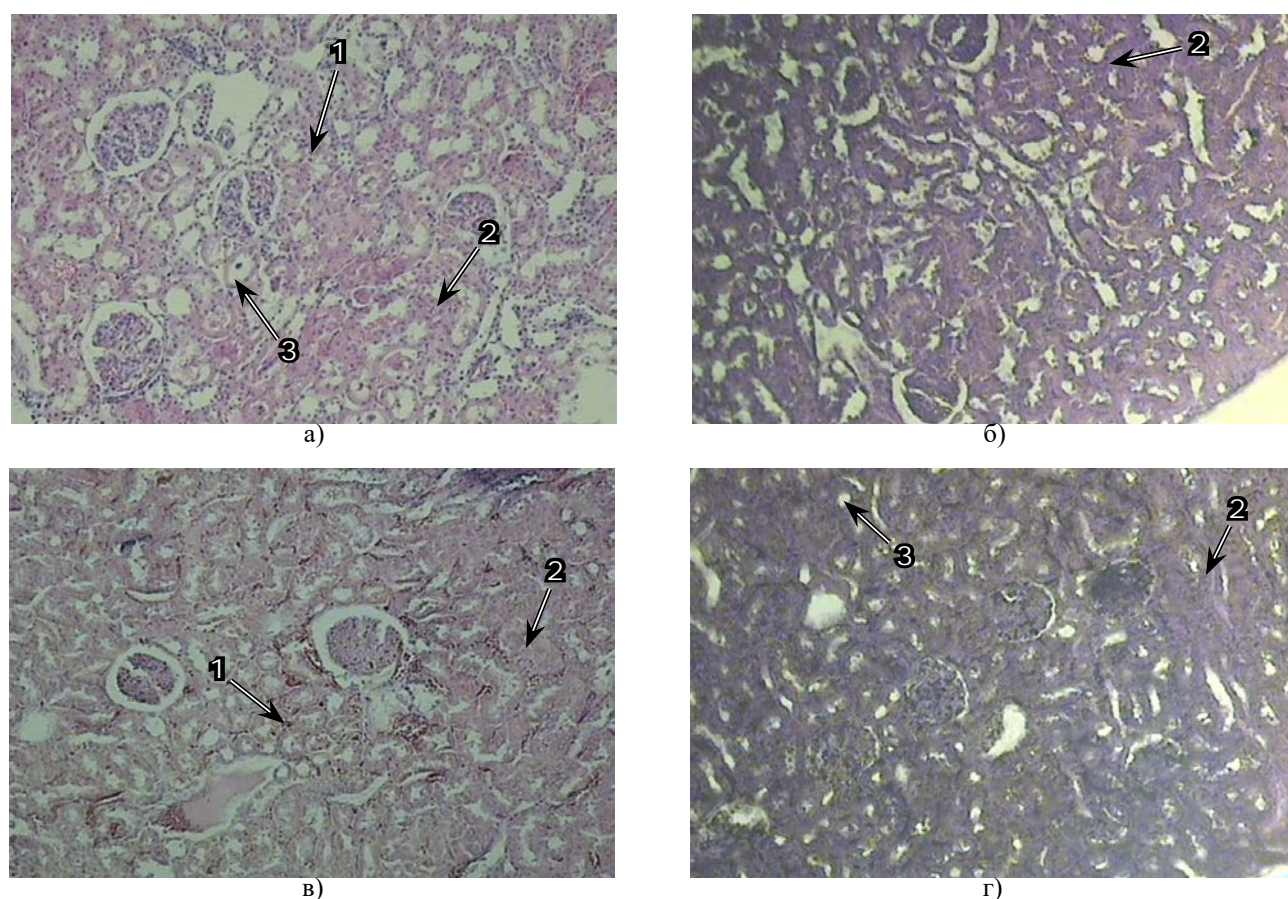


Рис. 1. Коркова речовина нирки щурів. Фарбування гематоксилін-еозином. а) контроль, 1 доба. Ок. 10, об. 10; б) гістамін, 1 мкг/кг, 7 доба. Ок. 10, об. 10; в) гістамін, 8 мкг/кг, 1 доба. Ок. 10, об. 10; г) гістамін, 8 мкг/кг, 7 доба. Ок. 10, об. 10. Тут і далі: 1 — ядро; 2 — цитоплазма; 3 — каналець.

Fig. 1. Cortical substance of kidney rats. Coloring by hematoxylin-eosin. а) control, 1st day. Oculus 10, lens 10; б) histamine, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 7th day. Oculus 10, lens 10; в) histamine, 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1st day. Oculus 10, lens 10; г) histamine, 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 7th day. Oculus 10, lens 10. Here and further: 1 — nucleus; 2 — cytoplasm; 3 — small channel.

у тканинах нирок внаслідок роботи гістамінази, ймовірно порушує кислотно-основну рівновагу крові, що також відображається на структурних особливостях тканин нирок [25].

Випоювання щурам ГХН у концентрації 5 мг/л зумовлює зміни у структурі ниркових тілець лише на 7-му добу досліду. За цих умов понижується показник площі капсули Шумлянського-Боумена на 71 %, зростає площа, а також більша і менша осі судинного клубочка на 57, 35, 17 % відповідно (табл. 1). За дії ГХН у концентрації 20 мг/л вже на 1-шу добу відбувається протилежний ефект порівняно з нижчою концентрацією. Так, зростає площа капсули Шумлянського-Боумена, знижується більша і менша площа осі судинного клубочка. Проте ці зміни нівелюються на 7-му та 14-ту доби, крім показника меншої осі (зниження на 7 % на 7-му добу). Потрібно зазначити, що після припинення випоювання щурам ГХН у цій концентрації показники морфометричного аналізу змінюються порівняно з контролем. Виявлено зростання площі ниркового тільца, судинного клубочка на 23 та 40 % відповідно, а також меншої осі поперечного перерізу судинного клубочка на 23 % (табл. 2). Аналізуючи гістозрізи нирок групи тварин, яким випоювали ГХН у концентрації 5 мг/л, встановлено, що на 1-шу добу досліду клітини оптично прозорі, проте в судинних клубочках та в просвітах між каналцями коркової речовини є значна кількість еритроцитів, що свідчить про підвищення проникності судин і капілярів. Проте вже на наступні доби клітини перефарбовуються, що свідчить про зміни їхнього звичного метаболізму (рис. 2а). З 7-ї доби цитоплазма клітин нирок мутна, на фоні якої погано проглядаються ядра (рис. 2б, в).

Поряд зі змінами морфометричних показників на 1-шу добу, ГХН у концентрації 20 мг/л спричиняє якісні відмінності клітин порівняно з контролем. Так, виявлена мутність цитоплазми, гідропічна дистрофія, межі клітин нечіткі, що свідчить про ушкодження органічних сполук, зокрема ліпідів. Ядра займають крайнього периферійного положення і набувають кутчастої та більш видовженої форми, тоді як у нормі є круглими чи овальними (рис. 2г, г). На 7-му добу відбувається відновлення структури та функцій клітин нирок, проте після ре-

абілітаційного періоду виявлено погіршення сприймання барвника клітинами коркового відділу, втрату чіткої розмежованості структурних одиниць внаслідок порушення вільнорадикальних процесів у мембранах клітин, що підтверджено нашими попередніми дослідженнями [3] (рис. 2д, е). Отже, ГХН у нижчій концентрації зумовлює зміни структури клітин нирок (збільшення площі, а також більшої і меншої осі судинного клубочка) на 7-му добу досліду, тоді як ця речовина у вищій концентрації призводить до значних порушень клітин вже на 1-шу добу досліду, включно із гідропічною дистрофією, зміною структури мембран, підвищення проникності судин і капілярів.

Відомо, що процес фільтрації в клубочках відбувається за рахунок проштовхування води і дрібних молекул плазми з капілярів у просвіт каналців під дією артеріального тиску. Цій виштовхувальній силі протидіють два фактори: осмотичний тиск компонентів плазми, які не фільтруються, і внутрішньонирковий тиск [4, 6]. Швидкість клубочкової фільтрації залежить від стану базальної мембрани, яка складається з колагену і глікопротеїду. Цей суцільний шар товщиною 80–120 нм відділяє капілярний ендотелій від подоцитів. Пропускна здатність базальної мембрани визначається діаметром пор і величиною негативного заряду глікопротеїду [1, 23]. Фільтрація у клубочках зменшується за рахунок зменшення маси функціонуючих клубочків. Тому виявлене нами зменшення розмірів судинних клубочків за дії ГХН у концентрації 20 мг/л на 1-шу добу досліду порушує процес фільтрації у нирках. За випоювання щурам ГХН до нирок додатково надходять йони Натрію, Хлору та Оксигену.

Перші два йони, ймовірно, при надлишкових кількостях порушують роботу Na^+ , K^+ -АТФази у нефронах, тоді як Оксиген зумовлює ініціацію вільнорадикальних процесів, що веде до інтенсифікації процесів ліпопероксидації у мембранах клітин. У науковій статті Реск зазначено, що ГХН може зумовлювати гостре ураження нирок, викликане реактивними сполуками хлору, які спричинили окиснювальне пошкодження. Подібно до механізму дії мієлопероксидазної реакції в нейтрофілах, ця сполука гідролізує і нейтралізує амінокислоти

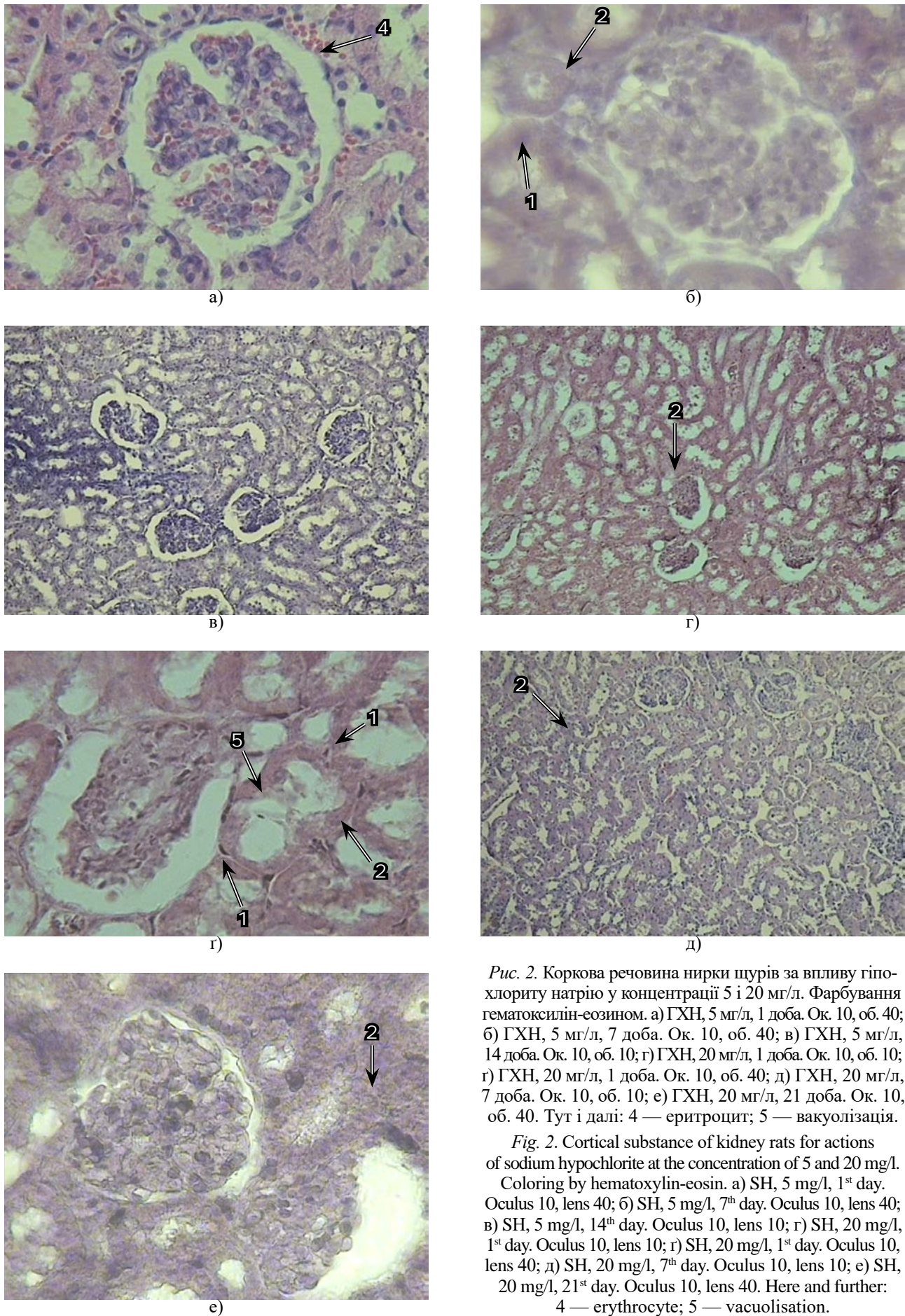


Рис. 2. Кортика речовина нирки щурів за впливу гіпохлориту натрію у концентрації 5 і 20 мг/л. Фарбування гематоксилін-еозином. а) ГХН, 5 мг/л, 1 доба. Ок. 10, об. 40; б) ГХН, 5 мг/л, 7 доба. Ок. 10, об. 40; в) ГХН, 5 мг/л, 14 доба. Ок. 10, об. 10; г) ГХН, 20 мг/л, 1 доба. Ок. 10, об. 10; д) ГХН, 20 мг/л, 1 доба. Ок. 10, об. 40; е) ГХН, 20 мг/л, 7 доба. Ок. 10, об. 10; з) ГХН, 20 мг/л, 21 доба. Ок. 10, об. 40. Тут і далі: 4 — еритроцит; 5 — вакуолізація.

Fig. 2. Cortical substance of kidney rats for actions of sodium hypochlorite at the concentration of 5 and 20 mg/l. Coloring by hematoxylin-eosin. а) SH, 5 mg/l, 1st day. Oculus 10, lens 40; б) SH, 5 mg/l, 7th day. Oculus 10, lens 40; в) SH, 5 mg/l, 14th day. Oculus 10, lens 10; г) SH, 20 mg/l, 1st day. Oculus 10, lens 10; д) SH, 20 mg/l, 1st day. Oculus 10, lens 40; е) SH, 20 mg/l, 7th day. Oculus 10, lens 10; з) SH, 20 mg/l, 21st day. Oculus 10, lens 40. Here and further: 4 — erythrocyte; 5 — vacuolisation.

і окиснює мембрани епітеліальних клітин, що приводить до загибелі клітин [19].

Встановлено, що ГХН у концентрації 5 мг/л на фоні дії гістаміну вищої досліджуваної кількості зумовлює зменшення площі капсули Шумлянського-Боумена на 46 %, а також збільшення площі судинного клубочка на 37 % на 7-му добу досліду. Підвищуються також показники більшої і меншої осей поперечного перерізу судинного клубочка (табл. 1). Проте на 14-ту добу такої сумісної дії речовин у нирках відбувається вже зменшення площі судинного клубочка на 32 % та зниження його меншої осі поперечного перерізу (табл. 2). Ці зміни нівелюються після реабілітаційного періоду. Потрібно зазначити, що одночасне введення ГХН (5 мг/л) та гістаміну у кількості 1 мкг/кг спричиняє порушення показників структури нирок саме після припинення їхнього введення в організм (на 21-шу добу). Так, виявлено збільшення площі ниркових тілець, капсули Шумлянського-Боумена на 43 та 92 % відповідно.

За впливу ГХН (5 мг/л) і гістаміну обох концентрацій на гістозрізах нирок не виявлено якісних відмінностей щодо контрольних гісто препаратів на 1-шу добу досліду. Проте за одночасної дії гістаміну у кількості 1 мкг/кг і ГХН (5 мг/л) з 7-ї доби досліду відбувається інтенсивне зафарбовування клітин нирок та втрата чіткої оконтурованості структур, що притаманне і для 14-ї доби досліду (рис. 3а). Після реабілітаційного періоду цитоплазма клітин стає оптично прозорою з добре помітними ядрами, проте розвивається периваскулярний набряк навколо судин, а також з'являються еритроцити навколо ниркових тілець, що свідчить про зростання проникності приносячих та виносних артерійол (рис. 3б, в). Ймовірно, фільтраційна функція нирок у цей час є збереженою, оскільки відомо, що через нирковий фільтр не проходять формені елементи крові, білки (можлива фільтрація лише невеликої кількості низькомолекулярних білків — альбумінів), тому ультрафільтрат (первинна сеча) в капсулі Шумлянського-Боумена за складом подібний до плазми крові [21], а в нашому випадку у капсулі Шумлянського-Боумена не було виявлено еритроцитів. Сумісне введення в організм шурів гістаміну у кількості 8 мкг/кг та ГХН (5 мг/л) на 7-му добу зумов-

лює такі ж зміни, які притаманні за впливу ГХН (5 мг/л) та гістаміну в нижчій кількості, проте вони є більш вираженими (рис. 3г). На 14-ту добу клітини набувають оптичної прозорості, хоча просвіт проксимальних і дистальних каналців нефрона звужений (рис. 3г). Після реабілітаційного періоду у клітинах розвивається гідропічна дистрофія, що свідчить про порушення водно-сольового обміну (рис. 3д).

Нами виявлено, що за поєднаної дії ГХН у концентрації 20 мг/л та гістаміну у кількості 1 мкг/кг змінюється тільки показник площі капсули Шумлянського-Боумена на 7-му добу (зменшення на 41 %). Одночасний вплив ГХН у зазначеній концентрації та гістаміну у вищій кількості на 1-шу добу зумовлює зростання площі і більшої осі поперечного перерізу судинного клубочка, на 7-му — зменшення площі ниркових тілець (на 25 %), на 14-ту — зниження меншої осі поперечного перерізу судинного клубочка. Після 7-добової реабілітації збільшується площа ниркового тільця, судинного клубочка та його осей (табл. 2). Хоча за впливу ГХН (20 мг/л) та гістаміну у кількості 1 мкг/кг показники морфометричного аналізу перебувають в межах контролю, клітини погано профарбовуються, без чітких меж (рис. 3е). У цей час відбувається значне накопичення продуктів ліпопероксидації, яке було попередньо встановлене нами [3]. На подальших етапах досліду клітини коркової речовини нирок перефарбовані із набранням виразності контурів. За одночасного впливу гістаміну і ГХН вищих досліджуваних концентрацій встановлена дезорганізація структур нирки, а саме дистальних і проксимальних каналців, наявність еритроцитів навколо ниркового тільця (рис. 3е).

Отже, поєднаний вплив ГХН і гістаміну зумовлює зменшення площі ниркового тільця, зростання площі судинного клубочка, порушення мембран клітин, зростання проникності судин для еритроцитів, гідропічну дистрофію, ушкодження дистальних і проксимальних каналців. Ймовірно, зменшення площі ниркових тілець відбувається за рахунок ушкодження клітин проксимальних і дистальних каналців, збільшення розмірів яких веде до стиснення капсули Шумлянського-Боумена. За дії гістаміна утворюється пероксид водню, аміак, який

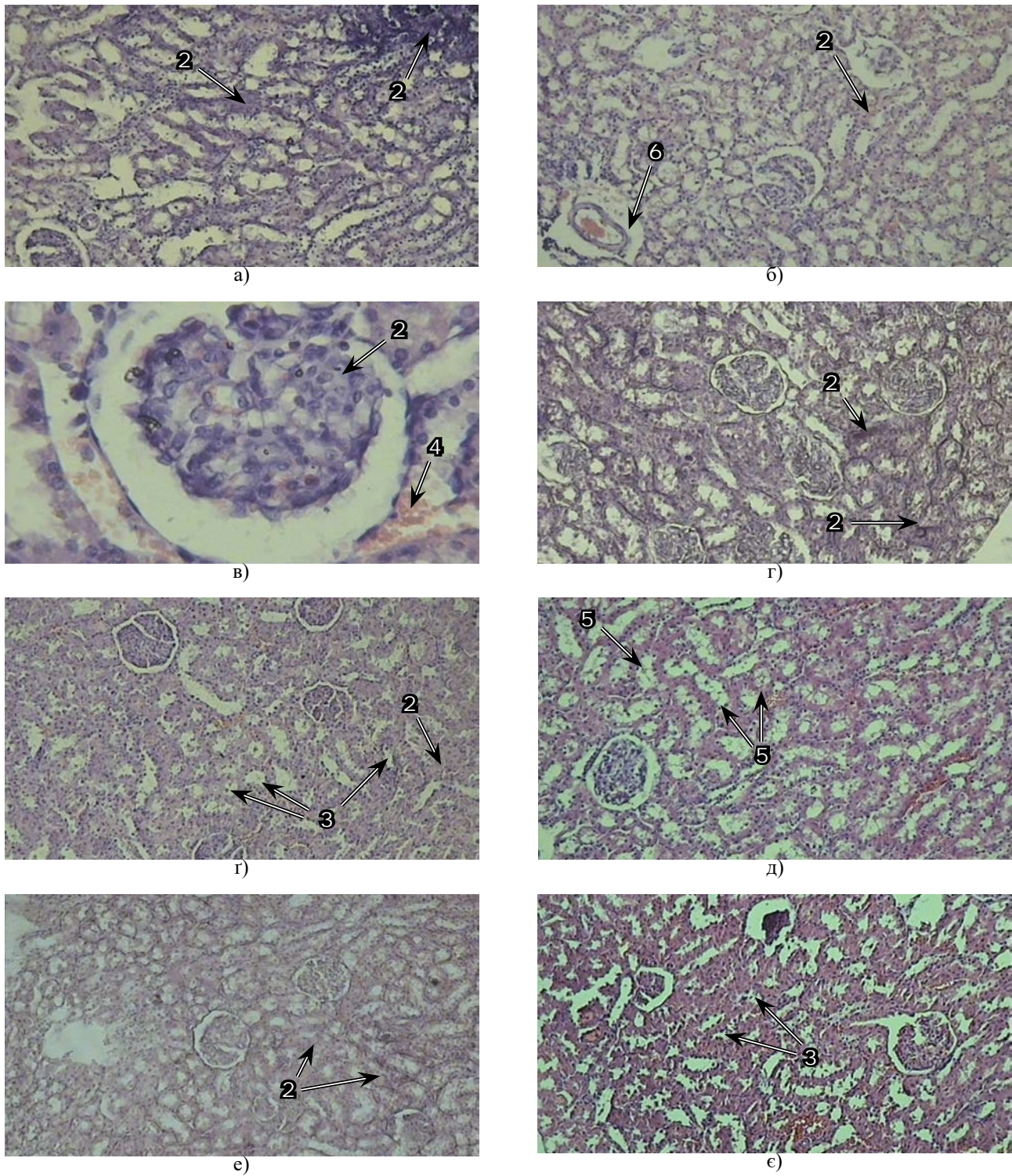


Рис. 3. Кортика речовина нирки щурів за одночасного впливу гіпохлориту натрію та гістаміну. Фарбування гематоксилін-еозином. а) ГХН, 5 мг/л + гістамін, 1 мкг/кг. 7 доба. Ок. 10, об. 10; б) ГХН, 5 мг/л + гістамін, 1 мкг/кг. 21 доба. Ок. 10, об. 10; в) ГХН, 5 мг/л + гістамін, 1 мкг/кг. 21 доба. Ок. 10, об. 40; г) ГХН, 5 мг/л + гістамін, 8 мкг/кг. 7 доба. Ок. 10, об. 10; ґ) ГХН, 5 мг/л + гістамін, 8 мкг/кг. 14 доба. Ок. 10, об. 10; д) ГХН, 5 мг/л + гістамін, 8 мкг/кг. 21 доба. Ок. 10, об. 10; е) ГХН, 20 мг/л + гістамін, 1 мкг/кг. 1 доба. Ок. 10, об. 10; є) ГХН, 20 мг/л + гістамін, 8 мкг/кг. 7 доба. Ок. 10, об. 10.

Тут: 6 — периваскулярний набряк.

Fig. 3. Cortical substance of kidney rats for simultaneous actions of sodium hypochlorite and histamine. Coloring by hematoxylin-eosin. а) SH, 5 mg/l + histamine, 1 µg/kg. 7th day. Oculus 10, lens 10; б) SH, 5 mg/l + histamine, 1 µg/kg. 21st day. Oculus 10, lens 10; в) SH, 5 mg/l + histamine, 1 µg/kg. 21st day. Oculus 10, lens 40; г) SH, 5 mg/l + histamine, 8 µg/kg. 7th day. Oculus 10, lens 10; ґ) SH, 5 mg/l + histamine, 8 µg/kg. 14th day. Oculus 10, lens 10; д) SH, 5 mg/l + histamine, 8 µg/kg. 21st day. Oculus 10, lens 10; е) SH, 20 mg/l + histamine, 1 µg/kg. 1st day. Oculus 10, lens 10; є) SH, 20 mg/l + histamine, 8 µg/kg. 7th day. Oculus 10, lens 10.

Here: 6 — perivascular edema.

веде до токсичного ураження нирки. За одночасного введення в організм щурів гістаміну і ГХН ймовірно утворення також і галогенопохідних, які можуть вражати клітини нирок. Ці зміни менш виражені за одночасної дії ГХН і гістаміну у кількості 1 мкг/кг.

Висновки

Гістамін у кількості 1 мкг/кг зумовлює зниження площі ниркового тільця, судинного клубочка на 7-му добу, тоді як біогенний амін у вищій кількості веде до порушень показників як на 1-шу, так і на 7-му доби дослідів. Гістамін зменшує просвіт проксимальних і дистальних звивистих каналців у корковому відділі нирок. ГХН у концентрації 5 мг/л зумовлює збільшення площі, а також більшої і меншої осі судинного клубочка на 7-му добу дослідів, тоді як ця речовина у вищій концентрації веде до значних порушень клітин вже на 1-шу добу дослідів. ГХН веде до розвитку гідропічної дистрофії, порушення структури мембран, підвищення проникності судин і капілярів. За поєданого впливу ГХН і гістаміну відбувається зменшення площі ниркового тільця, зростання площі судинного клубочка, ушкоджуються мембрани клітин, дистальні і проксимальні каналці, зростає проникність судин, розвивається гідропічна дистрофія. Ці зміни менш виражені за одночасної дії ГХН і гістаміну у кількості 1 мкг/кг.

Перспективи подальших досліджень.

У подальшому нами буде досліджено вплив гістаміну і ГХН на структурно-функціональні властивості селезінки. Відомо, що селезінка в організмі відповідає за депонування крові, руйнацію еритроцитів та є важливою ланкою імунітету. Також плануємо дослідити дію цих речовин на функціональні параметри еритроцитів як елементів, що підтримують гомеостаз організму.

sues under influence of sodium hypochlorite and histamine. *Biophysical visnyk*, 2014, vol. 31 (1), pp. 14–26. (in Ukrainian)

4. Bodnar Ya. Ya., Fayfur V. V. *Pathological anatomy and pathological physiology of a person*. Ternopil, Ukrmedkniga, 2000, 494 p. (in Ukrainian)

5. Campbell W. B., Itskovitz H. D. Effect of histamine and antihistamines on renal hemodynamics and functions in the isolated perfused canine kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1976, vol. 198 (3), pp. 661–667.

6. Chaychenko G. M., Tsibenko V. O., Sokur V. D. *Physiology of man and animals*. Kyiv, Higher school, 2003, 463 p. (in Ukrainian)

7. Chekman I. S. Clinical pharmacology of antihistaminic drugs. *Medicine of railway transport of Ukraine*, 2002, no 2, pp. 58–61. (in Ukrainian)

8. Dryzhak V. I., Babanli S. R., Dombrovich M. I., Zagurska N. O. Efficacy of laser, ultraviolet irradiation, indirect electrochemical oxidation of blood in detoxication therapy of oncologic patients. *Oncology*, 2002, vol. 4, no. 2, pp. 281–284. (in Ukrainian)

9. Eliseeva V. G. *Basics of general histology and histological technique*. Moscow, State Publishing House of Medical Literature MEDGIZ, 1959, 214 p. (in Russian)

10. Estrela C., Silva J. A., Gonçalves de Alencar A. H., Leles C. R., Decurcio D. A.. Efficacy of sodium hypochlorite and chlorhexidine against *Enterococcus faecalis* — a systematic review. *J. Appl. Oral. Sci.*, 2008, vol. 16, no. 6, pp. 364–368. DOI: 10.1590/S1678-77572008000600002.

11. Gurgen S. G., Erdogan D., Take-Kaplanoglu G. The effect of histamine on kidney by fasting in rats. *Bratisl. Lek. Listy*, 2013, vol. 114 (5), pp. 251–257. DOI: 10.4149/BLL_2013_052.

12. Ivashchenko V. V., Danilov A. P., Golovanov S. A., Kirpatovsky V. I., Kudryavtsev Yu. V., Drozhzhcheva V. V. Sodium hypochlorite in the concentrating function of tubules. *Experimental and clinical urology*, 2010, no. 3. Available at: <https://euro.ru/article/gipokhlorit-natriya-v-kontsentriruyushchei-funktsii-kanaltsev>.

13. Ivashchenko V. V., Kirpatovsky V. I., Kalabekov A. A., Kazachenko A. V., Grebenkin M. V., Golovanov S. A., Drozhzhcheva V. V. Changes in the electrolyte composition of urine under the influence of sodium hypochlorite. The possibility of reducing the risk of recurrence of nephrolithiasis. *Experimental and clinical urology*, 2017, no. 1. Available at: http://uroweb.ru/article/izmeneniya_elektrolitnogo_sostava_mochi_pod_deystviem_gipokhlrita_natriya_vozmognost_umensheniya_riska_retsidiva_nefroli.

14. Komarenko A., Terekhov A., Vorobyova A. Investigation of the role of H1-receptors in histamine portal rats reaction of rat liver vessels. *B. Cmelnitsky National University of Cherkasy. Biological series*, 2008, vol. 128, pp. 54–58. (in Ukrainian)

15. Konyukhov A. L. *Guide to using the ImageJ software for image processing*. A tutorial. Tomsk, Department of TU, TUSUR, 2012, 105 p. (in Russian)

1. Bereznyakova A. I. *Pathological physiology*. Kharkiv, Golden Pages Publishing House, 2003, 424 p. (in Ukrainian)

2. Berhyn E. B. *Pharmacology of the kidneys and its physiological bases*. Moscow, Medicine, 1979, 336 p. (in Russian)

3. Bishko O. I., Holovchak N. P., Boyko M. Y., Sanagursky D. I. Free radical processes in rats tis-

16. Kovacova-Hanusova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, 2015, vol. 43, no. 5, pp. 498–506. DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.001.
17. Likhachev A. G. *A multivolume guide to otolaryngology*. Vol. 4. Moscow, Book on Demand, 1963, 552 p.
18. Nikolishin A. K., Geranin S. I. Usage of antiseptics and haemostatic agents at one-visit extirpation treatment method of pulpitis. *World of Medicine and Biology*, 2011, no. 1, pp. 121–127. (in Ukrainian)
19. Peck B. W, Workeneh B., Kadikoy H., Abdellatif A. Sodium hypochlorite-induced acute kidney injury. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2014, vol. 25 (2), pp. 381–384. DOI: 10.4103/1319-2442.128553.
20. Petrov S. I. The use of sodium hypochlorite in clinical toxicology. Dr. Medical sci. Moscow, 2005, 197 p. (in Russian)
21. Pogoretskaya Ya. O. *Physiology of the excretory system*. Methodical instructions for students of medical faculty. Lviv, Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, 2017, 40 p. (in Ukrainian)
22. Salmanov S. A. Sodium hypochlorite in the treatment and prevention of kidney insufficiency of ischemic and infectious genesis. Candidate of Medical Sciences thesis, Scientific Research Institute of Urology of Russian Health Care, Moscow, 2005, 174 p. Available at: <http://www.dissercat.com/content/gipokhlorit-natriya-v-lechenii-i-profilaktike-pochechnoi-nedostatochnosti-ishemicheskogo-i-i#ixzz58IvPIeSO>. (in Russian)
23. Shevchuk V. G. *Physiology*. Vinnytsya, The New Book, 2012, 448 p. (in Ukrainian)
24. Shlopov V. G. *Pathological anatomy*. Vinnytsya, New book, 2004, 768 p. (in Ukrainian)
25. Sklyarov O. Ya. *Clinical biochemistry*. Kyiv, Medicine, 2000, 432 p. (in Ukrainian)
26. Stepanskiy D. A., Kremenchutskiy G. M., Koshcheyeva I. P., Toropin N. V., Toropin V. N. Research of antimicrobial properties of sodium hypochlorite solution and taurine. *Biomedical and biosocial anthropology*, 2014, no. 22, pp. 79–82. (in Russian)
27. Vander A. *Physiology of the kidneys*. St. Petersburg, Pyter, 2000, 252 p. (in Russian)