

© Н.М.Зайкова, В.Г.Петрович, Л.В.Синицина, В.В.Длин, А.А.Корсунский, П.М.Стратулат, 2015
УДК [616.6:616.9-022.1]-092.4

*Н.М. Зайкова¹, В.Г. Петрович¹, Л.В. Синицина¹, В.В. Длин²,
А.А. Корсунский³, П.М. Стратулат¹*

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЕ У КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ Отделение нефрологии Института здоровья матери и ребенка, г. Кишинев, Молдова, ² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ кафедра педиатрии и инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

*N.M. Zaikova¹, V.G. Petrovich¹, L.V. Sinitsina¹, V.V. Dlin², A.A. Korsunskii³,
P.M. Stratulat¹*

URINARY INFECTION: THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN RENAL PARENCHYMA IN RATS (EXPERIMENTAL INVESTIGATION)

¹ Institution of Mother and Child Care, Kishinev, Moldova; ² Pirogov Russian National Research Medical University; ³ Department of Pediatrics and Communicable Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Изучить в хронических опытах на крысах патоморфологические изменения в почках при инфекции мочевых путей. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В эксперименте на крысах применен способ моделирования пиелонефрита, который воспроизведен введением суточной культуры кишечной палочки в количестве 200–500 млн микробных тел в просвет мочеточника, с последующей его перевязкой. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что во все сроки наблюдения после воспроизведения в эксперименте патологических процессов морфологические изменения развиваются в основном в канальцах и интерстиции почек, инфильтративно-продуктивное воспаление с поражением клубочков и фиброзом различной степени выраженности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлен определенный параллелизм между типом моделирования патологического процесса и интенсивностью развития морфологических изменений в почках. Микроскопические изменения могут служить критериями вовлечения в патологический процесс паренхимы почек и важным прогностическим признаком.

Ключевые слова: эксперимент, инфекция, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, крысы.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: To study in chronic experiments on rats pathomorphological changes in kidney in urinary tract infection. **MATERIALS AND METHODS:** In experimental on rats used pyelonephritis modeling method, which reproduced by introducing daily culture E. Coli in the amount 200-500 mln. microbic bodies into ureter lumen, with its subsequent ligation. **RESULTS:** It is established that in all observation time after simulated pathological processes considerable morphological changes mainly occurred in the kidneys tubules and interstitial. The changes presented with signs of infiltrative-productive inflammation as well as fibrosis of different levels of intensity. **CONCLUSION:** A definite correlation between the type of simulated pathological process and the intensity of morphological changes in the kidneys was revealed. Microscopic changes can serve as criteria of kidneys parenchyma involvement in the pathological process as well as to become an important prognostic sign.

Key words: experiment, infection, vesicoureteric reflux, rats.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность с неуклонным нарастанием частоты инфекций мочевой системы в детской популяции, склонность к рецидивирующему течению с развитием необратимых повреждений паренхимы почек и формированием терминальной почечной недостаточности диктуют необходимость пристального внимания к данной проблеме, своев-

ременно предпринять адекватные терапевтические мероприятия [1–7].

Однако актуальность проблемы инфекции мочевых путей у детей обусловлена не только ее высокой распространенностью, но и большой вариабельностью клинической картины заболевания, сложностью проведения инвазивных методов диагностики, что крайне затрудняет своевременную постановку диагноза [5, 6, 8–11].

В исследованиях Р. Caione (2004), К. Tej (2011) выделены факторы риска развития нефропатии

Зайкова Н. М. 2060, Молдова, г. Кишинев, ул. Буребиста, д. 93. Отделение нефрологии Института матери и ребенка. Тел.: +37322-523-558, e-mail: nataliazaikova@mail.ru

такие как: мужской пол, ранний возраст ребенка, сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) с дисфункцией мочевого пузыря, рецидивирующая инфекция мочевых путей [2,12]. По данным A.I. Souly (2008), ПМР в сочетании с непрерывно рецидивирующим течением пиелонефрита приводит к сморщиванию почек в 2 раза чаще, чем у лиц с продолжительной ремиссией [11].

Имеющиеся в литературе опубликованные данные, касающиеся первичных изменений, приводящих к развитию склерозирования и сморщиванию почечной ткани при инфекции мочевых путей и ПМР, противоречивы и недостаточно освещают изученность тех или иных аспектов проблемы, или полностью отсутствуют ответы на многие актуальные вопросы морфогенеза при развитии нефропатии на фоне инфекции мочевых путей и ПМР [3].

Исходя из вышеизложенного, проблема развития рефлюкс-нефропатии достаточно актуальна и противоречива, что послужило причиной проведения экспериментального исследования для изучения и сравнительного анализа патологических изменений в паренхиме почек при инфицировании мочевой системы.

Целью данной экспериментальной работы явилось изучение в хронических опытах на крысах патоморфологических изменений в почках при инфекции мочевых путей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В экспериментальных исследованиях известен способ моделирования пиелонефрита, который воспроизводят введением суточной культуры кишечной палочки в количестве 200–500 млн микробных тел в просвет мочеточника, с последующей его перевязкой [13]. Согласно данным литературы, *E.coli* является патогенной культурой для крыс и вызывает острый пиелонефрит [4].

Характеристика экспериментальных групп. Исследование выполнено в опытах на 9 половозрелых белых крысах-самцах одного возраста, весом 240 ± 40 г, на протяжении шести месяцев. Соответственно поставленной цели для выполнения экспериментального исследования подопытные животные разделены на 2 группы:

1-я группа крыс ($n=6$) – с инфицированием мочевых путей;

2-я группа ($n=3$) – группа контроля.

Все подопытные особи содержались в одинаковых условиях вивария, в отдельных клетках, хорошо вентилированной комнате при 20°C и их кормили стандартной пищей. Воспроизведение бактериального пиелонефрита у особей прово-

дилось введением суточной культуры микробных тел *E.coli* (1 мл) в мочевой пузырь через катетер (диаметром 0,2 см). В качестве бактериальной культуры использовали *E.coli* (посев мочи больного ребенка пиелонефритом). С терапевтической целью использован антибиотик, к которому чувствительна *E.coli* (цефатаксим) в дозе 0,25 мг внутримышечно в течение 5 дней через 48–72 ч после развития первых признаков пиелонефрита.

Клиническое обследование животных проводилось ежедневно путем осмотра и контроля физических параметров. Массу тела измеряли на медицинских весах, температуру – ртутным термометром в ампулярном отделе прямой кишки. Обследование животных мы дополнили проведением микционной цистографии для клинической диагностики ПМР. Микционную цистографию проводили в 1-й, 3-й и 6-й месяц эксперимента, путем введения 3–5 мл урографина в полость мочевого пузыря с помощью инсулинового шприца. Выведение животных из эксперимента проводилось после анестезии путем внутрибрюшинного введения 0,4 мл 5% кетамина. Взятие материала от контрольной группы проводили в динамике одновременно с экспериментальным (на 1, 3 и 6 мес).

Морфопатологические исследования проводились методом макромикроскопии почечно-мочеточниковых комплексов, полученных от особей экспериментальных групп и группы контроля. Материалом для гистопатологического исследования послужили фрагменты ткани (1,0x1,0x0,5 см) почечно-мочеточникового комплекса, взятые при вскрытии животных, предварительно фиксированные в 4% и 10% растворе формалина в течение не более 12 ч.

Обработка материала в биоптатах проводилась на базе Центрального патологоанатомического отделения Научно-Исследовательского Института охраны здоровья матери и ребенка (зав. отделением – В.Петрович) согласно стандартным протоколам современной гистологической технологии в следующей последовательности: обезживание/обезжиривание, заливка в парафин, серийная микротомия срезов, расправление и сушка срезов, окраска препаратов. Гистологические исследования проводились с использованием комплексных методов окраски: рутинного (гематоксилином-эозином) и специальных методов для определения степени развития соединительной ткани и коллагенообразования (пикрофуксином по *van Geison* и анилиновым синим по *Masson*) и гистиобактериоскопии (азур-эозином).

Оценка гистологических исследований прово-

дилось на микроскопе «Microsc MC-300» при ув. 4, 10, 20, 40.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа проведенного контроля физических параметров (общее состояние, внешний вид, поведение, пищевая возбудимость и двигательная активность), измерение массы тела и наблюдение за температурными кривыми не выявили каких-либо существенных отклонений у животных контрольной группы. В экспериментальной группе клиническая картина острого пиелонефрита развивалась через 48–72 ч (появилась вялость, отказ от еды, температура тела).

Микционная цистография проведена на 1-м, 3-м и 6-м месяцах от начала эксперимента. Рентгенологические признаки II–III степени ПМР наблюдались в 1 случае спустя 3 мес эксперимента и в 1 случае – ПМР III – IV степени через 6 мес (33,3%).

Исследование образцов почечно-мочеточниковых комплексов контрольной группы, проведенных на 1-м, 3-м и 6-м месяце эксперимента, не выявили каких-либо макроскопических или гистологических отклонений, что послужило объективным критерием для сравнения процессов, происходящих в паренхиме почек в экспериментальной группе с диагностированным и не диагностированным ПМР на протяжении всего указанного времени (рис. 1).

В 1-й месяц эксперимента во время вскрытия 2 особей с отсутствием ПМР на микционной цистографии выявили симметричное незначительное увеличение почек в размерах. Капсула блестящая, сохранена нормальная анатомическая форма и поверхность почек. Топографическая структура почечно-мочеточникового комплекса не отличалась от контрольной группы.

Паренхима почек с сохранением дифференциации на зоны. У одной особи отмечалось незначительное расширение отдельных чашечек и полнокровие интралобулярных сосудов, а также различная степень гиперемии слизистой оболочки лоханок. При гистологическом исследовании чашечно-лоханочных сегментов определялись полиморфно-клеточные воспалительные инфильтраты различной степени выраженности, в виде очаговых или псевдофокулярных структур (рис. 2).

Со стороны канальцевой части нефрона наблюдались незначительные патологические изменения в виде сегментарных расширений и явлений умеренной атрофии нефротелия в основном на уровне отдельных извитых канальцев кортикальной зоны. Гломерулы незначительно увеличены за счет полнокровия капилляров сосудистых клубочков

(рис. 3). В медуллярной зоне отмечались очаговые полиморфно-клеточные воспалительные инфильтраты с вовлечением и тубулярной части нефрона. В кортикальной зоне отмечались воспалительные изменения в виде мелкоочаговой клеточной инфильтрации (рис. 4) в субкапсулярной зоне с сегментарной атрофией нефрона и клеточной инфильтрацией лимфоидного характера и, в меньшей степени, присутствие клеток гранулоцитарного ряда.

У 1 особи без признаков ПМР, исследуемой через 3 мес эксперимента, макроскопические изменения аналогичны образцам в 1-м месяце. Микроскопически определялась более выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация радиального характера, чаще подэпителиально с распространением в интерстиций и с вовлечением тубулярного нефрона с сегментарной его атрофией.

Следует отметить, что воспалительный процесс часто распространялся на юкстамедуллярную и кортикальную зоны, но большей интенсивности по сравнению с изменениями в 1-м месяце. Несмотря на антибиотикотерапию, отмечалась выраженность воспалительных процессов в интерстиции, в некоторых участках отмечались пролиферативные процессы с лобулярной реструктуризацией клубочков (рис. 5). При окрашивании пикрофуксином по *van Geison* в области воспалительных инфильтратов параллельно с атрофией тубулярного нефрона наблюдались слабовыраженные процессы склерозирования паренхимы. При окраске по Массону в отдельных клубочках отмечалось минимальное очаговое утолщение базальной гломерулярной мембраны за счет склероза, а также сегментарное утолщение базальной мембраны соответствующих нефронов (рис. 6). В просвете канальцев и в отдельных капиллярах клубочков отмечались единичные лейкоциты. В сосудах артериального типа наблюдались явления пролиферации эндотелия, отмечалось незначительное полнокровие венозной капиллярной сети.

У одной крысы с ПМР II–III степени почки умеренно увеличены, определялась различной степени «пестрота» почечной паренхимы с преобладанием желтовато-белесоватого и желтовато-зеленого цветового оттенка. Капсула почек незначительно утолщена, местами отделялась с трудом. На разрезе корковое и мозговое вещество сохраняют дифференциацию, чашечно-лоханочный комплекс умеренно расширен. В чашечно-лоханочном сегменте определялись воспалительные изменения в виде микроэрозий уротелия, лейкопедеза с мелкими лейкоцитарными инфильтратами и более выраженными процессами склерозирования (рис. 7), мышечный слой незначительно гипертрофирован.

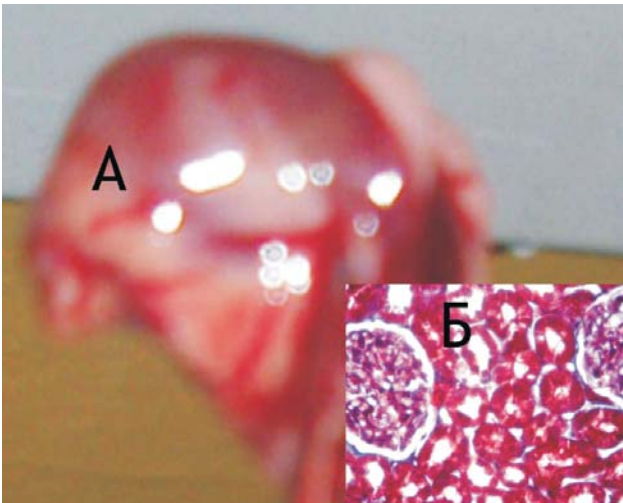


Рис. 1. Макромикроскопический аспект почки крысы из контрольной группы на 6-м месяце: А – макропрепарат почки; Б – гистопрепарат кортикальной зоны паренхимы почки в норме. Окраска по Masson. Ув. $\times 200$.

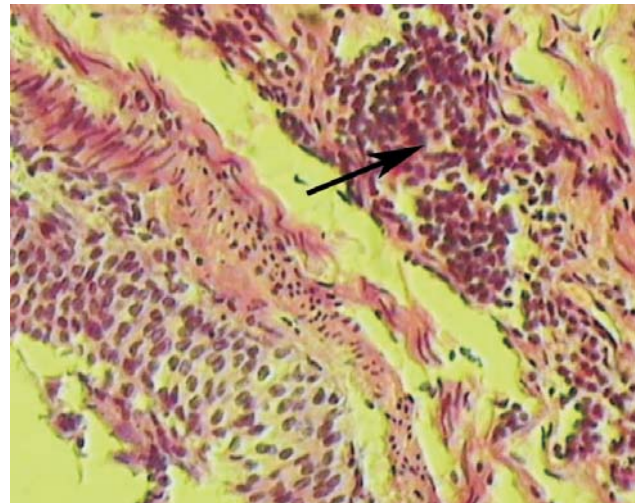


Рис. 2. Очаговые лимфоидно-клеточные инфильтраты на уровне чашечек у крыс с инфицированием мочевого пузыря на 1-м месяце исследования. Окраска Н-Е. Ув. $\times 200$.

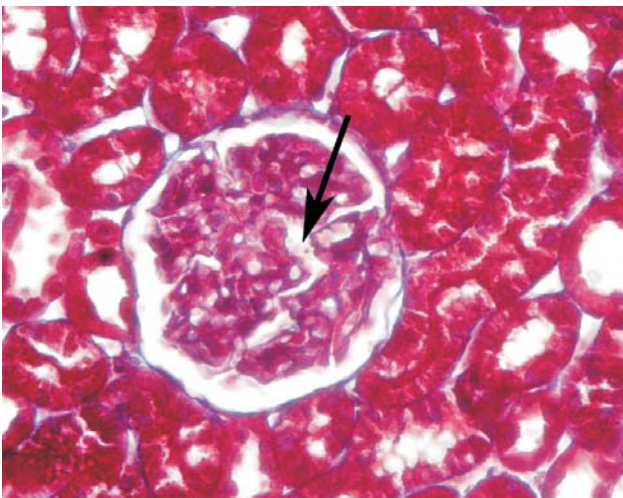


Рис. 3. Умеренная гиперплазия клубочков за счет полнокровия сосудисто-капиллярного компонента (стрелка). Окраска по Массону. Ув. $\times 200$.

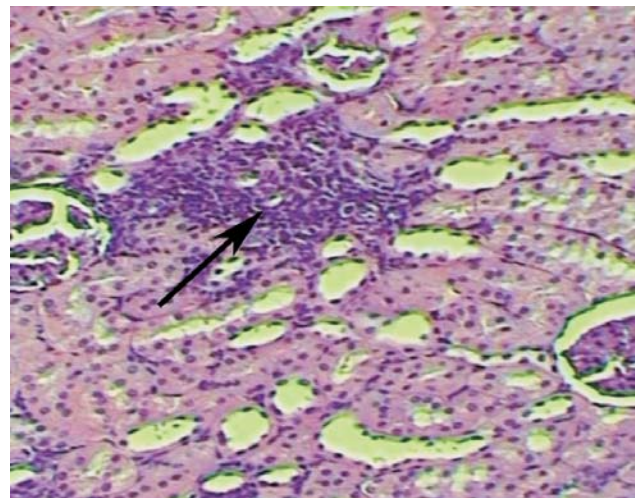


Рис. 4. Очаговая лимфоцитарно-клеточная инфильтрация интерстиция с атрофией канальцев (стрелка). Окраска Н-Е. Ув. $\times 100$.

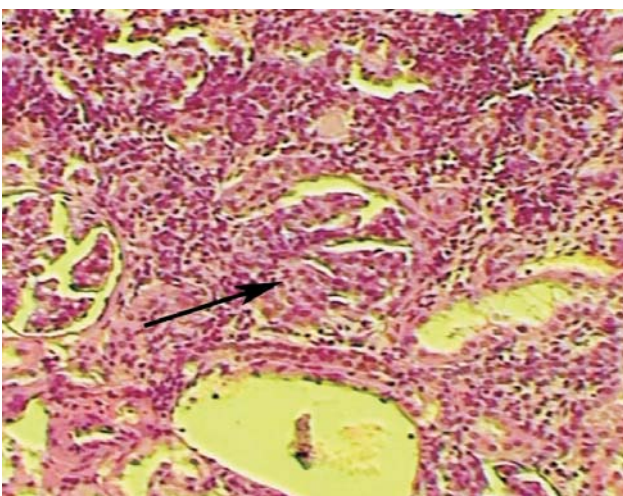


Рис. 5. Очаговая лобулярная реструктуризация гломерулярного комплекса с выраженной воспалительной инфильтрацией (стрелка) Окраска Н-Е. Ув. $\times 200$.

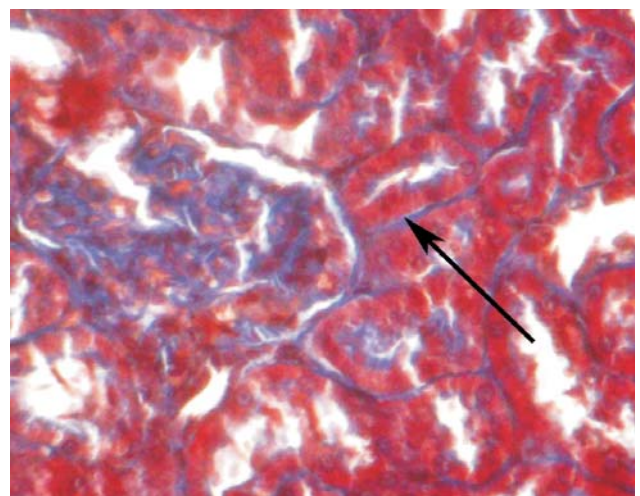


Рис. 6. Слабовыраженное утолщение базальной тубулярной мембраны (стрелка). Окраска Н-Е. Ув. $\times 200$.

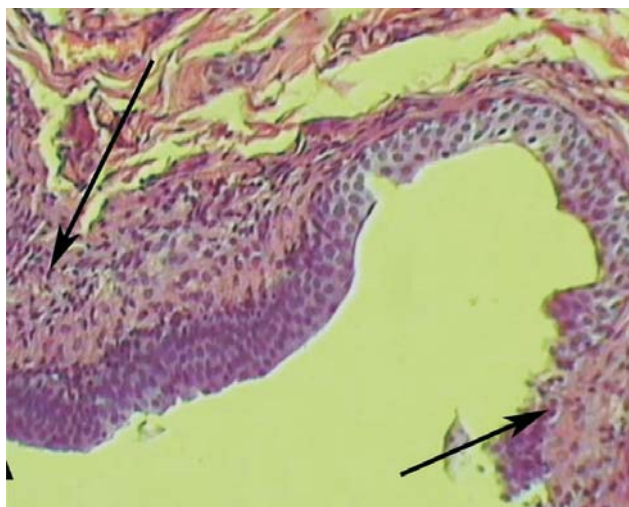


Рис. 7. Продуктивный процесс на уровне чашечек с наличием мелких эрозий уротелия (стрелки). Окраска Н-Е. Ув. ×200.

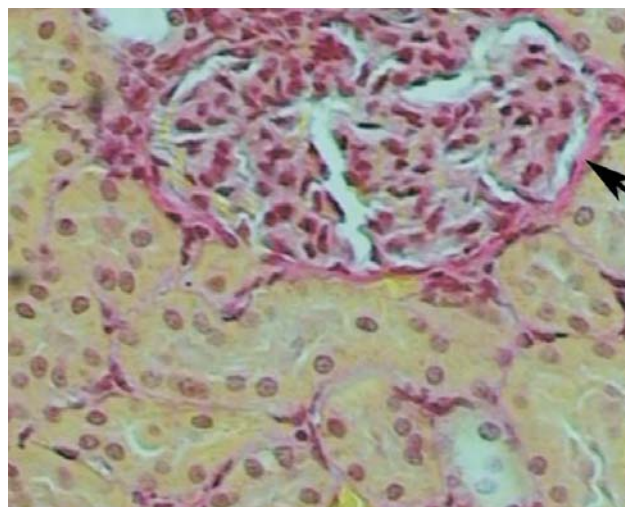


Рис. 8. Умеренный склероз перигломерулярной капсулы клубочка (стрелка). Окраска Van Geison. Ув. ×200.

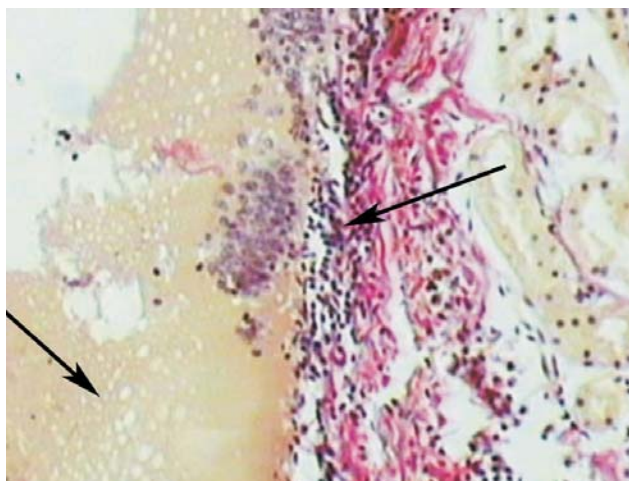


Рис. 9. Микроскопические изменения в области лоханок, серозно-белковый экссудат и выраженная клеточная инфильтрация. Окраска Van Geison. Ув. ×200.

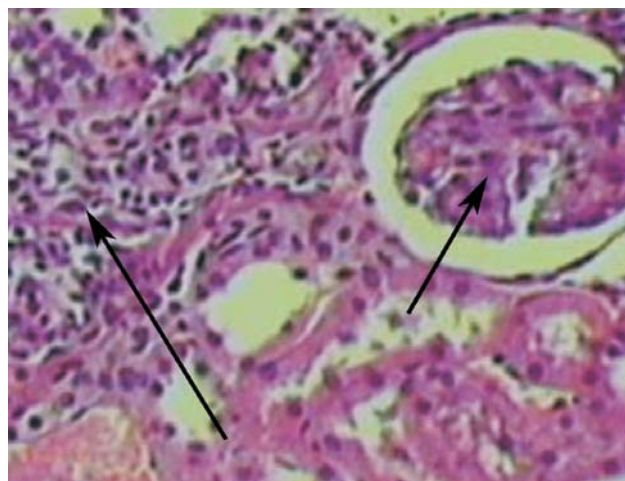


Рис. 10. Перигломерулярный интерстициальный инфильтрат (стрелки). Окраска Н-Е. Ув. ×200.

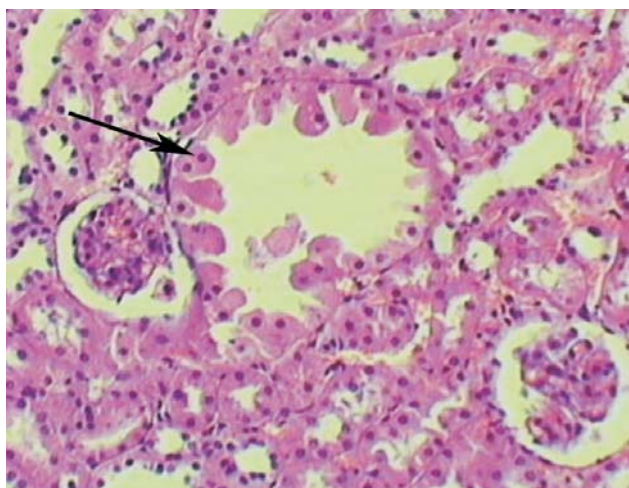


Рис. 11. Микроскопические исследования в виде языков пламени на уровне канальцев (стрелка). Окраска Н-Е. Ув. ×100.

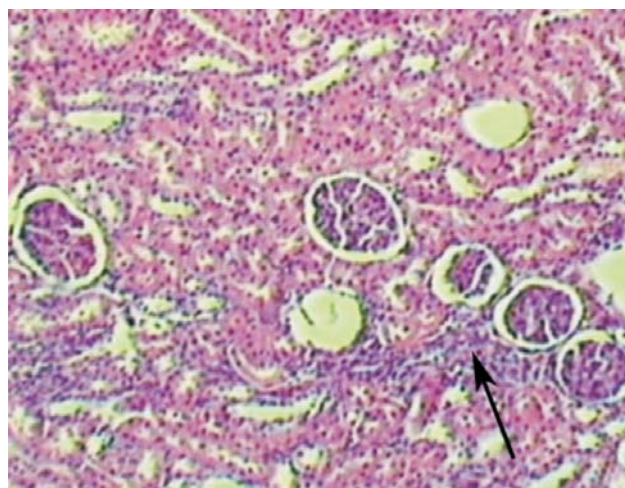


Рис. 12. Интерстициальный умеренный клеточный инфильтрат (стрелка). Окраска Н-Е. Ув. ×100.

В тубулоинтерстициальной зоне наблюдались воспалительные и склеротические изменения в виде перитубулярных и псевдофолликулярных структур с наличием лейкоцитов как в канальцах клубочков, так и в интерстиции. Параллельно с полнокровием сосудов паренхимы и гломерулярных капилляров наблюдались незначительный фокальный сегментарный гломерулосклероз и гораздо чаще склероз перигломерулярной капсулы (рис. 8) с умеренной активацией фибробластов на уровне интерстиция и стаз перитубулярных капилляров.

На 6 месяце эксперимента у особи без ПМР при минимальных макроскопических изменениях почек и незначительной атрофии папиллярной зоны отмечались расширение просвета канальцев с вовлечением как собирательных, так и остальных сегментов нефрона, различная степень дистрофии нефротелия с наличием единичных фиброзных спаек. В просвете лоханки наблюдалось серозно-белковое гомогенное содержимое с примесью клеточных элементов (рис. 9). На уровне чашечек определялась более выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация по сравнению с образцами почек крыс в предыдущие месяцы. На уровне тубулоинтерстиция воспалительный клеточный инфильтрат носил очаговый или радиальный характер с тотальным вовлечением отдельных нефронов или даже групп нефронов. Гломерулярные комплексы измененных нефронов были с расширенной перигломерулярной капсулой, некоторые клубочки склерозированы с незначительным полнокровием (рис. 10). Только в 10–15% случаев они сохраняли свою нормальную структуру с незначительным очаговым утолщением ее мембраны.

У 1 особи с ПМР почки увеличены в размерах, капсула тусклая, местами участки фиброза. Воспалительный процесс чаще наблюдался на уровне чашечно-лоханочных сегментов с преобладанием умеренной полиморфно-клеточной или лимфоцитарной инфильтрации. Папиллярная зона была сглажена и деформирована. Параллельно с расширением и атрофией некоторых извитых канальцев наблюдались отдельные диспластические изменения нефротелия в виде разобщения поверхности нефротелия по типу «языки пламени» (рис. 11) с разной степенью выраженности клеточной инфильтрации и склерозированием интерстиция (рис. 12).

Со стороны гломерулярного комплекса отмечались полнокровие, стаз капиллярной сети чередующихся со склерозированием отдельных клубочков и с сегментарным утолщением мембраны за счет склероза и гиалиноза.

Надо отметить, что при гистологическом ис-

следовании параллельно проводились гистиобактериоскопические исследования на выявление бактериально-грибковых возбудителей. В результате проведенных исследований окраской препаратов *методом азур-эозином* не обнаружено бактериальных агентов ни у одной особи во все сроки исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты сравнительного гистологического анализа свидетельствуют о том, что параллельно с развитием пиелонефрита, вследствие бактериального инфицирования, имеет место пролиферативный гломерулит, что, по всей вероятности, обусловлено токсическим воздействием бактерий на почечную ткань. Даже при отсутствии бактериального агента имеет место стойкое персистирование воспалительного процесса в чашечно-лоханочной системе, несмотря на проводимое антибактериальное лечение, что часто сочетается с вторичными повреждениями и процессами фибрилогенеза со стороны тубуло-интерстициального и сосудистого компонентов почки, интенсивность которых отмечена в 3–6-м месяце исследования.

Таким образом, в результате проведенного экспериментального исследования установлено, что при инфицировании мочевой системы возникшие воспалительные процессы в различной степени захватывают все компоненты почечно-мочеточникового комплекса с неоднородными макромикроскопическими изменениями, чаще на стороне ПМР. Уже начиная с 1-го месяца эксперимента сосудистый компонент характеризовался гипертрофией стенки внутрипочечных артериол, незначительным утолщением интимы, периваскулярным фиброзом, а также выраженным кровенаполнением перитубулярных и гломерулярных капилляров, что в большой степени характеризует развитие гипертензивного синдрома. Следует отметить, что нарастание патологических изменений со стороны сосудов является следствием прямого воздействия бактериально-токсического фактора на интиму сосудов с развитием дистрофически-ишемических повреждений, интерстициального склероза, о чем свидетельствует его распространенность одновременно с нарастанием степени рефлюкса.

Пролиферативные изменения и наличие клеточного компонента гранулоцитарного ряда – лейкоцитов, выявленные даже в 6-м месяце исследования, свидетельствуют как об активности остаточных постинфекционных изменений, так и вновь образующихся паренхиматозных повреждений (чаще при ПМР), несмотря на проведенную антибактериаль-

ную терапию, что характеризует прогрессирование морфологических изменений почечной паренхимы.

Немаловажный момент, согласно результатам эксперимента, имеет и временной фактор, что определяет не только степень выраженности морфологических процессов, но и степень снижения компенсаторных возможностей, не вовлеченных участков нефрона. Последовательность возникновения морфологической картины постинфекционного пиелонефрита и его тенденция к хронизации на фоне нарушения уродинамики в большой степени предопределяют развитие нефропатии и исход ее в хроническую почечную недостаточность. Аналогичные результаты получены и в других фундаментальных исследованиях. В работе A. Singal и соавт. (2005) в эксперименте на 45 взрослых крысах после введения *E. coli* в почечную паренхиму были выявлены различные морфологические изменения в почках через 48 ч, 7 дней и 6 нед. Морфологическое исследование проводилось до и после антибактериального лечения. Авторы отметили, что, несмотря на проводимое лечение, обнаружены сливающиеся линейные очаги воспаления и почечные рубцы на стороне введения инфекции, полиморфно-клеточные воспалительные инфильтраты, микроабсцессы, бактериальные колонии и деструкция канальцев [10]. Eva Serlachius и соавт. (1997) после введения *E. coli* в мочевой пузырь взрослым мышам уже на 4-й день микроскопически наблюдали видимые лейкоцитарные инфильтраты между лоханкой и чашечками, а в кортикальной зоне определены участки некроза и пролиферация с образованием почечных рубцов [9]. В работе M. Baek и соавт. (2010) при моделировании стерильного рефлюкса у кроликов авторы выявили различную степень склероза и повреждение эпителия дистальных канальцев без воспалительной клеточной инфильтрации, и глубокие повреждения в паренхиме при высоких степенях рефлюкса [1].

Таким образом, результаты проведенных нами экспериментальных исследований у крыс при инфицировании мочевых путей выявили различную степень структурных нарушений, возникших в пораженной почке без развития ПМР и при ПМР. Интенсивность и обратимость этих изменений находятся в определенной зависимости от своевременного терапевтического воздействия на эти механизмы. Новая диагностическая информация окажется весьма полезной для правильной интерпретации патологического процесса, назначения адекватного лечения, осуществления контроля над проводимой терапией и прогнозирования течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При инфицировании мочевой системы воспалительный процесс захватывает в различной степени тубулоинтерстициальную ткань, отмечаются стойкие сосудистые нарушения, и прогрессируют процессы склерозирования. Установлено, что у части крыс при инфицировании мочевых путей развивается ПМР с формированием вторичных постинфекционных диспластических процессов со стороны нефротелия, и наблюдается сочетание прогрессирующего пиелонефрита с пролиферативным гломерулитом. Выраженность морфофункциональных изменений паренхимы почек взаимосвязана со степенью тяжести ПМР и длительностью воспалительного процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Baek M, Paick SH, Jeong SJ, Hong SK, et al. Urodynamic and histological changes in a sterile rabbit vesicoureteral reflux model. *J Korean Med Sci*. 2010;25(9):1352-1358
2. Caione P, Villa M, Capozza N, De Gennaro M, Rizzoni G. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2004, 93: 1309-1312
3. Hodson C., Maling T., McManmon T. The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol*. 1975; 48 (13): 1
4. Khalil A, Brauner A, Bakhiet M, Burman LG, Jaremko G, Wretling B, Tullus K. Cytokine gene expression during experimental *Escherichia coli* pyelonephritis in mice. *J Urol*. 1997 Oct;158 (4):1576-1580
5. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, et al. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013; 82 (4):905
6. Oh MM, Kim JW, Park MG, et al. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr*. 2012; 171 (3):565
7. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol*. 2010;184(1):265-273
8. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, et al. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011;128(5):840.
9. Serlachius E., Sundelin B., Eklof A. Pyelonephritis provokes growth retardation and apoptosis in infant rat renal cortex. *Kidney Int*. 1997;51:1855-1862.
10. Singal A.K., Bajpai M., Dinda A.K. Blockade of rennin-angiotensin system blunts the fibrotic response in experimental acute pyelonephritis. *J. of Indian Ass of pediatr Surgeons Year*. 2005;10 (1):20-24
11. Soylu AI., Belde Kasap, Mehmet Turkmet. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol*. 2008; 23:2227-2232
12. Tej K. Mattoo, Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011; 18(5): 348-354
13. Опухин Ю.М. Экспериментальная хирургия. М.: Медицина, 1971; 224 с. [Lopuhin Ju.M. *Jeksperimental'naja hirurgija*. M.: Medicina, 1971; 224]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.10.2014 г.
Принята в печать: 05.03.2015 г.