

Сравнительное исследование морфологических изменений почки и мочеточника кролика при различных способах инфицирования

М.М. Тусупбекова¹, Е.А. Шарапатов¹, Е.А. Пронкин², А.В. Лавриненко³, Е.М. Тургунов¹

¹ НАО Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский центр НАО Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан

Резюме. Введение. Известны два основных пути проникновения инфекции в мочевыделительную систему – восходящий и гематогенный. При восходящем пути инфекционный агент проникает из внешней среды через наружные отверстия мочевыделительных органов. Роль транслокации бактерий в развитии воспалительного процесса в мочевыводящих органах до сих пор мало изучена. Целью исследования стало проведение сравнительного морфологического исследования почек и мочеточника при различных способах инфицирования.

Материалы и методы. В эксперименте на кроликах (n=45) изучено структурное состояние почек и мочеточника в зависимости от патогенеза острого пиелонефрита. Животные в случайном порядке были разделены на группы: две опытные и три контрольные. В опытных группах (I и II) моделировали обструктивный пиелонефрит путем перевязки мочеточника. В контрольных группах (III и IV) вводили инфекционный агент аналогично тому, как это делали в опытных группах, но без создания модели обструктивного пиелонефрита. В V группе была выполнена лапаротомия без перевязывания мочеточника и без инъекционного введения бактерий (sham операция). Морфологическое исследование проводилось методом оптической микроскопии гистологических препаратов с использованием компьютеризированного микроскопа с цифровым микрофотографированием.

Результаты. В I группе на 3-и сутки воспалительную инфильтрацию выявили в 80% наблюдений, а на 5-е сутки в 100%. Во II группе на 3-и и 5-е сутки в ткани мочеточника воспалительный процесс установлен в 100% случаев. У животных III и V групп морфологические изменения в почке и мочеточнике не выявлены. В IV группе на 3-и и 5-е сутки эксперимента частота воспалительной инфильтрации составила 80%.

Заключение. Характер морфологических изменений почек и мочеточника при остром пиелонефрите зависит как от путей инфицирования, так и от сроков обструкции мочеточника. При энтероренальной транслокации выраженность морфологических изменений наступает позднее.

Ключевые слова: обструкция мочевыводящих путей, острый пиелонефрит, кишечная транслокация, восходящая инфекция

Для корреспонденции: Ержан Акдилдаулы Шарапатов. E-mail: sh.erzhan92@mail.ru

Для цитирования: Тусупбекова М.М., Шарапатов Е.А., Пронкин Е.А., Лавриненко А.В., Тургунов Е.М. Сравнительное исследование морфологических изменений почки и мочеточника кролика при различных способах инфицирования. Клини. эксп. морфология. 2022;11(1):62–72. DOI: 10.31088/СЕМ2022.11.1.62-72.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 08.07.2021. Получена после рецензирования 05.08.2021. Принята в печать 16.12.2021.

Comparative study of morphological changes in the kidney and ureter of a rabbit with various methods of infection

М.М. Tusupbekova¹, Y.A. Sharapatov¹, E.A. Pronkin², A.V. Lavrinenko³, Y.M. Turgunov¹

¹ Medical University of Karaganda, Karaganda, Republic of Kazakhstan

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Scientific Research Center of the Medical University of Karaganda, Karaganda, Republic of Kazakhstan

Abstract. Introduction. There are two main routes of urinary tract infection: ascending and hematogenous. In the ascending route, the infectious agent penetrates from the external environment through the external

openings of the urinary organs. The role of bacterial translocation in the development of the inflammatory process in the urinary organs is still poorly understood.

Materials and methods. We conducted an experiment on rabbits (n=45) and studied the structural changes in the kidneys and ureter depending on the pathogenesis of acute pyelonephritis. The animals were randomly divided into 5 groups: 2 experimental and 3 control. In experimental groups I and II, we modeled obstructive pyelonephritis by ligation of the ureter. In control groups III and IV, an infectious agent was administered similarly to that in the experimental groups, but without creating a model of obstructive pyelonephritis. In control group V, a laparotomy was performed without ligation of the ureter and without injection of bacteria. The morphological study was carried out with optical microscopy.

Results. In group I, on day 3, the inflammatory infiltration was detected in 80% of cases and on day 5, in 100%. In group II, on days 3 and 5, the inflammatory process in the ureteral tissue developed in all cases. There were no morphological changes in the kidneys and ureter in groups III and V. In group IV, on days 3 and 5, the frequency of inflammatory infiltration was 80%.

Conclusion. The nature of morphological changes in the kidneys and ureter in acute pyelonephritis depends on both the ways of infection and the timing of ureteral obstruction. In enterorenal translocation, the severity of morphological changes occurs later.

Keywords: urinary tract obstruction, acute pyelonephritis, intestinal translocation, ascending infection

Corresponding author: Yerzhan A. Sharapatov. E-mail: sh.erzhan92@mail.ru

For citation: Tusupbekova M.M., Sharapatov Y.A., Pronkin E.A., Lavrinenko A.V., Turgunov Y.M. Comparative study of morphological changes in the kidney and ureter of a rabbit with various methods of infection. Clin. exp. morphology. 2022;11(1):62–72 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.62-72.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 08.07.2021. **Received in revised form** 05.08.2021. **Accepted** 16.12.2021.

Введение

Инфекционная патология занимает лидирующую позицию среди болезней почек и составляет 11,1% от общего числа заболеваний мочевыделительной системы. В роли основного этиологического фактора выделяются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* [1], что вызывает ряд вопросов об этиологии и о патогенезе инфекции мочевыделительной системы [1, 2]. Известны два основных пути проникновения инфекции в мочевыделительную систему – восходящий и гематогенный [3]. При восходящем пути инфекционный агент проникает из внешней среды через наружные отверстия мочевыделительных органов, потом перемещается в верхние отделы, путем инвазии в стенки органов. Основным опосредующим фактором в данном механизме инфицирования является уростаз на любом уровне процесса мочеиспускания. Застаиваясь, моча выступает в роли питательной среды и способствует росту микроорганизмов с последующей интенсификацией процесса воспаления [4–6]. Второй механизм связан с проникновением микроорганизмов путем транслокации из других органов. Есть исследования, показавшие, что бактериальная транслокация микрофлоры кишечника в небольших концентрациях может происходить даже у практически здоровых людей без последствий в виде развития почечной инфекции. В экспериментах на животных самая высокая концентрация транслокации из кишечника бактерий была зафиксирована в мезентериальных лимфатических узлах, печени, селезенке, легких, мягких тканях [7–9]. В то же время при возникновении пиелонефрита вы-

явлена прямая зависимость степени энтеропочечной транслокации от концентрации бактерий и длительности обструкции мочевыводящих путей. После преодоления микроорганизмами иммунологических барьеров хозяина, прорыва в сосудистое русло при наличии определенных условий происходит гематогенная диссеминация, которая завершается инфицированием почечной ткани [9–11]. При экспериментальном моделировании острого пиелонефрита в проведенных исследованиях большинство авторов использовали крыс и кроликов. Использование кроликов в эксперименте обусловлено технической простотой исполнения и высокой выживаемостью животных после манипуляции [12–14]. Роль транслокации бактерий в развитии воспалительного процесса в мочевыводящих органах до сих пор мало изучена. Сравнительные исследования о роли транслокации кишечной флоры и патогенезе восходящей инфекции мочевыделительной системы остаются актуальными.

Цель исследования – проведение сравнительного морфологического исследования почек и мочеточника кролика при различных способах инфицирования.

Материалы и методы

Проведено экспериментальное исследование на кроликах в условиях вивария Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды» (НАО «МУК»). Содержание, питание, уход за животными во время эксперимента и после выведения из него осуществлялись в соответствии с международными требованиями к охране животных, используемых

в научных целях [15, 16]. В экспериментальном исследовании были задействованы 45 беспородных кроликов в возрасте старше 3 месяцев массой $3,0 \pm 0,5$ кг. Все животные содержались при сходных условиях: температура воздуха $+20-23^\circ\text{C}$, влажность 70–75%, освещение с 12-часовым циклом свет–темнота, соответствующий рацион питания. Дизайн данного исследования одобрен этической комиссией при НАО «МУК» (протокол № 10 от 16.03.2020). В качестве маркера инфицирования мочевыводящих путей использовали лабораторный штамм *E. coli* № 49579, который был получен от пациента с урологической инфекцией. Используемый штамм в эксперименте характеризовался устойчивостью к цефепиму, ципрофлоксацину, тетрациклину. Для эксперимента готовили взвесь 0,5 по McFarland из суточной культуры штамма *E. coli* № 49579, который был культивирован при температуре $+37^\circ\text{C}$ в течение 24 часов на мясо-пептонном агаре. Все животные оперированы под общей анестезией кетаминотетрациклином внутримышечно в дозе 15 мг/кг массы тела. Животные в случайном порядке разделены на четыре группы: I группа (опытная, $n=10$) – модель острого обструктивного пиелонефрита (ООП) для изучения транслокации из кишечника антибиотикоустойчивых *E. coli*: проводили верхнесрединную лапаротомию (разрез длиной 4 см), вводили взвесь бактерий в количестве 10^8 КОЕ/мл в тонкую кишку, 3 см от связки Трейца через иглу 26G. После визуализации левого мочеточника на уровне средней трети он перевязан нитью 3/0. II группа (опытная, $n=10$) – модель ООП для изучения восходящей инфекции антибиотикоустойчивых *E. coli*: проводили верхнесрединную лапаротомию (разрез длиной 4 см), после визуализации левого мочеточника, на уровне средней трети, вводили взвесь микроорганизмов в количестве 10^8 КОЕ/мл через иглу 26G в его среднюю треть, после чего мочеточник перевязывали выше зоны прокола нитью 3/0. III группа (контрольная, $n=10$) – sham операция: проводили верхнесрединную лапаротомию длиной 4 см, вводили взвесь бактерий в количестве 10^8 КОЕ/мл в тонкую кишку, 3 см от связки Трейца, через иглу 26G в том же месте, как и в I группе, выделяли левый мочеточник на уровне средней трети, но не перевязывали его. IV группа (контрольная, $n=10$) – sham операция: проводили верхнесрединную лапаротомию (разрез длиной 4 см), после визуализации левого мочеточника на уровне средней трети вводили взвесь микроорганизмов в количестве 10^8 КОЕ/мл через иглу 26G в его среднюю треть, после чего выделяли левый мочеточник на уровне средней трети без его перевязывания. V группа (контрольная, $n=5$) – sham операция: проводили верхнесрединную лапаротомию без перевязывания мочеточника и без инъекционного введения бактерий. В каждой группе животных выводили из эксперимента на 3-и и 5-е сутки путем обескровливания под общей анестезией согласно международным рекомендациям [17] и производили забор материала для морфологических исследований.

Морфологические исследования проводили в патоморфологической лаборатории кафедры патологии НАО «МУК». Для гистологического исследования материал из мочеточника забирали выше зоны обструкции, материал из почки – путем разреза органа в средней части правой почки через все слои с охватом ее ворот. Материал фиксировали в забуференном 10% растворе нейтрального формалина с последующим проведением по общепринятой методике для гистологического исследования с заливкой в парафин–воск. Изготовленные парафиновые срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином [18]. Материал изучали на компьютеризированном микроскопе с цифровым микрофотографированием гистологических препаратов с использованием камеры Leica DFC320 и микроскопа Leica DM1000 (Leica Microsystems, Германия) при $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. Материал для морфологического исследования забирали с использованием метода ослепления – каждому образцу присваивали условное цифровое обозначение без указания характеристики групп, после проведения гистологического описания препаратов проводили расшифровку групп и последующий сравнительный анализ морфологической картины. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 8.1 (Statsoft). Для определения статистической значимости между группами по исследуемым параметрам был использован точный критерий Фишера. Статистически значимыми результаты были при $p \leq 0,05$.

Результаты

В ходе исследования обнаружено, что характер морфологических изменений во всех группах был неоднотипным (табл. 1). На 3-и и 5-е сутки по параметрам воспалительная инфильтрация, отек чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) в I и III группах выявлены статистически значимые различия. На 5-е сутки по всем параметрам морфологической характеристики между группами имелись значимые отличия, но при сравнении инфильтрации в корковом слое почки между группами различий не было. В I группе на 3-и сутки выявлены воспалительная лимфолейкоцитарная инфильтрация и отек стромы ЧЛС в четырех наблюдениях, а также в двух случаях встречались отек стромы и инфильтрация в корковом слое почки. В этой же группе на 5-е сутки характер морфологических изменений был более выраженным. Следует отметить, что отличительными особенностями от показателей 3-х суток являются наличие инфильтрации в мозговом слое почки, сужение просвета мочеточника, гнойный экссудат в просвете мочеточника и канальцев. В III группе на 3-и и 5-е сутки морфологические изменения не выявлены.

На 3-и сутки при сравнении отмечали сужение просвета канальцев, на 5-е сутки по двум показателям – отек чашечно-лоханочной системы и гнойный экссудат в просвете мочеточника и канальцах – между II и IV группами выявлены статистически значимые

Таблица 1 | Table 1

**Частота развития морфологических изменений в почке и мочеточнике экспериментальных животных в I и III группах |
The frequency of morphological changes in the kidneys and ureter of experimental animals in groups I and III**

Группа Group	Сутки Day	N	Морфологические характеристики Morphological characteristics						
			воспалительная инфильтрация inflammatory infiltration	отек чашечно-лоханочной системы edema of the pelvicalyceal system	отек стромы мочеточника swelling of the ureteral stroma	инфильтрация в корковом слое почек infiltration in the renal cortex	инфильтрация в мозговом слое почек infiltration in the medulla	сужение просвета канальцев narrowing of the tubule lumen	гнойный экссудат в просвете мочеточника и канальцах purulent exudate in the ureteral lumen and tubules
I группа Group I	3	5	4 (80%)*	4 (80%)*	2 (40%)	2 (40%)	0	0	0
	5	5	5 (100%)*	5 (100%)*	5 (100%)*	0	5 (100%)*	5 (100%)*	5 (100%)*
III группа Group III	3	5	0	0	0	0	0	0	0
	5	5	0	0	0	0	0	0	0
p	3		p=0,023	p=0,023	p=0,222	p=0,222	–	–	–
	5		p=0,004	p=0,004	p=0,004	–	p=0,004	p=0,004	p=0,004

* Статистически значимые отличия опытной группы (I группа) от группы контроля (III группа) ($p \leq 0,05$)

* Significant differences between experimental group I and control group III ($p \leq 0.05$)

различия, по остальным параметрам различий не было. Во II группе, при моделировании восходящей инфекции, на 3-и сутки у всех животных отмечены выраженная инфильтрация, отек ЧЛС, инфильтрация мозгового слоя почки, сужение просвета мочеточника и гнойный экссудат в просвете мочеточника и канальцев, аналогичные морфологические изменения были на 5-и сутки, но более интенсивные. В отличие от микроскопических изменений на 3-и сутки у всех

животных выявлены отек стромы мочеточника и инфильтрация в корковом слое почки. В IV группе морфологическая картина характеризовалась развитием отека в ЧЛС у четырех животных на 3-и сутки и у одного на 5-е. Также отличительной особенностью морфологических изменений на 5-и сутки от аналогичных показателей на 3-и сутки в данной группе является наличие инфильтрации как в мозговом, так и в корковом слое почки (табл. 2).

Таблица 2 | Table 2

**Частота развития морфологических изменений в почке и мочеточнике экспериментальных животных в группах II и IV |
The frequency of morphological changes in the kidneys and ureter of experimental animals in groups II and IV**

Группа Group	Сутки Day	N	Морфологические характеристики Morphological characteristics						
			воспалительная инфильтрация inflammatory infiltration	отек чашечно-лоханочной системы edema of the pelvicalyceal system	отек стромы мочеточника swelling of the ureteral stroma	инфильтрация в корковом слое почек infiltration in the renal cortex	инфильтрация в мозговом слое почек infiltration in the medulla	сужение просвета канальцев narrowing of the tubule lumen	гнойный экссудат в просвете мочеточника и канальцах purulent exudates in the ureteral lumen and tubules
II группа Group II	3	5	5 (100%)	5 (100%)	0	0	5 (100%)	5 (100%)*	5 (100%)
	5	5	5 (100%)	5 (100%)*	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	–	5 (100%)*
IV группа Group IV	3	5	4 (80%)	4 (80%)	0	0	4 (80%)	0	4 (80%)
	5	5	4 (80%)	1 (20%)	20%	4 (80%)	4 (80%)	–	1 (20%)
p	3		p=0,500	p=0,500	–	–	p=0,500	p=0,004	p=0,500
	5		p=0,500	p=0,023	p=0,500	p=0,500	p=0,500	–	p=0,023

* Статистически значимые отличия опытной группы (II группа) от группы контроля (IV группа) ($p \leq 0,05$)

* Significant differences between experimental group II and control group IV ($p \leq 0.05$)

До получения материала для морфологического исследования была оценена макроморфология брюшной полости. При оценке во всех исследуемых группах признаки воспалительного заболевания брюшной полости не выявлены. Следует отметить, что интенсивность патологических изменений даже в одной подгруппе отличалась у разных животных. Так, в I группе на 3-и сутки в одном наблюдении из пяти (20%) при гистологическом исследовании установлено, что стенка мочеточника и чашечно-лоханочной системы интактна, морфологическая структура сохранена, воспалительная инфильтрация не выявлена (рис. 1 А). В двух наблюде-

ниях (40%) в чашечно-лоханочной системе почек выявлены отек стромы и рассеянная лимфоцитарная инфильтрация. Обращает внимание то, что инфильтрация локализуется преимущественно в периваскулярных зонах, характерны отек интерстиция и полнокровие сосудов с эритродиapedезом. При этом отмечалась тенденция лимфолейкоцитарной инфильтрации и вокруг почечной артерии (рис. 1 В). В оставшихся двух наблюдениях (40%) данной группы эксперимента обнаружен более выраженный воспалительный процесс в органах мочевыделительной системы. На фоне отека стромы стенки мочеточника отмечали диффузную и более вы-

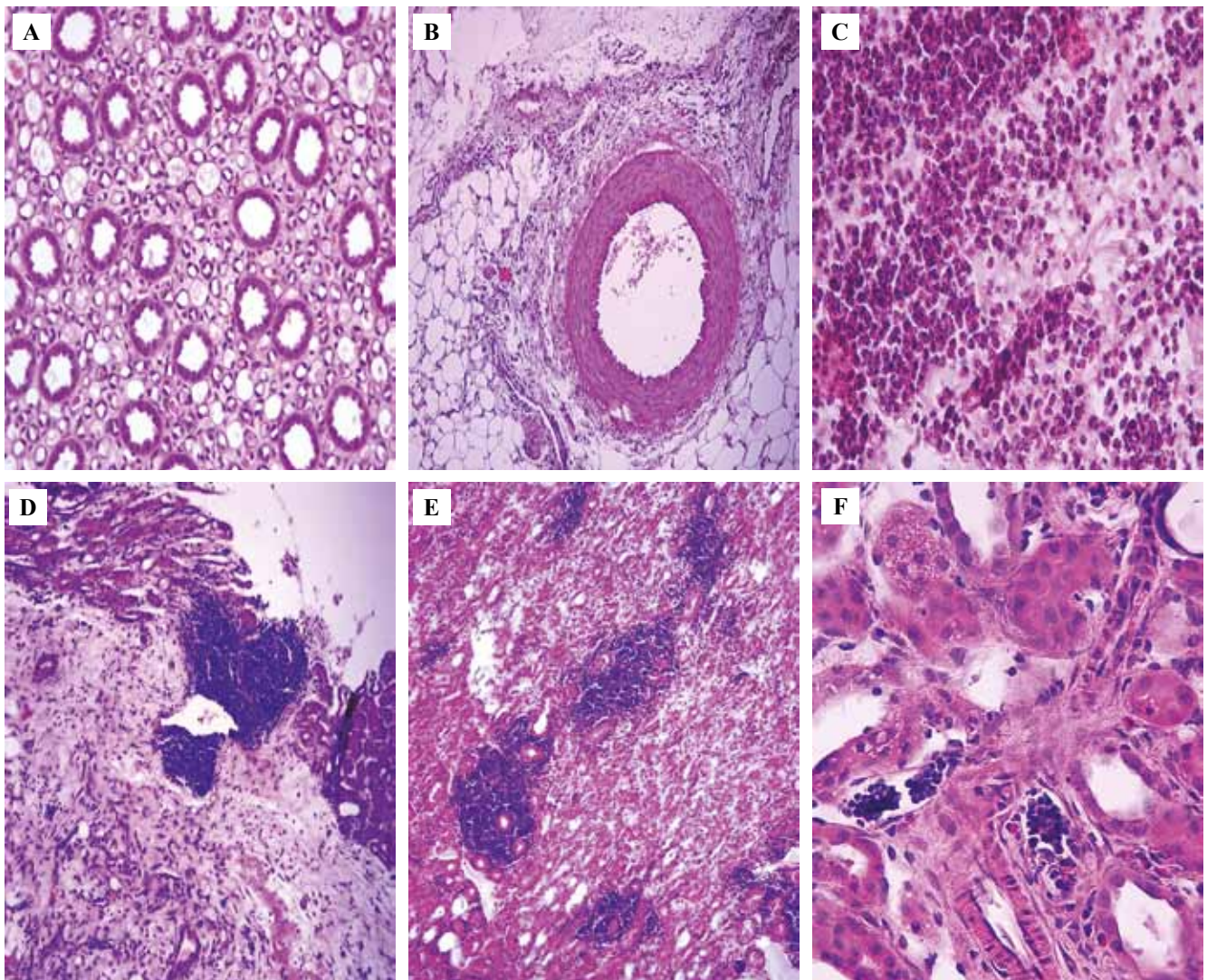


Рис. 1. I группа. А – чашечно-лоханочная система интактна, структура сохранена, В – единичная лимфолейкоцитарная инфильтрация вокруг почечной артерии, С – фрагмент стенки мочеточника с выраженной периваскулярной лимфолейкоцитарной инфильтрацией интерстиция, D – чашечно-лоханочные структуры, отмечается диффузная лимфолейкоцитарная инфильтрация с формированием абсцессов, E – очаги периваскулярной лимфолейкоцитарной инфильтрации в мозговом слое почек, F – бактериальные эмболы в просвете сосудов мозгового слоя почек. Окраска гематоксилином и эозином. А, D, E – $\times 200$, В, С, F – $\times 400$

Fig. 1. Group I. А – the pyelocaliceal system, intact, the structure is preserved, В – a single lymphocyte and leukocyte infiltration around the renal artery, С – a fragment of the wall of the ureter with pronounced perivascular lymphocyte and leukocyte infiltration of the interstitium, D – pyelocaliceal structures, diffuse lymphocyte and leukocyte infiltration with the formation of abscesses, E – foci of perivascular lymphocyte and leukocyte infiltration in the renal capsule, F – bacterial emboli in the lumen of the vessels of the renal capsule. H&E stain. А, D, E – $\times 200$, В, С, F – $\times 400$

раженную периваскулярную лимфолейкоцитарную инфильтрацию на протяжении сосуда (рис. 1 С). У этих же животных выявлялись периваскулярная лимфолейкоцитарная инфильтрация и в корковом слое почек, полнокровие сосудов, просвет канальцев был сужен за счет набухания нефротелия.

При увеличении экспозиции обструкции мочеточника до 5-х суток в I группе гистологические изменения чашечно-лоханочной системы характеризовались рассеянной лимфолейкоцитарной инфильтрацией подслизистого слоя с формированием единичных абсцессов с четкими границами (рис. 1 D), в просвете канальцевой системы содержалось незначительное количество гнойного экссудата, просветы их расширены. Наиболее выраженные изменения выявлялись в юкстамедуллярной зоне мозгового слоя почек в виде очаговой лимфолейкоцитарной инфильтрации с зонами абсцедирования и периваскулярной лимфолейкоцитарной инфильтрацией (рис. 1 E). В других наблюдениях этой группы в стенке мочеточника отмечались отек стромы и рассеянная лимфолейкоцитарная инфильтрация с формированием четко очерченных множественных микроабсцессов, в полостях чашечно-лоханочной системы содержался гнойный экссудат. В паранефральной клетчатке отмечена слабо выраженная лимфолейкоцитарная инфильтрация. Следует отметить, что в просвете сосудов мозгового слоя выявлены бактериальные эмболы, эпителий почечных канальцев был в состоянии гидropической дистрофии (рис. 1 F).

Во II группе на 3-и сутки отмечено наличие в просвете мочеточника и полости чашечно-лоханочной си-

стемы густого гнойного экссудата с примесью эритроцитов и слизи, слизистая местами десквамирована, также обнаружены стромальный отек и диффузная лимфолейкоцитарная инфильтрация с формированием абсцессов. В этой серии эксперимента отличительным было вовлечение в патологический процесс не только мочеточника и чашечно-лоханочной системы, но и мозгового слоя юкстамедуллярной зоны почек в виде рассеянной и очаговой лимфолейкоцитарной инфильтрации, вовлечение в процесс канальцевой системы почек (рис. 2 A) с появлением в просветах прямых и извитых канальцев лейкоцитарного экссудата, в некоторых канальцах отмечено скопление геморрагического экссудата. Наряду с этим наблюдалось нарушение кровообращения на уровне сосудов микроциркуляторного русла юкстамедуллярной зоны со множественными очагами диапедезных кровоизлияний, гломерулы были коллабированы. Во II группе на 5-е сутки после завершения эксперимента при гистологическом исследовании установлено, что имеет место как интенсивное развитие воспалительного процесса в мочеточнике и чашечно-лоханочной системе, так и вовлечение в процесс мозгового и коркового слоев почек, характерно системное повреждение микроциркуляторного русла в виде диапедезных кровоизлияний, тромбоза сосудов (рис. 2 B). Кроме того, во всех случаях наблюдения в этой группе выявлена периваскулярная лимфолейкоцитарная инфильтрация в мозговом и корковом слоях почек (рис. 2 C).

В III группе на 3-и сутки просвет мочеточника был свободный, в интерстиции чашечно-лоханочной

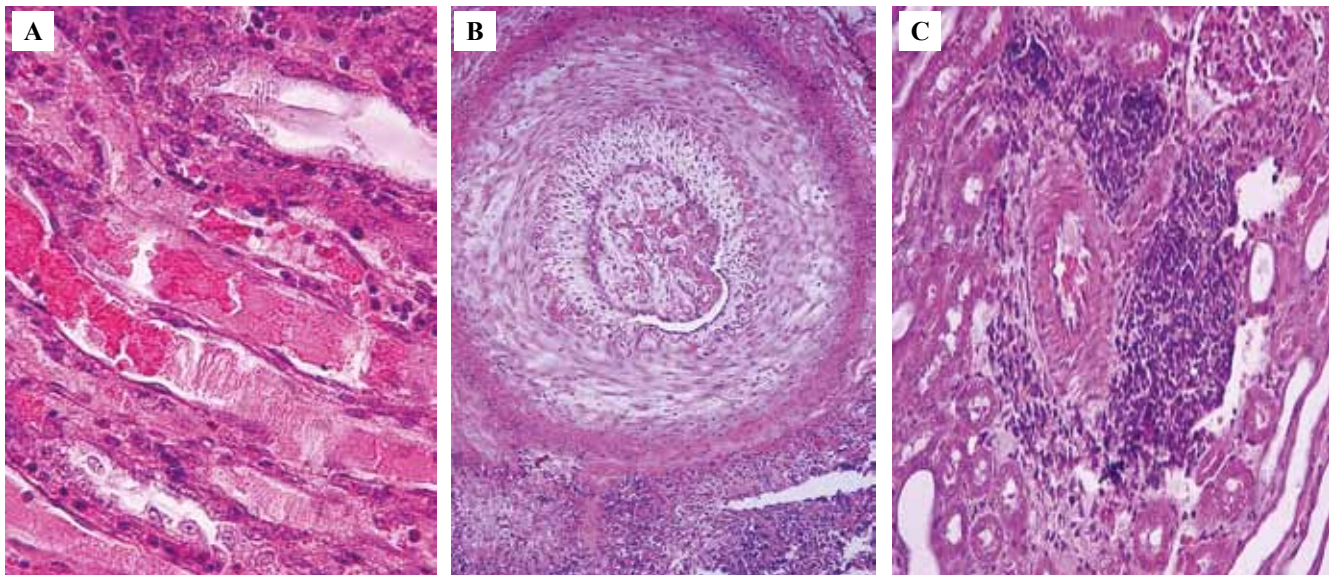


Рис. 2. II группа. А – в интерстиции мозгового слоя юкстамедуллярной зоны рассеянная очаговая лимфолейкоцитарная инфильтрация, в просвете прямых и извитых канальцев лейкоцитарный экссудат, В – организующийся обтурирующий тромб в просвете артерии, С – периваскулярная лимфолейкоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. А – $\times 200$, В, С – $\times 400$

Fig. 2. Group II. A – scattered focal lymphocyte and leukocyte infiltration in the interstitium of the medullary region, leukocyte exudate in the lumen of the straight and convoluted tubules, B – an organized obstructing thrombus in the lumen of the artery, C – perivascular lymphocyte and leukocyte infiltration. H&E stain A – $\times 200$, B, C – $\times 400$

системы отмечалась единичная лимфоидная инфильтрация (рис. 3 А). В юкстамедуллярной зоне мозгового слоя почек наблюдалось полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (рис. 3 В), гистоструктура коркового слоя сохранена, интактна, эпителий почечных канальцев и структура гломерул не изменены. В этой же группе на 5-е сутки ткани мочеточника и почек были без каких-либо глубоких структурных изменений. Микроскопически просвет мочеточника свободный, воспалительная реакция отсутствовала, структура чашечно-лоханочной системы интактна. При гистологическом исследовании почек мозгового и коркового слоев гистоструктура сохранена, фиброз-

ная капсула и околопочечная клетчатка также были без каких-либо признаков воспаления.

В IV группе на 3-и сутки эксперимента в стенке мочеточника и чашечно-лоханочной системе отмечена периваскулярная лимфолейкоцитарная инфильтрация. В этой же группе наблюдались скопление гнойного экссудата в просвете мочеточника и лимфолейкоцитарная инфильтрация стромы подслизистого слоя (рис. 3 D). Следует отметить, что имело место скопление значительного количества гнойного экссудата в прямых канальцах, просвет их был расширен, в некоторых до кистозно измененных. В этой группе обращает на себя внимание выраженная лимфолей-

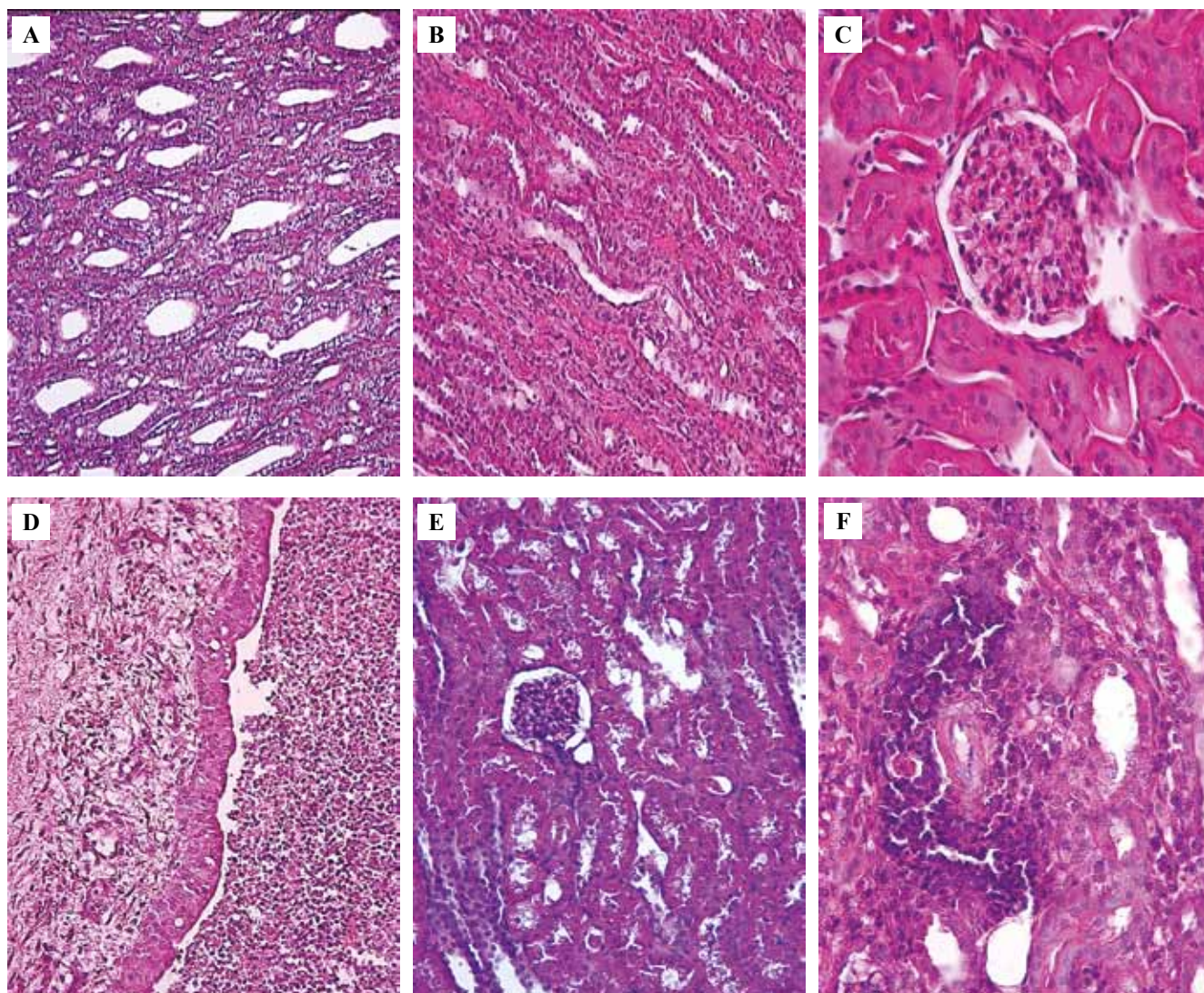


Рис. 3. III группа. А – чашечно-лоханочная зона с единичной лимфоидной инфильтрацией, В – полнокровие микроартерий юкстамедуллярной зоны мозгового слоя, С – корковый слой интактный, гистоструктура сохранена.

IV группа. D – просвет мочеточника заполнен гнойным экссудатом, E – паренхиматозная дистрофия эпителия почечных канальцев, F – в мозговом слое выраженная периваскулярная лимфолейкоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. А, В, D, E – $\times 200$, C, E – $\times 400$

Fig. 3. Group III. A – pyelocaliceal region with a single lymphoid infiltration, B – hyperemia of microvessels of the juxtamedullary region of the renal capsule, C – the renal cortex is intact, the histological structure is preserved.

Group IV. D – the ureteral lumen is filled with purulent exudate, E – parenchymal dystrophy of the epithelium of the renal tubules, F – pronounced perivascular lymphocyte and leukocyte infiltration in the renal cortex. H&E stain. A, B, D, E – $\times 200$, C, E – $\times 400$

коцитарная инфильтрация с преимущественной локализацией в периваскулярной зоне. Эпителий почечных канальцев находился в состоянии паренхиматозной дистрофии с очагами фокального некроза, в просвете канальцев выявлялись белковые глыбки, капиллярные петли гломерул были коллабированы, формируя лапчатые структуры. При гистологическом исследовании фиброзной капсулы и паранефральной клетчатки отмечены отек стромы и умеренная лимфолейкоцитарная инфильтрация.

В IV группе в одном наблюдении на 5-е сутки при гистологическом исследовании в подслизистых слоях стенки мочеточника и чашечно-лоханочной системы отмечены очаговая и рассеянная лимфолейкоцитарная инфильтрация, отек стромы, полнокровие сосудов, в просвете мочеточника слизь и гнойный экссудат.

Однако изменения в канальцевой системе почек коркового слоя почек не выявлены, эпителий почечных канальцев набухший, в состоянии паренхиматозной дистрофии (рис. 3 E). В остальных наблюдениях на 5-е сутки исследования отмечено, что происходят лимфолейкоцитарная инфильтрация стенки мочеточника и чашечно-лоханочной системы, васкуляризация стромы с периваскулярной инфильтрацией и формирование очагов микроабсцедирования. В мозговом и корковом слоях почек отмечена диффузная лимфолейкоцитарная инфильтрация интерстиция с наличием сливающихся между собой очагов абсцедирования (рис. 3 F), в просвете канальцевой системы определялся гнойный экссудат. В V группе у всех животных при гистологическом исследовании почек и мочеточника патологические изменения не выявлены (рис. 4).

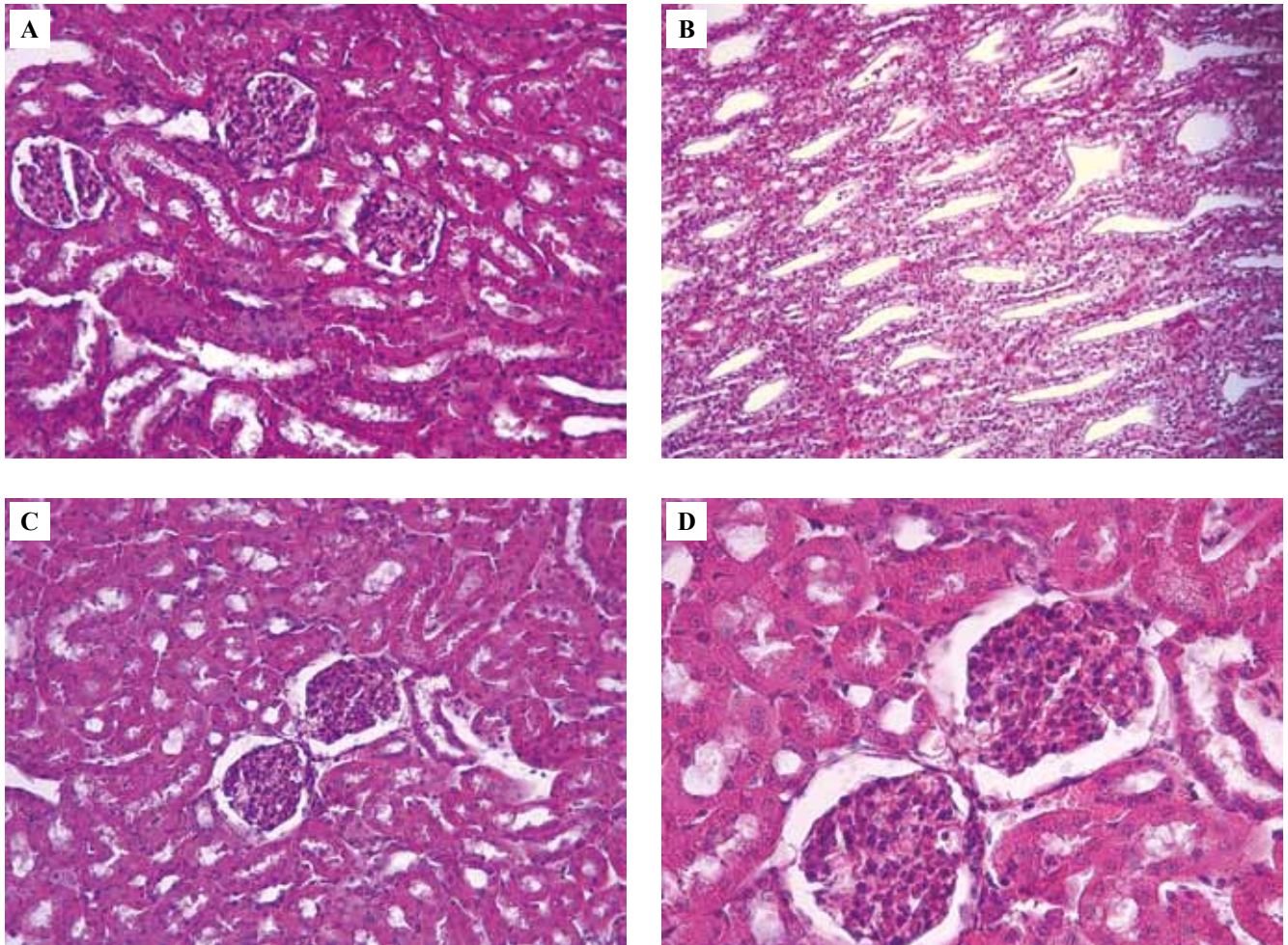


Рис. 4. Почки кролика: V группа (контрольная).

При обзорном исследовании хорошо просматриваются мочевые канальцы, представленные собирательными трубками и сосочковыми канальцами и расположенные в мозговом слое (A, B). Эпителий почечных канальцев высокий, ядра расположены базально, просвет их свободный. В корковом слое отмечается равномерное распределение гломерул почек, полость капсулы Шумлянско-Баумена свободна (C, D). Окраска гематоксилином и эозином. A, B – $\times 200$, C, D – $\times 400$

Fig. 4. Rabbit kidneys: Group V, intact animals.

The urinary tubules are clearly visible, represented by collecting tubes and papillary tubules located in the renal cortex (A, B). The epithelium of the renal tubules is high, the nuclei are located basally, their lumens are free. There is a uniform distribution of kidney glomeruli in the renal cortex, the cavity of the Bowman capsule is free. H&E stain. A, B – $\times 200$, C, D – $\times 400$

Обсуждение

В настоящее время доказаны два механизма в развитии обструктивного пиелонефрита – восходящая инфекция и гематогенный путь инфицирования. В то же время роль транслокации кишечной микрофлоры в развитии обструктивного пиелонефрита изучена недостаточно, доказательством этому служит небольшое число статей в мировой литературе по данной проблеме.

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ двух механизмов развития обструктивного пиелонефрита с учетом характера патоморфологических изменений почек и мочеточников. Выявленные гистологические изменения почек и мочеточников в группах эксперимента на модели восходящей инфекции оказались сходными с таковыми, описанными другими исследователями. Так, в работе Ю.А. Аносовой с соавторами охарактеризованы морфологические изменения в ткани почки при модели острого гнойного пиелонефрита на собаках на 3-и, 6-е, 9-е сутки. Модель проведена по другому методу: путем формирования уретерокутанеостомы. По катетеру в лоханку вводили 1 мл взвеси *E. coli*, 10^8 КОЭ/мл. На устье мочеточника накладывали П-образный шов. После удаления катетера П-образный шов затягивали, рану послойно ушивали. Авторы отметили на 3-и сутки выраженные морфологические изменения в ткани почки, а также проявления экссудативных изменений. Выявлены морфологические изменения в корковом слое, эпителий проксимальных канальцев в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. В просвете некоторых канальцев обнаружены белковые цилиндры, выраженное полнокровие сосудов, интерстиций с отеком. На 6-и сутки данного опыта морфологические изменения соответствовали фазе пролиферации воспалительного процесса. В корковом слое – гиалиново-капельная дистрофия проксимальных канальцев, полнокровие сосудов, утолщение базальных мембран дистальных канальцев, эпителий дистальных канальцев уплощен. В интерстиции выявлены очаговые инфильтраты из лимфоцитов и плазмочитов. Как и в нашем исследовании, выявлена связь выраженности степени морфологических изменений в почках с длительностью воспалительного процесса [19]. В исследовании Д.Г. Пасечника с коллегами изучалась причастность неклостридиальных анаэробных бактерий к этиологии острого обструктивного пиелонефрита. Животных (кролики) выводили из эксперимента на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки. Если сравнить результаты с нашими, сходным было то, что на 3-и сутки авторы отмечали в стенке лоханки и в еще большей степени в клетчатке почечного синуса очаги гнойного воспаления, септического флебита. Также выявлено, что в последующем гнойное воспаление прогрессировало, захватывая паранефрий и систему собирающих протоков, интерстиций мозгового вещества [20].

Наше исследование подтвердило роль восходящей инфекции в развитии обструктивного пиелонефрита, что не вызывает никаких сомнений. В то же время мы не нашли работ, показывающих влияние транслокации кишечной микрофлоры на патоморфологические изменения при остром пиелонефрите. Наряду с этим существуют исследования роли транслокации кишечной микрофлоры в развитии других заболеваний. Так, на модели обтурационной кишечной непроходимости изучался феномен транслокации GFP-продуцирующих штаммов *E. coli* из кишечника в другие органы. Наибольшая обсемененность наблюдалась в гомогенатах почек и легких, а наименьшая – в гомогенатах брыжейки и селезенки [9].

В результате проведенного нами исследования установлено, что кишечная транслокация играет важную роль в развитии обструктивного пиелонефрита, на 3-и сутки морфологическая картина изменения в тканях почки и мочеточника в группе восходящей инфекции была более выраженной, чем в группе энтероренальной транслокации, тогда как на 5-е сутки выраженные воспалительные изменения ткани почки и мочеточника присутствовали в обеих группах.

Заключение

Причастность транслокации кишечной микрофлоры к патогенезу острого обструктивного пиелонефрита и развитию воспалительных изменений в почках получила морфологическое обоснование. В отличие от восходящей инфекции мочевых путей при энтероренальной транслокации выраженность морфологических изменений наступает позднее.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – М.М. Тусупбекова, Е.М. Тургунов.
Сбор и обработка материала – Е.А. Шарапатов, А.В. Лавриненко.
Написание текста – Е.А. Шарапатов.
Редактирование – Е.А. Пронкин, М.М. Тусупбекова, Е.М. Тургунов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – М.М. Tusupbekova, Y.M. Turgunov.
Collected the data and performed the analysis – Y.A. Sharapatov, A.V. Lavrinenko.
Wrote the paper – Y.A. Sharapatov.
Edited the manuscript – E.A. Pronkin, M.M. Tusupbekova, Y.M. Turgunov.

Литература/References

1. Hudson C, Mortimore G. The diagnosis and management of a patient with acute pyelonephritis. Br J Nurs. 2020;29(3):144–50. DOI:10.12968/bjon.2020.29.3.144.
2. Yamamichi F, Shigemura K, Kitagawa K, Fujisawa M. Comparison between non-septic and septic cases in stone-related obstructive acute pyelonephritis and risk factors for septic

- shock: A multi-center retrospective study. *J Infect Chemother.* 2018;24(11):902–6. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.08.002.
3. Lee EH, Kim SH, Shin JH, Park SB, Chi BH, Hwang JH. Effects on renal outcome of concomitant acute pyelonephritis, acute kidney injury and obstruction duration in obstructive uropathy by urolithiasis: A retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(11):e030438. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030438.
 4. Bethel J. Acute pyelonephritis: Risk factors, diagnosis and treatment. *Nurs Stand.* 2012;27(5):51–6. DOI: 10.7748/ns2012.10.27.5.51.e9334.
 5. Hannan TJ, Mysorekar IU, Hung CS, Isaacson-Schmid ML, Hultgren SJ. Early severe inflammatory responses to uropathogenic *E. coli* predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. *PLoS Pathog.* 2010;6(8):e1001042. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001042.
 6. Sullivan MJ, Ulett GC. Evaluation of hematogenous spread and ascending infection in the pathogens is of acute pyelonephritis due to group B streptococcus in mice. *Microb Pathog.* 2020;138:103796. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103796.
 7. Owringi B, Masters N, Kuballa, O'Dea C, Vollmerhausen TL, Katouli M. Invasion and translocation of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from urosepsis and patients with community-acquired urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(5):833–9. DOI: 10.1007/s10096-017-3176-4.
 8. Krawczyk B, Śledzińska A, Szemiako K, Samet A, Nowicki B, Kur J. Characterisation of *Escherichia coli* isolates from the blood of haematological adult patients with bacteraemia: Translocation from gut to blood requires the cooperation of multiple virulence factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(6):1135–43. DOI:10.1007/s10096-015-2331-z.
 9. Amanova DY, Lavrinenko AV, Kalieva DK, Matyushko DN, Ivachyov PA, Turgunov YM. Comparative evaluation of translocation of GFP producing *Escherichia coli* strains in acute intestinal obstruction. *Bull Exp Biol Med.* 2019;167(5):660–2. DOI: 10.1007/s10517-019-04593-y.
 10. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. *Вестник РАМН.* 2015;70(6):640–50. DOI: 10.15690/vramn564.
Podoprigora GI, Kafarskaya LI, Baynov NA, Shkoporov AN. Bacterial translocation from intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(6):640–650. DOI: 10.15690/vramn564.
 11. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J Med Microbiol.* 2013;31(4):334–42. DOI: 10.4103/0255-0857.118870.
 12. Pasechnik DG, Kogan MI, Mitusova EV, Naboka YuL, Gazayev ZI, Ibishev KhS et al. Do non-clostridial anaerobic bacteria cause of acute pyelonephritis in ureter obstruction? *Medical News of North Caucasus.* 2016;11(2):207–10. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11038.
 13. Н.И. Аверьянова, В.В. Звездаков, Н.А. Зимущкина, П.В. Косарева, И.А. Логинова, Е.И. Самodelкин и др. Способ моделирования острого пиелонефрита. Патент Российской Федерации на изобретение № 2349965. Заявитель и патентообладатель ФГОУ ВПО «Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д.Н. Прянишникова» – № 2007127373/14. Заявлено 17.07.2007; опубликовано 20.03.2009. Бюллетень № 8.
NI Aver'janova, VV Zvezdakov, NA Zimushkina, PV Kosareva, IA Loginova et al. Method of modeling pyelonephritis. Patent No. 2349965 Russian Federation. Applicant and patent holder is FSBEI HE "Perm State Agricultural Academy named after Academician D.N. Pryanishnikov" – No. 2007127373/14. Application 17.07.2007; publ. 20.03.2009, Bul. No. 8.
 14. Sabetkish S, Sabetkish N, Talebi MA, Halimi S, Kajbafzadeh AM. The role of nonautologous and autologous adipose-derived mesenchymal stem cell in acute pyelonephritis. *Cell Tissue Bank.* 2018;19(3):301–9. DOI: 10.1007/s10561-017-9674-x.
 15. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington: National Academies Press, 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>. DOI: 10.17226/12910.
 16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg, 18.III.1986. European Treaty Series; No. 123. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>. (Accessed 08.02.2022).
 17. American Veterinary Medical Association. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition. Available from: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020-Euthanasia-Final-1-17-20.pdf>. (Accessed 08.02.2022).
 18. Тусупбекова М.М. Клиническая патоморфология: Учебное пособие. Алматы: Эверо, 2012. 184 с.
Tusupbekova MM. Clinical pathomorphology: Textbook. Almaty: Evero, 2012. 184 p. (In Russ.).
 19. Аносова Ю.А., Золотухин О.В., Кузьменко В.В. Морфологические изменения в ткани почки при остром гнойном пиелонефрите на животных. *Вестник новых медицинских технологий.* 2010;17(2):16–18.
Anosova JA, Zolotukhin OV, Kuzmenko VV. Morphological changes in kidney tissues with acute purulent pyelonephritis in experimental animals. *Journal of New Medical Technologies.* 2010;17(2):16–18 (In Russ.).
 20. Пасечник Д.Г., Набока Ю.Л., Митусова Е.В., Ибишев Х.С., Газаяев З.И. Сравнительный анализ течения экспериментального острого обструктивного пиелонефрита, вызванного различными неклостридиально-анаэробными бактериями. *Вестник урологии.* 2013;1:8–20. DOI: 10.21886/2308-6424-2013-0-1-8-20.
Pasechnik DG, Naboka YL, Mitusova EV, Ibishev HS, Gazeaev ZI. A comparative analysis of development of the experimental acute pyelonephritis caused by different nonclostridial anaerobes. *Bulletin of Urology.* 2013;1:8–20 (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2013-0-1-8-20.

Информация об авторах

Майда Масхаповна Тусупбекова – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии Медицинского университета Караганды.

Ержан Акдилдаулы Шарапатов – врач-уролог, докторант третьего года обучения по специальности «медицина» кафедры хирургических болезней Медицинского университета Караганды.

Евгений Артурович Пронкин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации.

Алена Владимировна Лавриненко – магистр медицины, научный сотрудник Научно-исследовательского центра Медицинского университета Караганды.

Ермек Мейрамович Тургунов – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней Медицинского университета Караганды.

Author information

Maida M. Tusupbekova – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Pathology Department, Karaganda Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>

Yerzhan A. Sharapatov –Urologist, 3rd year Doctoral Student of the Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8124-8582>

Evgeny A. Pronkin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Urology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0001-9011-2150>

Alyona V. Lavrinenko – Master of Medicine, Researcher, Research Center of the Karaganda Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-9436-8778>

Yermek M. Turgunov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Surgery Department, Karaganda Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-6486-3847>