

Статья поступила в редакцию 10.02.2023 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2023-2-55-64

EDN: AJFLDR

Информация для цитирования:

Сахаров С.П., Молокова О.А., Фролова О.И., Молокова А.С. МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ // Медицина в Кузбассе. 2023. №2. С. 55-64.

Сахаров С.П., Молокова О.А., Фролова О.И., Молокова А.С.

Тюменский государственный медицинский университет,

г. Тюмень, Россия



МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Генерализованные инфекции характеризуются тяжелым течением с полиорганной недостаточностью. Использование разных моделей инфекции, отсутствие единой системы оценки повреждений органов затрудняет интерпретацию и экстраполяцию результатов.

Цель исследования – разработать критерии для оценки дисфункции почек и печени при ассоциированной инфекции, моделированной культивируемыми (КБ) и некультивируемыми формами (НКБ) *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Материал и методы исследования. В эксперименте 58 кроликов, разделенных на III группы. Животных заражали КБ и НКБ формами бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, выделенными из раневого содержимого пациентов с термической травмой. Изучали функциональное, патоморфологическое состояние почек и печени, проводили морфометрию и статистический анализ.

Результаты. У здоровых животных выявлена статистически значимая сильная прямая линейная корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими параметрами, характеризующими работу почек и печени. В условиях синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) отмечено усиление выраженности прямой линейной корреляционной связи до сильной и весьма сильной у животных IA, IIA и IIB подгрупп. В подгруппе IB корреляционная связь отсутствует.

Устойчивая статистически значимая линейная корреляционная связь между функциональными и морфометрическими показателями, отражающими состояние почек и печени, свидетельствует о развитии гепато-ренального синдрома как проявления синдрома взаимного отягощения, характерного для генерализованной инфекции.

Заключение. Выявлены критические периоды нарушения корреляционных взаимоотношений, отражающие нарушение сопряженности функционирования внутренних органов. При заражении КБ способность организма к компенсации структурно-функциональных нарушений сохраняется до 8-х суток заболевания. На 11-12-е сутки развивается дисфункция печени и почек, поддерживаемая и усугубляющаяся за счет синдрома взаимного отягощения. При заражении НКБ заболевание приобретает молниеносное течение. Корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими параметрами сохраняется до 2-5-х суток. Смерть животных на 8-е сутки эксперимента обусловлена нарушением сопряженного функционирования печени и почек, отражая раннее развитие полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: генерализованная инфекция; органная дисфункция; эксперимент

Sakharov S.P., Molokova O.A., Frolova O.I., Molokova A.S.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

MORPHO-FUNCTIONAL RELATIONSHIPS IN EXPERIMENTAL ASSOCIATED INFECTION

Relevance. Generalized infections are characterized by a severe course with multiple organ failure. The use of different infection models, the lack of a unified system for assessing organ damage makes it difficult to interpret and extrapolate the results.

The purpose of the study – to develop criteria for assessing kidney and liver dysfunction in associated infection modeled by cultivated (CB) and uncultivated bacteria (NCB) of *P. aeruginosa* and *S. aureus*.

Methods. There were 58 rabbits used in the experiment, divided into III groups. The animals were infected with CB and NCB forms of *P. aeruginosa* and *S. aureus* bacteria isolated from the wound contents of patients with thermal trauma. The functional, pathomorphological state of the kidneys and liver was studied, morphometry and statistical analysis were performed.

Results. In healthy animals, a statistically significant weak direct linear correlation between biochemical and morphometric parameters characterizing the functioning of the kidneys and liver was revealed. Under the conditions of the SIRS, an increase in the severity of the direct linear correlation to strong and very strong in animals of the IA, IIA and IIB subgroups was noted. There is no correlation in the IB subgroup. A stable statistically significant linear correlation between functional and morphometric indicators reflecting the state of the kidneys and liver indicates the development of hepatorenal syndrome as a manifestation of the mutual burden syndrome characteristic of generalized infection.

Conclusions. Critical periods of violation of correlational relationships are revealed, reflecting the violation of the conjugacy of the functioning of internal organs. When infected with CB, the body's ability to compensate for structural and functional disorders persists for up to 8 days of the disease. On the 11-12th day, liver and kidney dysfunction develops, maintained and aggravated by the syndrome of mutual aggravation. When infected with NCB, the disease acquires a lightning-fast course. The correlation between biochemical

and morphometric parameters is maintained up to 2-5 days. The death of animals on the 8th day of the experiment was caused by a violation of the conjugate functioning of the liver and kidneys, reflecting the early development of multiple organ failure.

Key words: generalized infection; organ dysfunction; experiment

Генерализованные инфекции, развивающиеся по типу синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) или сепсиса, отличаются тяжелым течением с развитием полиорганной недостаточности, являющейся причиной смерти [1, 2] при ведущей роли поражения печени и почек [3-5]. Использование экспериментальных моделей для изучения механизмов повреждения внутренних органов является общепризнанным [6]. Методические подходы к изучению дисфункции жизненно важных органов не систематизированы и используют разные модели, количественные показатели, в первую очередь, функциональные [7], что затрудняет интерпретацию и экстраполяцию результатов у человека.

Экспериментальное моделирование дает уникальную возможность оценить коррелятивные взаимоотношения клинических, морфологических и морфометрических параметров для выявления объективных и легко измеряемых критериев органной дисфункции, выступающих в качестве предикторов полиорганной недостаточности. Наиболее адекватным является моделирование инфекционного процесса на животных с использованием живых культур, выделенных из разных очагов инфекции у человека [8].

Цель исследования — разработать критерии для оценки биохимических и морфологических параметров, характеризующих дисфункцию почек и печени, при экспериментальной генерализованной ассоциированной инфекции, моделированной культивируемыми и некультивируемыми формами *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное рандомизированное контролируемое исследование выполнено с соблюдением законодательства РФ («Правила гуманного обращения с лабораторными животными», «Деонтология медикобиологического эксперимента») и этических принципов, установленных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ (Протокол № 83, от 02.03.2019 г.).

Дизайн исследования включал моделирование экспериментального заражения кроликов породы «Шиншилла», анализ биохимических показателей функции почек и печени, изучение патоморфологических изменений этих органов, морфометрическое исследование тканевых и клеточных структур для оценки выраженности деструктивных, воспалительных и регенераторных процессов, статистический анализ цифровых данных с обоснованием гипотезы о синхронном изменении уровня биохимических и

морфометрических показателей в зависимости от тяжести поражения внутренних органов при генерализованной ассоциированной инфекции.

Эксперимент воспроизведен на 58 кроликах, представленных III группами: I группа — 26 животных, зараженных культивируемыми формами бактерий (КБ); II группа — 26 животных, зараженных некультивируемыми формами бактерий (НКБ). III группа состояла из 6 здоровых животных.

Заражение производили взвесью КБ и НКБ *P. aeruginosa* и *S. aureus*, выделенной из раневого содержимого пациентов, лечившихся в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «Областной клинической больницы № 1» г. Тюмени, в разведении взвеси бактерий в концентрации 10^5 - 10^6 микробных клеток в 1 мл на физиологическом растворе хлорида натрия. Для гистологических исследований взяты кусочки печени, почек. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Функциональное состояние почек оценено на основании биохимических показателей — уровня креатинина и мочевины, повреждение печени — на основании печеночных маркеров — ЩФ (щелочная фосфатаза), АЛТ (аланинаминотрансфераза). Для комплексной оценки степени выраженности дистрофических, некротических и воспалительных изменений выполнено морфометрическое исследование — в почках измерен диаметр клубочков (ДК), дистальных (ДД) и проксимальных (ДП) канальцев в мкм. В печени произведен подсчет числа погибших гепатоцитов (ЧПГ), двуядерных гепатоцитов (ДЯ) и гипертрофированных гепатоцитов (ГГ) в промиллях.

Исследования выполнены на оцифрованных на гистосканере «MIRAX MIDI» изображениях стеклопрепаратов с использованием приложения Case-Viewer 2.4.0.19028 для Windows. Статистическая обработка выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24. Сравнение двух независимых выборок выполнено с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (U). Связи между количественными признаками в исследуемых подгруппах животных выявлены методом линейных корреляций по Пирсону (r). Показатели считались значимыми при уровне значимости ($p \leq 0,05$). Количественная оценка связи между признаками учитывала следующие степени: 0,1-0,3 — слабая связь; 0,3-0,5 — умеренная; 0,5-0,7 — заметная; 0,7-0,9 — высокая; 0,9-0,99 — очень высокая.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При статистической обработке цифровых данных у животных контрольной группы (здоровые) выявлено наличие статистически значимых корреляционных связей между параметрами, характеризующими функциональное и морфологическое со-

стояние изучаемых органов, а также их взаимосвязь между собой. Между функциональными (креатинин и мочевины) и морфометрическими показателями почек (ДК, ДД и ДП канальцев) выявлена прямая статистически значимая корреляционная связь, от заметной до весьма высокой (табл. 1).

Между функциональными показателями печени (ЩФ и АЛТ) и морфометрическими показателями (ЧПГ, ДЯ и ГГ) выявлена прямая линейная статистически значимая корреляционная связь, от высокой до очень высокой степени (табл. 2).

При анализе корреляционной связи структурно-функциональных параметров, характеризующих состояние почек и печени у интактных животных, выявлено наличие корреляционных взаимоотношений (табл. 3).

Между уровнем ЧПГ и функционально-морфометрическими параметрами почек (ДК, ДД, креатинин, мочевины) выявлена высокая, прямая, линейная, статистически значимая корреляционная связь ($p \leq 0,05$). ДЯ гепатоциты имеют очень высокую прямую коррелятивную, достоверную связь ($p \leq 0,05$) с ДК, креатинином и мочевиной. Гипертрофированные гепатоциты высоко и очень высоко коррелируют с ДК, ДД, креатинином и мочевиной. Печеночные ферменты (ЩФ и АЛТ) связаны между собой высокой и весьма высокой прямой корреляционной связью ($p \leq 0,05$).

Полученные данные подтвердили закономерность взаимосвязи функциональных и морфометрических параметров внутренних органов, отражая закон единства структуры и функции. Наличие корреляционных связей между структурно-функциональными показателями почек и печени свидетельствует о сопряженном функционировании изучаемых внутренних органов, способствующем поддержанию гомеостаза в организме экспериментальных животных за счет выраженности регенераторных и компенсаторных процессов в них в условиях нормы.

У животных всех экспериментальных групп, зараженных КБ и НКБ формами бактерий *P. aegyptiosus* и *S. aureus*, развился генерализованный инфекционный процесс. Для него характерны два пика летальности. У животных, зараженных КБ, первый пик летальности развился на 8-9-е сутки, второй – на 11-12-е сутки. Животные, зараженные НКБ, массово умирали на 2-5-е и на 8-е сутки. Во всех экспериментальных подгруппах выявлялось поражение почек и печени. Маркером функционального состояния почек является уровень креатинина (рис. 1). Он повышен у животных IB, IIB подгрупп, что свидетельствует о снижении их выделительной функции. Наибольшего уровня этот показатель достигает у животных IIB подгруппы, зараженных НКБ, в 2,8 раза превышая норму. Концентрация мочевины снижена в обеих экспериментальных группах. В группах IA и IIB она в 3,4-3,3 раза ниже нормы, что свидетельствует о поражении печени и неспособности поврежденных гепатоцитов синтезировать мочевины.

Выявлено, что для оценки степени повреждения почек, значимым морфометрическим параметром яв-

Таблица 1
Корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими параметрами почек у здоровых животных (по Пирсону)

Table 1
Correlation between biochemical and morphometric parameters of kidneys in healthy animals (according to Pearson)

Сравниваемые параметры	
Мочевина	
Креатинин	0,607**
Диаметр клубочков	
Диаметр дистальных канальцев	,918**
Диаметр проксимальных канальцев	0,723
Креатинин	0,932**
Мочевина	0,872*
Диаметр дистальных и проксимальных канальцев	
Креатинин	0,882*
	0,785
Мочевина	0,847*
	0,918**

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05;

** – корреляция значима на уровне 0,01.

Note: * – correlation is significant at the level of 0.05;

** – correlation is significant at the level of 0.01.

Таблица 2
Корреляционная связь между морфометрическими и биохимическими параметрами печени у экспериментальных животных (по Пирсону)

Table 2
Correlation between morphometric and biochemical parameters of the liver in experimental animals (according to Pearson)

Сравниваемые параметры	
Щелочная фосфатаза	
АЛТ	0,984**
Число погибших гепатоцитов	
Двухядерные гепатоциты	0,786
Гипертрофированные гепатоциты	0,800
ЩФ	0,831*
АЛТ	0,838*
Двухядерные гепатоциты	
Гипертрофированные гепатоциты	0,963**
ЩФ	0,977**
АЛТ	0,952**

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05;

** – корреляция значима на уровне 0,01.

Note: * – correlation is significant at the level of 0.05;

** – correlation is significant at the level of 0.01.

ляется ДК, увеличивающийся во всех группах, особенно в подгруппах ПА и ПВ (рис. 2).

Достоверным морфометрическим показателем повышенной нагрузки на эпителий, приводящей к развитию почечной недостаточности, является увеличение диаметров дистальных и проксимальных канальцев.

При микроскопическом исследовании в почках у животных I группы, зараженных КБ, на 8-9-е сутки (IA) отмечается острое полнокровие и неравномерное кровенаполнение клубочков, расширение полости капсулы клубочка; расширение просвета венул и застой в них крови; отек и полнокровие интерстиция почки; белковая дистрофия эпителия дистальных и проксимальных извитых канальцев с гибелью отдельных эпителиоцитов. Воспалительные изменения практически отсутствуют. У животных IB подгруппы на 11-12-е сутки поражение почек прогрессирует за счет развития интерстициального нефрита. Повреждение эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев выражено, просвет сужен, в просвете белковые массы, гиалиновые цилиндры. У животных II группы, зараженных НКБ, на 2-5-е сутки (IIA) в почках выявлялись морфологические изменения, расценивающиеся как некротический нефроз, характеризующиеся развитием тяжелой белковой дистрофии эпителия дистальных и проксимальных извитых канальцев с некрозом отдельных эпителиоцитов, наличием белковых масс в просвете. У животных IIB подгруппы на 8-е сутки выявлялся умеренно выраженный интерстициальный нефрит с лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

В условиях развивающегося инфекционного процесса статистический анализ выявил усиление выраженности корреляционной связи при изучении взаимосвязи биохимических и морфометрических параметров, как между собой, так и друг с другом. При изучении почек у животных IA, IIA подгрупп выявлена линейная весьма высокая и высокая во IIB подгруппе прямая корреляционная связь между мочевиной и креатинином (табл. 4). В IA, IIA, IIB подгруппах морфометрические параметры – ДК, ДД и ДП канальцев почек демонстрируют весьма высокую корреляционную связь между собой. У животных IA, IIA, IIB подгрупп ДК имеет весьма высокую корреляционную связь с мочевиной и креатинином; ДД и ДП канальцев весьма высоко коррелируют с креатинином и мочевиной. У животных IIB подгруппы корреляционная связь отсутствует.

При биохимическом исследовании показателей, характеризующих функциональное состояние печени у погибших кроликов I и II экспериментальных групп отмечены однотипные изменения (рис. 3). Наиболее показателен уровень концентрации ЩФ и АЛТ, характеризующих степень повреждения печеночной паренхимы. У животных определяется достоверное повышение концентрации ЩФ более чем в 10 раз, особенно в IA и IIB подгруппах. Концентрация АЛТ повышена у животных IA, IB и IIA подгрупп ($p \leq 0,01$). Во IIB подгруппе на фоне самого значительного повышения ЩФ уровень АЛТ снижен. У животных всех экспериментальных групп выявлено достоверное повышение концентрации амилазы, более выраженное у животных IIB подгруппы.

Выявлено, что наиболее информативным морфометрическим показателем, характеризующим по-

Таблица 3
Корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими параметрами у здоровых животных (по Пирсону)

Table 3
Correlation between biochemical and morphometric parameters in healthy animals (according to Pearson)

Сравниваемые параметры	
Число погибших гепатоцитов	
Двуядерные гепатоциты	0,786
Гипертрофированные гепатоциты	0,800
Щелочная фосфатаза	0,831*
Аланинтрансфераза	0,838*
Диаметр клубочков	0,837*
Диаметр дистальных канальцев	0,974**
Диаметр проксимальных канальцев	0,663
Креатинин	0,873*
Мочевина	0,849*
Двуядерные гепатоциты	
Гипертрофированные гепатоциты	0,963**
Щелочная фосфатаза	0,977**
Аланинтрансфераза	0,952**
Диаметр клубочков	0,915*
Диаметр дистальных канальцев	0,804
Диаметр проксимальных канальцев	0,774
Креатинин	0,981**
Мочевина	0,946**
Гипертрофированные гепатоциты	
Диаметр клубочков	0,923**
Диаметр дистальных канальцев	0,839*
Диаметр проксимальных канальцев	0,597
Креатинин	0,950**
Мочевина	0,856*
Щелочная фосфатаза	
Диаметр проксимальных канальцев	0,709
Диаметр клубочков	0,922**
Диаметр дистальных канальцев	0,852*
АЛТ	
Диаметр проксимальных канальцев	0,709
Диаметр клубочков	0,866*
Диаметр дистальных канальцев	0,852*

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05;

** – корреляция значима на уровне 0,01.

Note: * – correlation is significant at the level of 0.05;

** – correlation is significant at the level of 0.01.

вреждение печеночной паренхимы, является ЧПГ. Наибольшего значения этот показатель достигает у животных IB и IIA подгрупп. Уровень ДЯ и ГГ отражает развитие регенераторных процессов. Увеличение числа ДЯ отмечено у животных II экспериментальной группы, особенно в подгруппе IIB (рис. 4).

При микроскопическом исследовании в печени животных IA подгруппы выявлялись сосудистые нарушения, проявляющиеся острым венозным полнокровием, выраженной белковой дистрофией гепатоцитов. У животных IIB подгруппы деструктивные процессы в паренхиме усиливались за счет лимфогистиоцитарной инфильтрации междольковой сое-

Показатели функционального состояния почек у животных экспериментальных групп (мкмоль/л)
Figure 1
Indicators of the functional state of the kidneys in animals of the experimental groups ($\mu\text{mol/l}$)



динительной ткани, формирования ступенчатых некрозов и развития интерстициального гепатита. При исследовании печени у животных IIA подгруппы в ранние сроки выявлялся выраженный венозный застой, тяжелая белковая дистрофия и колликвационный некроз гепатоцитов, воспалительные изменения не выявлялись. У животных IIB подгруппы дисциркуляторно-дистрофические изменения усугублялись. Венозный застой выявлялся не только в венах и венулах, но и в центральном отделе печеночных долек. Выраженность белковой дистрофии в гепатоцитах усиливалась, определялись гепатоциты в состоянии коагуляционного некроза. Изменения соответствовали умеренно выраженному гепатиту.

При статистическом исследовании соотношения ЩФ и АЛТ выявлена прямая линейная весьма высокая корреляционная связь у животных IA и IIA подгрупп (табл. 5). У животных IB и IIB корреляционная связь недостоверна. В IA, IIA и IIB подгруппах выявлено синхронное увеличение ЧПГ по отношению к ДЯ и ГГ по сравнению со здоровыми животными, что подтверждается наличием статистически значимой прямой весьма высокой линейной корреляционной связи. У животных IB подгруппы корреляция между этими показателями отсутствует. У животных IA, IIA подгрупп имеет статистически значимая весьма высокая прямая линейная корреляционная связь между уровнями ЧПГ, ЩФ и АЛТ. Эта же закономерность взаимообусловленности функциональных и морфометрических показателей выявлена и в отношении ДЯ и ГГ. У животных IB подгруппы корреляционная связь отсутствует. У животных IIB подгруппы прямая высокая линейная корреляционная связь сохраняется со всеми параметрами, за исключением ЩФ.

У животных IA и IIA подгрупп выявлена статистически значимая весьма высокая прямая линейная статистически значимая корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими показателями, характеризующими состояние почек и печени (табл. 6). ЧПГ и ДЯ коррелируют со всеми параметрами, характеризующими состояние почек —

Таблица 4
Корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими параметрами почек у экспериментальных животных (по Пирсону)
Table 4
Correlation between biochemical and morphometric parameters of the kidneys in experimental animals (according to Pearson)

Сравниваемые параметры	Экспериментальные группы / сроки гибели животных			
	IA	IB	IIA	IIB
	8–9 сут	11–12 сут	2–5 сут	8 сут
Мочевина				
Креатинин	0,919**	0,615	0,961**	0,846*
Диаметр клубочков				
Диаметр дистальных канальцев	0,985*	0,000	0,978*	0,896*
Диаметр проксимальных канальцев	0,965*	0,333	0,966*	0,913*
Креатинин	0,978**	0,000	0,910**	0,854
Мочевина	0,934**	0,000	0,921**	0,917*
Диаметр дистальных и проксимальных канальцев				
Креатинин	0,934**	1,000	0,960**	0,942**
	0,925**	0,333	0,953**	0,926**
Мочевина	0,979**	1,000	0,949**	0,835*
	0,979**	0,333	0,942**	0,949**

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05; ** – корреляция значима на уровне 0,01.

Note: * – correlation is significant at the level of 0.05; ** – correlation is significant at the level of 0.01.

ДК, ДД, ДП, креатинином и мочевиной. ГГ коррелируют с ДД, ДП, креатинином и мочевиной. В IB подгруппе корреляционная связь показателей отсутствует, сохраняясь между отдельными показателями. В подгруппе IIB сохраняется корреляционная связь ДЯ и ГГ с морфометрическими показателями и уровнем креатинина, характеризующими состоя-

Рисунок 2

Морфометрические показатели основных структур почек экспериментальных животных I и II группы (в мкм)

Figure 2

Morphometric indicators of the main structures of the kidneys of experimental animals of groups I and II (in microns)

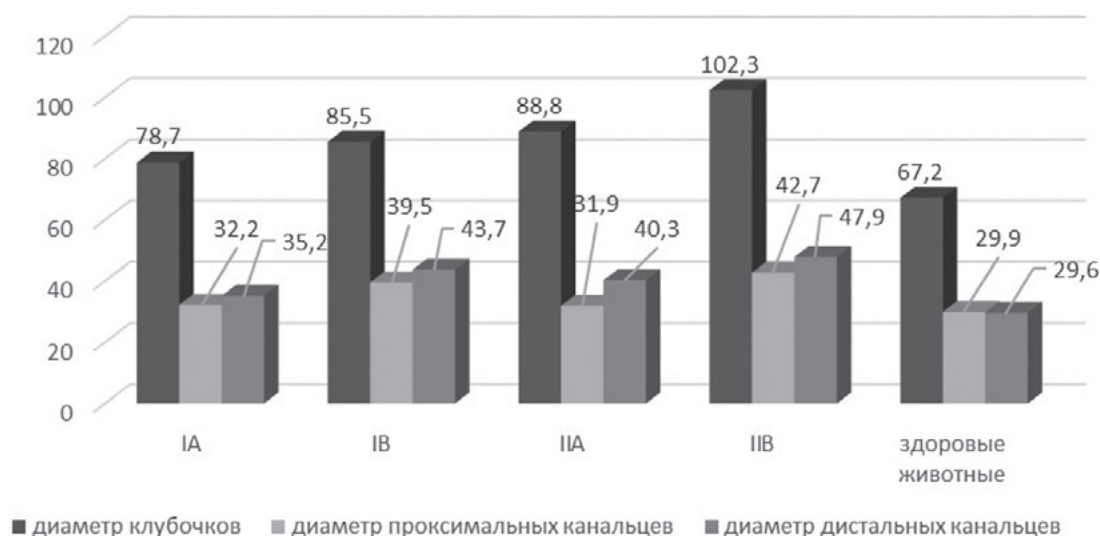


Таблица 5

Корреляционная связь между морфометрическими и биохимическими параметрами печени у экспериментальных животных (по Пирсону)

Table 5

Correlation between morphometric and biochemical parameters of the liver in experimental animals (according to Pearson)

Сравниваемые параметры	Экспериментальные группы /сроки гибели животных			
	IA 8-9 сут	IB 11-12 сут	IIA 2-5 сут	IIB 8 сут
Щелочная фосфатаза				
АЛТ	0,974**	0,667	0,974**	0,739
Число погибших гепатоцитов				
Двуядерные гепатоциты	0,950**	0,537	0,975**	0,930**
Гипертрофированные гепатоциты	0,982**	0,712	0,984**	0,962**
ЩФ	0,960**	0,868	0,904**	0,700
АЛТ	0,956**	0,810	0,878**	0,923*
Двуядерные гепатоциты				
Гипертрофированные гепатоциты	0,965**	0,981	0,971**	0,958**
ЩФ	0,996**	0,564	0,903**	0,767
АЛТ	0,979**	0,895	0,875**	0,938**

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05; ** – корреляция значима на уровне 0,01.

Note: * – correlation is significant at the level of 0.05; ** – correlation is significant at the level of 0.01.

ние почек. Уровень ЩФ и АЛТ коррелирует с ДП, ДК и ДД почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

При внутримышечном введении *P. aeruginosa* и *S. aureus* в культивируемой и некультивируемой формах развился инфекционный процесс по типу ССВО, как системная реакция организма на воздействие сильного инфекционного раздражителя [2]. Для него характерно отсутствие первичного инфек-

ционного очага и отдаленных пиемических очагов. При отсутствии лечения у экспериментальных животных развилась недостаточность двух органов – почек и печени. Проведенное исследование доказало высокую информативность комплексного функционально-морфологического исследования состояния жизненно важных органов с использованием методов математического анализа. Выявлено, что механизмы поражения внутренних органов при экспериментальной генерализованной инфекции зависят от формы существования бактерий в организме

Рисунок 3
Показатели функционального состояния печени у животных экспериментальных групп (Ед/л)
Figure 3
Indicators of the functional state of the liver in animals of the experimental groups (U/l)

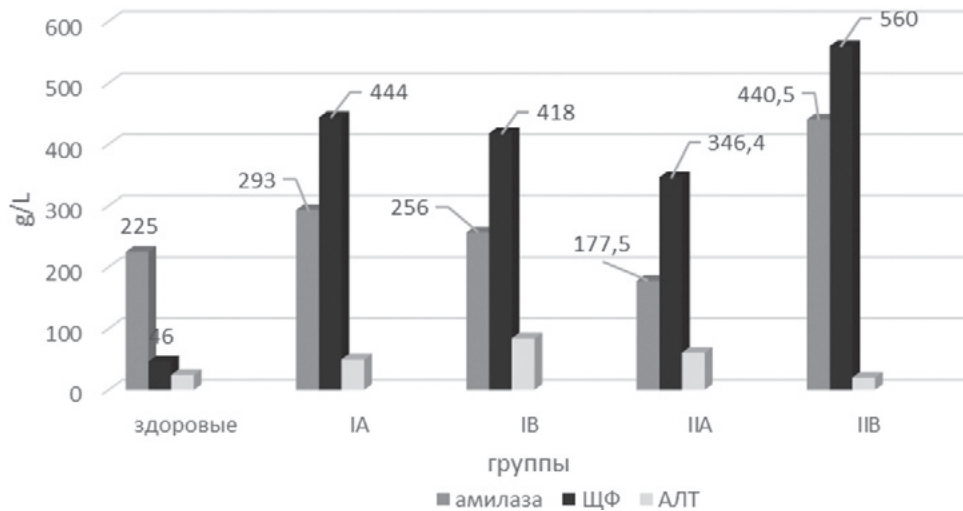


Таблица 6
Корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими параметрами печени и почек у экспериментальных животных (по Пирсону)
Table 6
Correlation between biochemical and morphometric parameters of the liver and kidneys in experimental animals (according to Pearson)

Сравниваемые параметры	Экспериментальные группы /сроки гибели животных			
	IA (8-9 сутки)	IB (11-12 сутки)	IIA (2-5 сутки)	IIB (8 сутки)
Число погибших гепатоцитов				
Диаметр клубочков	0,977**	0,327	0,977**	0,771
Диаметр дистальных канальцев	0,963**	0,651	0,982**	0,770
Диаметр проксимальных канальцев	0,971**	0,886	0,935**	0,745
Креатинин	0,974**	0,575	0,890**	0,785*
Мочевина	0,947**	0,628	0,936**	0,645
ЩФ	0,974**	0,868	0,904**	0,700
АЛТ	0,974**	0,810	0,878**	0,923*
Двуядерные гепатоциты				
Диаметр клубочков	0,960**	0,829	0,968**	0,858*
Диаметр дистальных канальцев	0,962**	0,990*	0,964**	0,863*
Диаметр проксимальных канальцев	0,942**	0,786	0,941**	0,789
Креатинин	0,954**	0,993**	0,920**	0,894*
Мочевина	0,947**	0,677	0,947**	0,696
Гипертрофированные гепатоциты				
Креатинин	0,970**	0,937	0,917**	0,872**
Мочевина	0,957**	0,451	0,953**	0,786
Диаметр дистальных канальцев	0,950**	0,919	0,981**	0,895*
Диаметр проксимальных канальцев	0,939**	0,954*	0,930**	0,871*
Щелочная фосфатаза				
Диаметр проксимальных канальцев	0,930**	0,675	0,922**	0,955**
Диаметр клубочков	0,946**	0,112	0,915**	0,901*
Диаметр дистальных канальцев	0,930**	0,657	0,885**	0,863*
АЛТ				
Диаметр проксимальных канальцев	0,955**	0,979*	0,954**	0,835
Диаметр клубочков	0,980**	0,804	0,919**	0,901*
Диаметр дистальных канальцев	0,980**	0,939	0,860**	0,899*

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05; ** – корреляция значима на уровне 0,01.

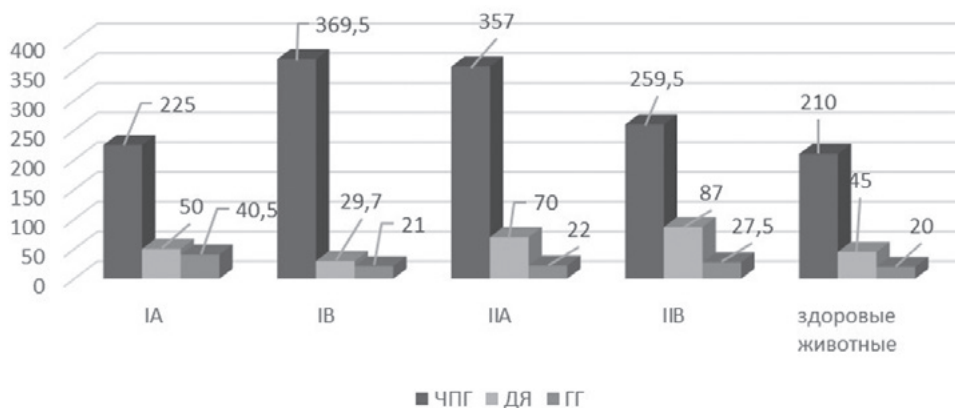
Note: * – correlation is significant at the level of 0.05; ** – correlation is significant at the level of 0.01.

Рисунок 4

Морфометрические показатели печени животных I и II экспериментальной группы

Figure 4

Morphometric parameters of the liver of animals of I and II experimental groups



животных. При заражении животных КБ или НКБ формами *P. aeruginosa* и *S. aureus* биохимические и морфометрические параметры изменяются однотипно, свидетельствуя об общности и универсальности механизмов повреждения внутренних органов. Характерно более тяжелое течение инфекционного процесса при заражении НКБ, что проявляется наличием двух пиков летальности в ранние сроки после заражения.

Наличие выраженной корреляционной связи между биохимическими и морфометрическими параметрами, усиливающейся в условиях ассоциированной инфекции, с позиций доказательной медицины свидетельствует о сохранении структурно-функциональных взаимоотношений в органах при прогрессировании патологического процесса, проявляющихся коррелированием повышения уровня биохимических показателей со степенью тяжести патоморфологических изменений.

Наличие статистически значимой весьма высокой прямой линейной корреляционной связи между креатинином, ДК, ДД и ДП канальцев почек у животных IA, IIA и IIB подгрупп отражает повреждение как клубочкового, так и канальцевого аппарата почек, в основе которого лежат общие закономерности. Патолофизиологическим механизмом нарушения функции почек является повреждение эпителиоцитов дистальных и проксимальных канальцев с развитием выраженной белковой дистрофии и некроза, обусловленное первичным повреждением за счет нарушения микроциркуляции и повреждающего действия токсинов, и вторичным — под действием медиаторов воспаления и ЦИК [9, 10]. Наличие прямой весьма высокой корреляционной связи между ДК, ДД, ДП канальцев почек свидетельствует о значимости дисциркуляторных нарушений в развитии деструктивных процессов в эпителиальной выстилке канальцев с нарушением выделительной функции. У животных IB подгруппы, зараженных КБ, отсутствие корреляционной связи между изучаемыми параметрами свидетельствует о разобщении

структурно-функциональных взаимоотношений при прогрессировании инфекционного процесса, отражая развитие дисфункции или недостаточности функционирования почек. Причиной истощения функциональных возможностей органа является развитие интерстициального нефрита как проявления ССВО, приводящего к острому повреждению почек (ОПП). В патофизиологическом аспекте ОПП обусловлено нарушением процессов клубочковой фильтрации и экскреции, приводящих к дисфункции органа с последующими нарушениями системного гомеостаза [11, 12]. Снижение выделительной функции почек способствует накоплению токсинов, ЦИК, медиаторов воспаления в крови и вторичному повреждению паренхимы не только почек, но и печени, о чем свидетельствует снижение уровня выработки гепатоцитами мочевины.

При изучении биохимических и морфометрических показателей, характеризующих состояние печени, также выявлено статистически значимое устойчивое изменение выраженности прямой линейной корреляционной связи на высокую и весьма высокую у животных IA, IIA подгрупп. Наличие прямой корреляционной связи между уровнем ЩФ и АЛТ свидетельствует о развитии тяжелой печеночно-клеточной недостаточности с нарушением ферментных систем гепатоцитов. Сильная корреляционная прямая связь между ЩФ, АЛТ, ЧПГ в контексте биологического закона о единстве структуры и функции является предиктором, отражающим степень повреждения паренхимы печени, имеющей решающее значение для прогноза развития осложненных заболеваний. Наличие прямой корреляционной связи между ЧПГ, ДЯ, ГГ и уровнем ЩФ, АЛТ определяется у животных IA и IIA подгрупп, свидетельствуя о сохранности компенсаторно-приспособительных механизмов для борьбы с инфекцией. В подгруппе IB они отсутствуют, в подгруппе IIB частично нарушены, что говорит о нарастающей органной дисфункции печени. В основе патофизиологического механизма повреждения паренхимы пече-

ни лежат прогрессирующие сосудистые расстройства, снижение клиренса ЦИК, синергетическое действие микроорганизмов, эндотоксинов, медиаторов воспаления и других биологически активных веществ в крови и тканях на фоне развития ССВО [9, 13], характеризующиеся выраженными нарушениями структуры и функции печени с нарушением, в первую очередь, выделительной функции; дисбалансом между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и функциональной активностью антиоксидантных систем [1, 14] с формированием полиорганной недостаточности [15].

Наличие устойчивой статистически значимой прямой линейной корреляционной связи между ЧПГ, ДЯ, ГГ, ЩФ, АЛТ с одной стороны и морфо-функциональными показателями, характеризующими состояние почек с другой стороны (ДК, ДД, ДП, креатинин, мочевины), отражает прогрессирующее поражение печени и почек, свидетельствуя о развитии гепато-ренального синдрома, как проявления синдрома взаимного отягощения, характерного для генерализованной инфекции, развивающейся как ССВО.

ВЫВОДЫ

Комплексное морфо-функциональное исследование с элементами математического анализа позволяет объективно оценить степень повреждения внутренних органов и развитие их дисфункции при генерализованном инфекционном процессе. Использование математического анализа выявило критические периоды, для которых характерно нарушение корреляционных взаимоотношений, проявляющееся

потерей организмом способности компенсировать нарушенные функции, приводя к дисфункции печени и почек. При заражении КБ прямая корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими показателями, определяющими состояние печени и почек, выявляется до 8-х суток заболевания, когда еще сохраняется способность организма к компенсации нарастающих структурно-функциональных нарушений. На 11-12-е сутки без лечения у экспериментальных животных происходит разобщение структурно-функциональных взаимоотношений, что отражает развитие декомпенсации жизненно важных органов, реализующейся в полиорганную недостаточность, поддерживающуюся и усугубляющуюся за счет синдрома взаимного отягощения.

При заражении НКБ заболевание приобретает молниеносное течение. Прямая корреляционная связь между биохимическими и морфометрическими параметрами в полном объеме сохраняется только до 2-5-х суток. Без лечения у этих животных на 8-е сутки, в условиях стремительно развивающегося ССВО, нарушается сопряженность функционально-структурных изменений и органных взаимосвязей, обуславливая раннее развитие декомпенсации жизненно важных органов, реализующейся в полиорганную недостаточность, являющуюся причиной смерти.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Sviridova SP, Patyutko Yul, Sotnikov AV. Sepsis and liver dysfunction - the current state of the problem (Literature review). *Annals of Critical Care*. 2016; 1: 3-11. Russian (Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Сотников А.В. Сепсис и дисфункция печени – современное состояние проблемы (Обзор литературы) //Вестник интенсивной терапии. 2016. № 1. С. 3-11.)
2. Skvortsov VV, Gorbach AN. Sepsis-induced liver dysfunction: modern diagnostics and treatment strategy. *Effective pharmacotherapy*. 2020; 16(15): 80-84. Russian (Скворцов В.В., Горбач А.Н. Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения //Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 15. С. 80-84.)
3. Dgebuadze MA, Ratiani LR. Pathological changes in the liver in the dynamics of experimental staphylococcal sepsis. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 3-4: 565-569. Russian (Дгебуадзе М.А., Ратиани Л.Р. Патоморфологические изменения печени в динамике экспериментального стафилококкового сепсиса // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 3-4. С. 565-569.)
4. Mishnev OD, Tumanova UN, Shchegolev AI. Liver pathology in sepsis. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017; 8-2: 267-271. Russian (Мишнев О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Патология печени при сепсисе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 8-2. С. 267-271.)
5. Trukhin GD. Morphological and functional disorders of the liver in sepsis. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 2(S1): 224-228. Russian (Трухин Г.Д. Морфофункциональные нарушения печени при сепсисе // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 2, № S1. С. 224-228.)
6. Libert C, Ayala A, Bauer M, Cavaillon J-M, Deutschman C, Frostell C et al. Part II: Minimum quality threshold in preclinical sepsis studies (MQTiPSS) for types of infections and organ dysfunction endpoints. *SHOCK*. 2019; 51(1): 23-32. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001242
7. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013; 6: 8-14.
8. Cherkasova M.N. On the problem of experimental modeling of sepsis. *Biology Bulletin Reviews*. 2021; 141(4): 368-381. Russian (Черкасова М.Н. К проблеме экспериментального моделирования сепсиса //Успехи современной биологии. 2021. Т. 141, № 4. С. 368-381.)

9. Baygildina A.A. Modern conception of hemorrhagic fever with renal syndrome pathogenesis. *Bashkortostan medical journal*. 2014; 9(1): 98-108. Russian (Байгильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9, № 1. С. 98-108.)
10. Uchvatkin GV, Gaivoronskii EA, Slesarevskaia MN. Urosepsis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Urology reports*. 2020; 10(1): 81-91. Russian (Учваткин Г.В., Гайворонский Е.А., Слесаревская М.Н. Уросепсис. Патогенез. Диагностика и лечение // Урологические ведомости. 2020. Т. 10, № 1. С. 81-91.)
11. Acute kidney injury (AKI): Clinical guidelines. Association of Nephrologists. 2020. 142 p. Russian (Острое повреждение почек (ОПП): Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов. 2020. 142 с.)
12. Velkov VV. Sepsis and acute kidney injury as two-way street: values of biomarkers. *Medical alphabet*. 2019; 1(4): 27-36. Russian (Вельков В.В. Сепсис и острое повреждение почек – дорога с двусторонним движением: значения биомаркеров // Медицинский алфавит. 2019. Т. 1, № 4. С. 27-36.) DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-4 (379)-27-36
13. Sukhanov DS, Petrov AYu, Romantsov MG, Bizenkova MN, Savateev AV, Aleksandrova LN, Kovalenko AL. Pharmacological activity of succinate-containing drugs in chronic liver damage by various initiating agents. *Fundamental research*. 2011; 5: 159-168. Russian (Суханов Д.С., Петров А.Ю., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н., Саватеев А.В., Александрова Л.Н., Коваленко А.Л. Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными иницирующими агентами // Фундаментальные исследования. 2011. № 5. С. 159-168.)
14. Alhazmi Allaa. Pseudomonas aeruginosa: pathogenesis and pathogenetic mechanisms. *Int J Biol*. 2015; 7(2): 44-67.
15. Morrison AV, Popovich VI, Morrison VV. Pseudomonas aeruginosa exotoxin A-induced hepatotoxicity in dynamics: an animal model in white mice. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015; 11(4): 526-529. Russian (Моррисон А.В., Попович В.И., Моррисон В.В. Гепатотоксическое действие синегнойного экзотоксина А у белых мышей в динамике интоксикации // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11, № 4. С. 526-529.)

Сведения об авторах:

САХАРОВ Сергей Павлович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г Тюмень, Россия. E-mail: sacharov09@mail.ru

ФРОЛОВА Ольга Игоревна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры респираторной медицины с курсом рентгенологии, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г Тюмень, Россия.

МОЛОКОВА Ольга Александровна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г Тюмень, Россия.

МОЛОКОВА Анастасия Сергеевна, студентка 4 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г Тюмень, Россия.

Information about authors:

SAKHAROV Sergey Pavlovich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of mobilization training in health care and disaster medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: sacharov09@mail.ru

FROLOVA Olga Igorevna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of respiratory medicine with a course of radiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

MOLOKOVA Olga Alexandrovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

MOLOKOVA Anastasia Sergeevna, 4th year student of the faculty of medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Корреспонденцию адресовать: САХАРОВ Сергей Павлович, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Тел: 8 (3452) 20-21-97. E-mail: sacharov09@mail.ru