

УДК 57.085.1

DOI: 10.25557/GM.2018.4.9746

Гистологические изменения печени и почек при экспериментальном сепсисе в аспекте специфики строения их микроциркуляторного русла

Боровая Т.Г.¹, Жуховицкий В.Г.^{1,2}, Андреевская С.Г.¹, Черкасова М.Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Патогенетический механизм полиорганного поражения при сепсисе окончательно не ясен. Перспективно исследование морфогенетических основ сепсиса в экспериментальных моделях. **Цель исследования** — анализ гистологических изменений печени и почек в модели экспериментального сепсиса, выявление взаимосвязи характера этих изменений с морфологическими особенностями микроциркуляторных сосудов. **Материал и методы.** Исследование проведено на 27 половозрелых самцах мышей линии С57Bl/6. Суточную бульонную культуру штамма *Pseudomonas aeruginosa* 1840, выделенного из раневого содержимого при ожоговой болезни, вводили животным интраперитонеально по 0,5 мл. В группе №1 — в дозе 1×10^6 КОЕ/мл; №2 — 1×10^5 КОЕ/мл; №3 — 1×10^4 КОЕ/мл; №4 — 1×10^3 КОЕ/мл. Контрольным животным вводили 0,5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. На терминальной стадии сепсиса мышей усыпляли парами эфира. Удаленные органы фиксировали формалином, обезвоживали в этаноле, заливали в парафиновые блоки. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, и анализировали при помощи светового микроскопа. **Результаты.** Характер микроскопических изменений печени и почек у инфицированных животных принципиально не зависел от дозы введенного возбудителя, однако степень этих изменений была наиболее высокой у животных группы №1. Изменения печени были выраженными и проявлялись венозным стазом, расширением и кровенаполнением синусоидных капилляров, деструкцией гепатоцитов, образованием фибриновых тромбов, лейкоцитарной инфильтрацией. Эти признаки соответствовали воспалению, результатом которого явились деструкция и превращение пластинок гепатоцитов в аморфные эозинофильные массы. Гистологические изменения почек, в микроциркуляторном русле которых преобладает система капиллярных клубочков с артериальной кровью, были менее выраженными и заключались в снижении кровенаполнения капилляров клубочков, деструкции проксимальных канальцев нефронов, кровенаполнении вен. Очаги лейкоцитарной инфильтрации и венозные тромбы были единичными и небольшими. Зарегистрированные изменения обсуждены с позиции специфики морфологии микроциркуляторного русла почек. **Заключение.** Морфологические особенности печеночных синусоидных капилляров и капиллярной сети почечных нефронов, связанные с их функциональной специализацией, оказывают определенное влияние на механизм и характер гистологических изменений печени и почек при сепсисе.

Ключевые слова: сепсис; гепатоцит; печеночная долька; синусоидный капилляр; клубочек нефрона; проксимальный каналец; *Pseudomonas aeruginosa*.

Для цитирования: Боровая Т.Г., Жуховицкий В.Г., Андреевская С.Г., Черкасова М.Н. Гистологические изменения печени и почек при экспериментальном сепсисе в аспекте специфики строения их микроциркуляторного русла. Патогенез. 2017; 15(4): 32–37

Для корреспонденции: Андреевская Светлана Георгиевна, hacaranda@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.09.2017

Histological changes of the liver and kidneys in experimental sepsis related with structural features of their microvasculature

Borovaya T.G.¹, Zhukhovitsky V.G.^{1,2}, Andreevskaya S.G.¹, Cherkasova M.N.¹

¹ The Honorable Academician, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Gamaleya Str. 18, Moscow 123098, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Bldg. 2, Trubetskaya Str. 8, Moscow 119991, Russian Federation

Pathogenic mechanisms of multiple-organ failure in sepsis are not completely clear. Studies of morphogenetic bases for sepsis performed on experimental models are promising. The aim of this study was to analyze histological changes in the liver and kidneys on a model of experimental sepsis and to identify a relationship of these changes and morphological features of the microvasculature. **Material and methods.** The study was performed on 27 mature C57Bl/6 male mice. A 24-h broth culture of the *Pseudomonas aeruginosa* 1840 strain isolated from burn disease

wound fluid was injected intraperitoneally by 0.5 ml per animal at doses of 1×10^6 CFU/ml in Group 1, 1.1×10^5 CFU/ml in Group 2, 1×10^4 CFU/ml in Group 3, and 1×10^3 CFU/ml in Group 4. Control animals were injected with 0.5 ml of sterile isotonic sodium chloride solution. At the terminal stage of sepsis, mice were euthanized with ether vapour. Excised organs were fixed, dehydrated, and embedded into paraffin blocks. Serial sections were stained with haematoxylin and eosin and analyzed using a light microscope. **Results.** The nature of microscopic changes in the liver and kidneys from infected animals did not basically depend on the dose of causative agent, but severity of these changes was the highest in animals of Group 1. Changes in the liver were pronounced and evident as venous stasis, dilated and blood-filled sinusoids, destruction of hepatocytes, formation of fibrin clots, and leukocyte infiltration. These signs were consistent with inflammation, which resulted in destruction and transformation of hepatocyte laminae into amorphous eosinophilic masses. Histological changes in kidneys, where glomerular capillaries with arterial blood predominate in the microvasculature, were less pronounced and evident as decreased blood filling of glomerular capillaries, destruction of proximal tubules of the nephron, and blood filling of veins. Foci of leukocyte infiltration and venous clots were occasional and small. The observed changes were discussed from the perspective of morphological peculiarities of kidney microvasculature. **Conclusion.** Morphological features of hepatic sinusoidal capillaries and the capillary network of renal nephrons related with specificity of their function exert a certain influence on the mechanism and nature of histological changes in the liver and kidneys in sepsis.

Key words: sepsis; hepatocyte; hepatic lobule; sinusoidal capillary; glomerulus of the nephron; proximal tubule; *Pseudomonas aeruginosa*.

For citation: Borovaya T.G., Zhukhovitsky V.G., Andreevskaya S.G., Cherkasova M.N. Histological changes of the liver and kidneys in experimental sepsis related with structural features of their microvasculature. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2017; 15(4): 32–37 (in Russian)

For correspondence: Andreevskaya Svetlana Georgievna, hacaranda@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 17.09.2017

Введение

Неотъемлемым отличительным признаком сепсиса является быстро возникающее полиорганное поражение, приводящее к функциональной «разбалансировке организма» и неспособности справиться с инфекцией. Важнейшим патогенетическим звеном в сложном и до конца еще не изученном механизме развития сепсиса считается нарушение микроциркуляции — универсального биологического процесса, обеспечивающего жизнедеятельность всех клеток и тканей организма [1–5]. При сепсисе наиболее рано и глубоко поражаются функции печени и почек — органов, играющих важную роль в поддержании постоянства гомеостаза организма и имеющих уникальные особенности строения микроциркуляторного русла. Проведение подробного гистологического анализа печени и почек в модели экспериментального сепсиса будет способствовать детализации морфогенетических основ поражения этих органов при сепсисе и конкретизации роли микроциркуляторного русла.

Цель исследования — анализ гистологических изменений печени и почек в модели экспериментального сепсиса, выявление взаимосвязи характера этих изменений с морфологическими особенностями микроциркуляторных сосудов.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на 27 половозрелых самцах мышей линии C57Bl/6 массой 18–20 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животных рандомизировали на 5 групп: в 4 экспериментальных по 6 особей в каждой; 5-я группа — контрольная, состояла из 3 животных. Суточную бульонную культуру штамма *Pseudomonas aeruginosa* 1840, выделенного из раневого содержимого при ожоговой болезни, вводили в объеме 0,5 мл интраперитонеально в соответствии со следующей схемой: группа 1 — в дозе 1×10^6 КОЕ/мл; группа 2 — в дозе 1×10^5 КОЕ/мл; группа 3 — в дозе 1×10^4 КОЕ/мл; группа 4 — в дозе 1×10^3 КОЕ/мл. Контрольным животным вводили интраперитонеально

0,5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. На протяжении эксперимента дважды в день проводили мониторинг поведения и общего состояния подопытных животных. На терминальной стадии экспериментального сепсиса (которая у животных 1-й и 2-й групп наступала на 2–3-е сутки после заражения, а у животных 3-й и 4-й групп — на 4–5-е сутки после заражения) мышей выводили из опыта, усыпляя парами эфира в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, 1989» и вскрывали по общепринятой методике. Удаленные органы фиксировали 10% нейтральным формалином, обезжизняли в батарее спиртов восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки. Серийные срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, подготовленные образцы анализировали и фотографировали в световом микроскопе модели «Axiostar plus» (фирмы «Carl Zeiss», Германия).

Результаты исследования

Макроскопически печень у всех инфицированных животных выглядела багрово-синюшной со светлыми пятнами на поверхности. Характер микроскопических изменений принципиально не зависел от дозы введенного животным возбудителя, поэтому далее эти изменения будут описаны как общие для всех инфицированных мышей. Вместе с тем, выраженность гистологических изменений варьировала в пределах каждой из групп и была самой высокой у животных, получивших наибольшую дозу возбудителя. При обзорной микроскопии серийных срезов печени инфицированных животных обращало на себя внимание нарушение (и даже полное отсутствие) признаков дольчатого строения. Гистологические изменения не были однородными (рис. 1–4).

Участки с типичной для печени радиальной ориентацией пластинок гепатоцитов и синусоидных капилляров по отношению к центральным венам занимали небольшие

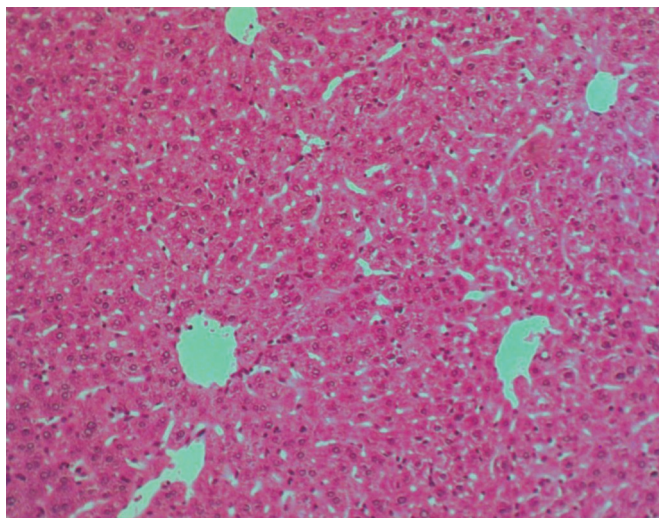


Рис. 1. Фрагмент печени контрольной мыши: дольчатое строение паренхимы, радиально расположенные печеночные пластинки. Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 10 х об. 10.

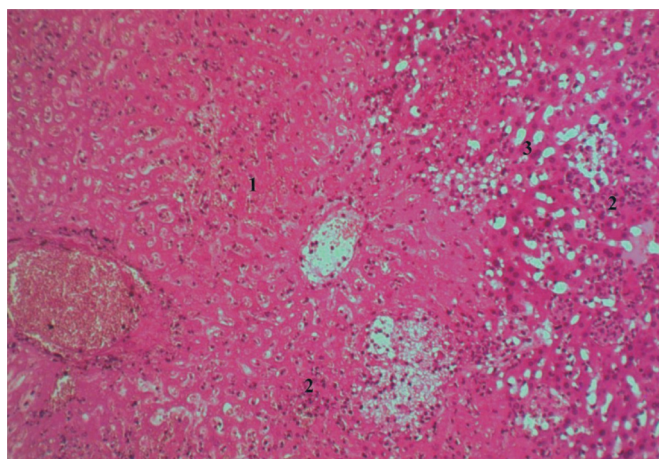


Рис. 2. Фрагмент печени инфицированной мыши (доза 1×10^6 КОЕ/мл): нарушение дольчатой структуры паренхимы, замещение печеночных долек эозинофильными массами (1), лейкоцитарная инфильтрация (2), расширенные синусоидные капилляры (3). Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 10 х об. 10.

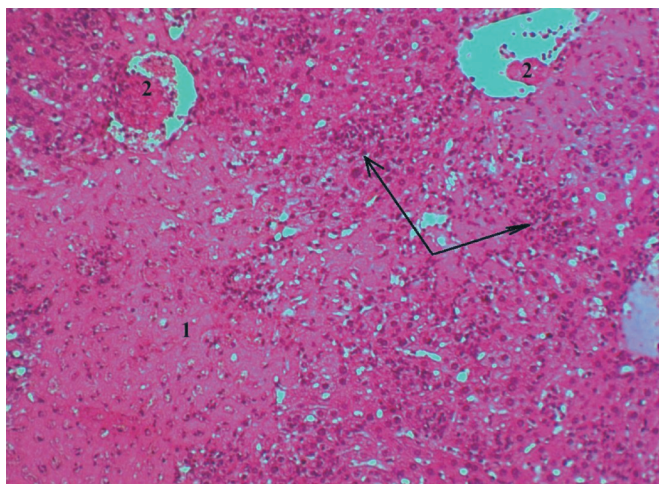


Рис. 3. Фрагмент печени инфицированной мыши (доза 1×10^4 КОЕ/мл): участки эозинофильных масс (1), фибриновые тромбы в просветах вен (2), очаги лейкоцитарной инфильтрации с клеточным детритом (3). Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 10 х об. 20.

площади. Чаще печеночные клетки располагались в виде скоплений без видимых межклеточных границ либо в виде пластов, пограничных с очагами лейкоцитарной инфильтрации и практически не содержали капилляров. В других участках срезов пластинки гепатоцитов превращались в гомогенно окрашенные эозином «тяжи» (с остатками ядер этих клеток), которые совместно с расширенными синусоидными капиллярами сохраняли радиальную направленность. Сливаясь друг с другом, такие «тяжи» формировали более крупные участки (соизмеримые по площади с печеночными дольками), представленные аморфными эозинофильными массами. В печени животных, получивших наибольшую дозу возбудителя, участки эозинофильных масс занимали значительную часть площади срезов (рис. 2) и содержали в своем составе множественные скопления лейкоцитов с клеточным детритом и остатками синусоидных капилляров. Вокруг синусоидных капилляров выделялись ореолы, слабо окрашенные эозином (рис. 5, 6). Практически повсеместно печеночные синусоидные капилляры выглядели резко расширенными и кровенаполненными (рис. 4). В тех частях срезов, где сохранялась узнаваемая характерная для печени гистологическая структура, подавляющее большинство гепатоцитов имели деструктивные изменения в виде резко вакуолизированной цитоплазмы при относительной сохранности ядер. Сосудистое русло печени характеризовалось расширением и полнокровием междольковых и центральных вен, образованием в их просветах фибриновых тромбов (рис. 3, 5), пристеночным стоянием лейкоцитов в междольковых венах, паравазальными скоплениями лейкоцитов у междольковых и реже — вблизи центральных вен.

Почки инфицированных животных всех групп макроскопически отличались от почек контрольных мышей более светлой окраской поверхности, что, как мы полагаем, связано с одним из наиболее значимых гистологических признаков, обнаруженных у инфицированных животных — выраженным снижением кровенаполнения капилляров клубочков (рис. 7, 8) корковых и юкстамедуллярных нефронов. Петли капилляров клубочков были спавшимися или содержали единичные эритроциты. Просветы капсул клубочков на этом фоне представлялись расширенными. Отмеченные изменения клубочков не были топографически связаны с той или иной областью коркового вещества. Другим ярко выраженным признаком изменения паренхимы почек у инфицированных животных были деструктивные изменения канальцев нефронов (рис. 9). В основном они затрагивали проксимальные канальцы и варьировали от резкого просветления и разрушения цитоплазмы эпителиоцитов с образованием подобия микрокист до слущивания апикальных частей эпителиоцитов в просвет канальцев и заполнения ими просветов вплоть до полной облитерации. На люминальной поверхности проксимальных канальцев часто располагался слой гомогенного эозинофильного вещества (рис. 10). Деструкция стенок была характерна преимущественно для проксимальных извитых канальцев, расположенных в поверхностных участках коркового вещества, т.е. для проксимальных извитых канальцев корковых и, в меньшей степени — для юкстамедуллярных нефронов. Дистальные канальцы, как и остальные отделы канальцевой системы почек выглядели несколько расширенными, но без выраженных морфологических изменений. Венозные сосуды в области ворот почек были расширены и кровенаполнены, в то

время как в срезах коркового и мозгового вещества артериальные и венозные сосуды контурировались плохо. В отличие от печени, венозные тромбы, как и лейкоцитарные скопления, в срезах почек были единичными.

Обсуждение

Характерным признаком сепсиса, по мнению многих исследователей, является венозный застой, развивающийся по причине сердечной недостаточности [6, 7]. Специфической особенностью кровоснабжения печени является богатая внутриорганный венозная система, состоящая из сосудов-производных воротной вены и венозных внутриорганных предшественников печеночных вен. Как отмечалось в исследованиях [8, 9], при сепсисе происходит существенное — по данным [8], практически вдвое — снижение внутривенного кровотока и формирование застоя, как в крупных сосудах, так и в микроциркуляторном русле. Си-

нусоидные капилляры печени, образующиеся при слиянии капилляров, отходящих от междольковых артерий и от междольковых вен и несущие, таким образом, смешанную кровь, имеют многочисленные поры и в большинстве своем лишены базальной мембраны. Вероятно, что в условиях застоя крови и развития воспаления, стенки печеночных синусоидных капилляров становятся «еще более высоко проницаемыми» для плазмы крови (которая и в норме всегда присутствует в определенных количествах в перисинусоидных пространствах и обменивается с плазмой крови в капиллярах). По этой причине в перисинусоидных пространствах накапливаются белки и жидкая часть плазмы, о чем свидетельствуют бледно-эозинофильные ореолы вокруг капилляров, пластинки гепатоцитов превращаются сначала в «эозинофильные тяжи», сохраняющие первоначальную архитектуру печеночных пластинок, а далее (по мере слияния тяжей) — в аморфные эозинофильные массы с остатками в виде ядер гепатоцитов и клеток синусоидных капилляров. Таким образом, предполагается, что зарегистрированная деструкция па-

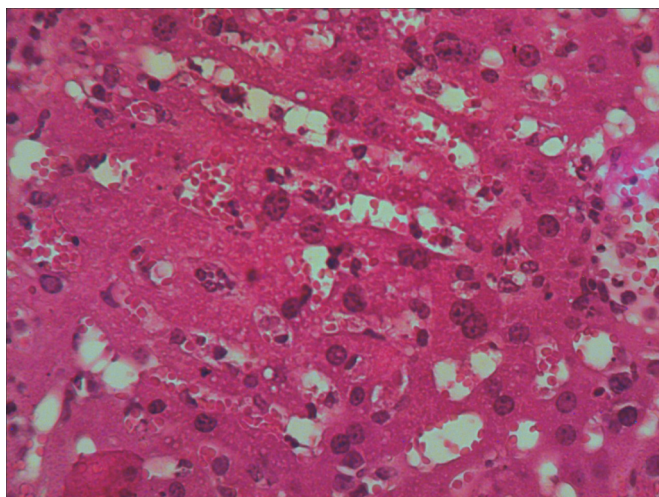


Рис. 4. Фрагмент печени инфицированной мыши (доза 1×10^3 КОЕ/мл): нарушение архитектоники печеночных пластинок, гепатоциты располагаются в виде скоплений без видимых границ, расширение синусоидных капилляров. Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. $10 \times$ об. 100.

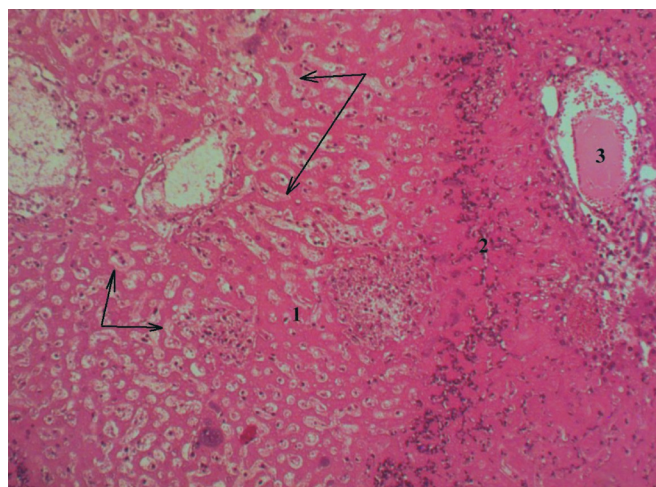


Рис. 5. Фрагмент печени инфицированной мыши (доза 1×10^6 КОЕ/мл): нарушение дольчатой структуры паренхимы. Слева крупный эозинофильный участок (1), вокруг синусоидных капилляров этого участка бледно-эозинофильные ореолы (↓); справа — разнотипные участки лейкоцитарной инфильтрации (2) и междольковая вена с фибриновым тромбом в просвете (3). Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. $10 \times$ об. 10.

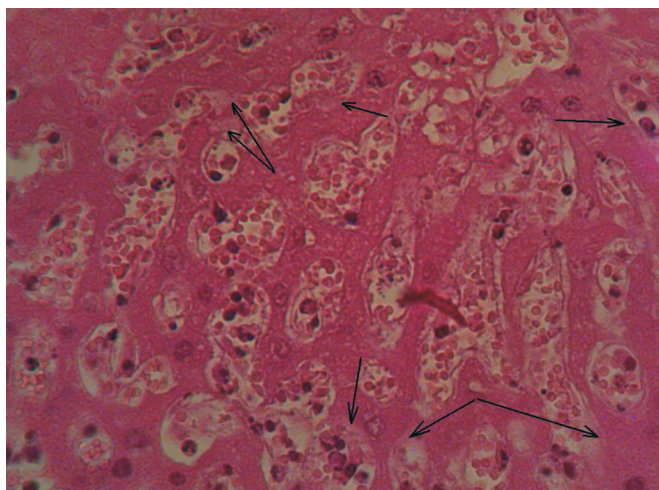


Рис. 6. Фрагмент печени инфицированной мыши (доза 1×10^6 КОЕ/мл): светлые эозинофильные ореолы у синусоидных капилляров (↓). Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. $10 \times$ об. 100.

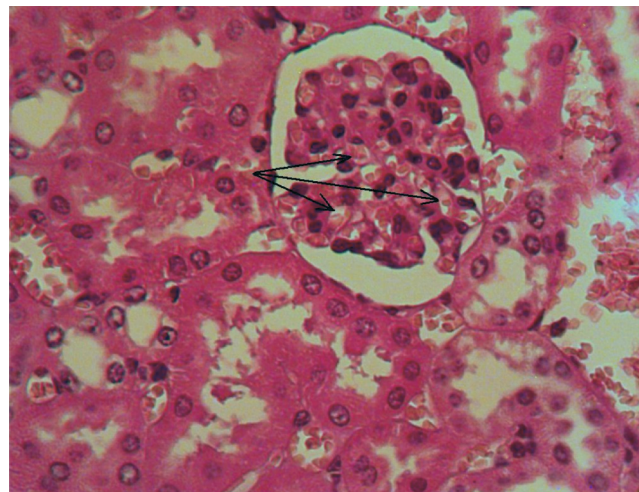


Рис. 7. Фрагмент коркового вещества почки контрольной мыши: капилляры клубочка нефрона заполнены эритроцитами (↓). Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. $10 \times$ об. 100.

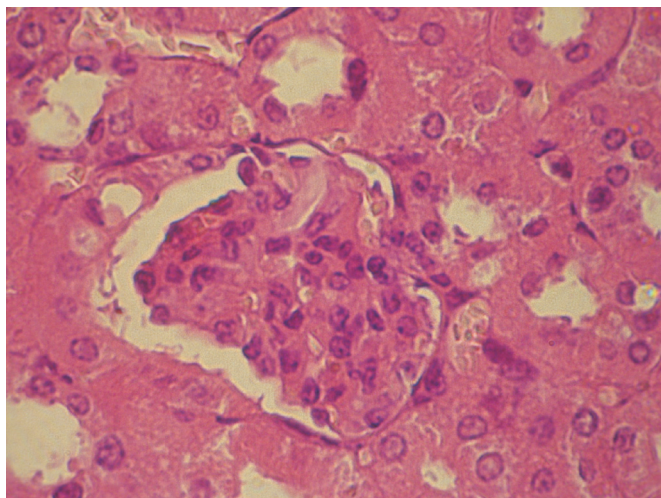


Рис. 8. Фрагмент коркового вещества почки инфицированной мыши (доза 1×10^3 КОЕ/мл): капилляры клубочка нефрона в срезе практически не видны (не кровенаполнены). Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 10 х об. 100.

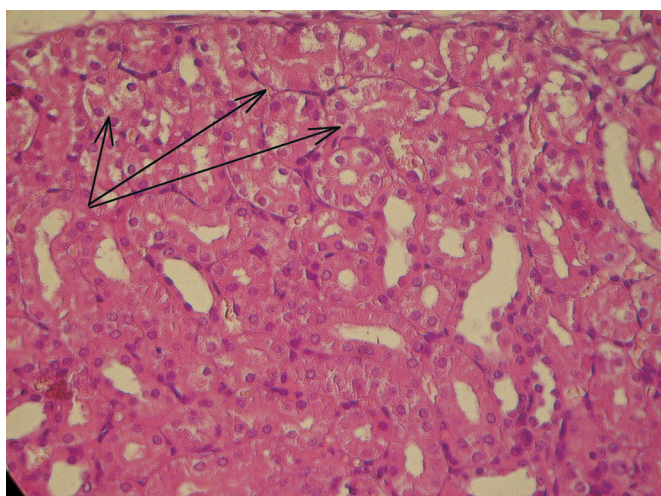


Рис. 9. Фрагмент периферической части коркового вещества почки инфицированной мыши (доза 1×10^4 КОЕ/мл): деструктивно измененные проксимальные каналцы нефронов (↓). Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 10 х об. 20.

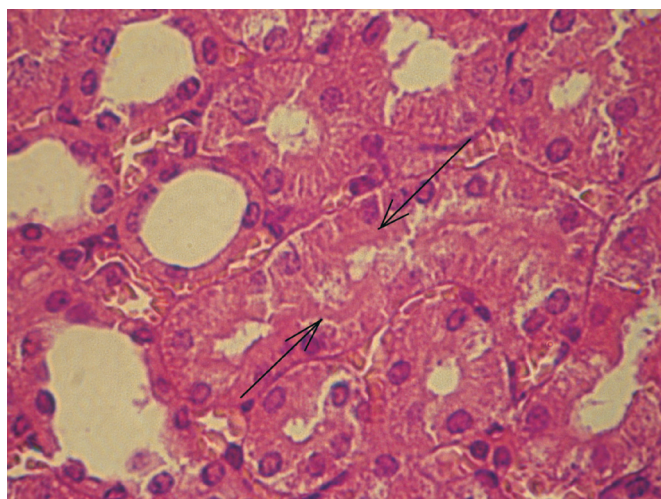


Рис. 10. Фрагмент коркового вещества почки инфицированной мыши (доза 1×10^5 КОЕ/мл): слой эозинофильного вещества на люминальной поверхности проксимального каналца (↓). Окр.: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 10 х об. 100.

ренхимы печени с замещением печеночных долек аморфными эозинофильными массами связана с интенсивным выходом плазмы из синусоидных капилляров при воспалении, вызванном возбудителем (что в специальной литературе обозначается термином «синдром капиллярной утечки»). Выявленные морфологические изменения паренхимы печени, как мы полагаем, связаны с бурным течением процесса воспаления, которое в определенной степени обусловлено специфической структурой и высокой проницаемостью микроциркуляторного русла этого органа.

Уникальной особенностью кровоснабжения почек, на которой основана функция фильтрации плазмы крови с образованием мочи, является так называемая «чудесная капиллярная сеть» клубочков нефронов. В условиях сниженного внутрипочечного кровотока, возникновения интратрениального венозного застоя и повышения внутриорганного венозного давления, возникающих при сепсисе [6, 7], «чудесная капиллярная сеть» нефронов недополучает нужного для эффективной фильтрации количества крови, и по этой причине падает фильтрационное давление, петли капилляров и капиллярные клубочки спадаются.

Существует интересное и небезосновательное предположение, что микроциркуляторные изменения в почках возникают раньше, чем нарушения гемодинамики в более крупных сосудах [10] и, хотя окончательное подтверждение этого предположения пока отсутствует, его авторы считают, что мониторинг изменения микроциркуляции может быть полезен для ранней диагностики сепсиса. Морфологические изменения почек в условиях исследованной нами модели не являются столь глубокими, как зарегистрированные изменения печени: деструкция паренхимы почек обнаруживается преимущественно на уровне проксимальных каналцев, очаги лейкоцитарной инфильтрации единичные и небольшие по площади. Эти данные согласуются с результатами других исследований [11], в которых указывается, что структурные изменения почек не сопровождаются выраженным воспалением и некрозом и не отражают ту тяжесть поражения функции выделительной системы, которая характеризует сепсис. Что касается гистологических изменений проксимальных извитых каналцев, их достаточно сложно объяснить, не прибегая к литературным справкам. Так, в литературе имеются данные о том, что липополисахарид — эндотоксин грамотрицательных бактерий, к числу которых принадлежит *Pseudomonas aeruginosa* 1840, способен проникать через почечный фильтр в полость капсулы клубочка нефрона [2] и прямо воздействовать на эпителий проксимальных извитых каналцев (первого участка реабсорбционной системы корковых нефронов). Это воздействие заключается в активации функции пероксисом эпителиоцитов по TLR-4-зависимому пути и стимулировании деструктивных изменений этих клеток. В механизме нарушения реабсорбционной функции проксимальных каналцев (помимо разрушения эпителиоцитов их стенки) определенная роль, как мы полагаем, принадлежит отложению белков плазмы на люминальной поверхности каналцев. Детрит апикальных частей эпителиоцитов совместно с белками плазмы, реабсорбция которых нарушена (или затруднена), перекрывают просветы проксимальных каналцев и могут частично или полностью исключить тот или иной отрезок каналцев из функции реабсорбции.

Заключение

Морфологические особенности печеночных синусоидных капилляров и капиллярной сети почечных нефронов, связанные с функциональной специализацией, вносят определенные коррективы в характер и механизм гистологических изменений печени и почек при сепсисе.

Список литературы

1. Langenberg C., Bellomo R., May C., Wan L., Egi M., Morge-ra S. Renal blood flow in sepsis. *Crit. Care.* 2005; 9(4): 363-74. DOI: 10.1186/cc3540
2. Langenberg C., Wan L., Egi M., May C.N., Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69: 1996-2002. DOI: 10.1038/sj.ki.5000440
3. Langenberg C., Bellomo R., May C.N., Egi M., Wan L., Mor-gera S. Renal vascular resistance in sepsis. *Nephron Physiol.* 2006; 104(1): 1-11. DOI: 10.1159/000093275
4. Langenberg C., Wan L., Egi M., May C.N., Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1614-8. DOI: 10.1007/s00134-007-0734-8
5. Matejovic M., Radermacher P., Thongboonkerd V. From he-modynamics to proteomics: Unrevealing the complexity of acute kidney injury in sepsis. In: *Yearbook of Intensive care and emergency medicine.* Ed J.L.Vincent. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
6. Chvojka J., Sykora R., Krouzecky A., Radej J., Varnerova V., Karvunidis T., Hes O., Novak I., Radermacher P., Matejovic M. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit. Care.* 2008; 12(6): 149-64. DOI: 10.1186/cc7164
7. Gullichsen E. Renal perfusion and metabolism in experimental endotoxin shock. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1991; 560: 7-31.
8. Nahum E., Skippen P.W., Gagnon R.E., Macnab A.J., Skars-gard E.D. Correlation of near-infrared spectroscopy with perfusion parameters at the hepatic and systemic levels in an endotoxemic shock model. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12(10): 313-7.
9. Secchi A., Ortanderl J.M., Schmidt W., Gebhard M.M., Mar-tin E., Schmidt H. Effect of endotoxemia on hepatic portal and sinu-soidal blood flow in rats. *J. Surg. Res.* 2000; 89(1): 26-30. DOI: 10.1006/jsre.1999.5811
10. Hua T., Wu X., Wang W., Li H., Bradley J., Peberdy M.A., Ornato J.P., Tang W. Micro- and Macro Circulatory Changes During Sepsis and Septic Shock in a Rat Model. *Shock.* 2017. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000954

11. Wan L., Bagshaw S.M., Langenberg C., Saotome T., May C., Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit. Care Med.* 2008; 36(4 Suppl.): 198-203. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168ccd5

References

1. Langenberg C., Bellomo R., May C., Wan L., Egi M., Morge-ra S. Renal blood flow in sepsis. *Crit. Care.* 2005; 9(4): 363-74. DOI: 10.1186/cc3540
2. Langenberg C., Wan L., Egi M., May C.N., Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69: 1996-2002. DOI: 10.1038/sj.ki.5000440
3. Langenberg C., Bellomo R., May C.N., Egi M., Wan L., Mor-gera S. Renal vascular resistance in sepsis. *Nephron Physiol.* 2006; 104(1): 1-11. DOI: 10.1159/000093275
4. Langenberg C., Wan L., Egi M., May C.N., Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1614-8. DOI: 10.1007/s00134-007-0734-8
5. Matejovic M., Radermacher P., Thongboonkerd V. From he-modynamics to proteomics: Unrevealing the complexity of acute kidney injury in sepsis. In: *Yearbook of Intensive care and emergency medicine.* Ed J.L.Vincent. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
6. Chvojka J., Sykora R., Krouzecky A., Radej J., Varnerova V., Karvunidis T., Hes O., Novak I., Radermacher P., Matejovic M. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit. Care.* 2008; 12(6): 149-64. DOI: 10.1186/cc7164
7. Gullichsen E. Renal perfusion and metabolism in experimental endotoxin shock. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1991; 560: 7-31.
8. Nahum E., Skippen P.W., Gagnon R.E., Macnab A.J., Skars-gard E.D. Correlation of near-infrared spectroscopy with perfusion parameters at the hepatic and systemic levels in an endotoxemic shock model. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12(10): 313-7.
9. Secchi A., Ortanderl J.M., Schmidt W., Gebhard M.M., Mar-tin E., Schmidt H. Effect of endotoxemia on hepatic portal and sinu-soidal blood flow in rats. *J. Surg. Res.* 2000; 89(1): 26-30. DOI: 10.1006/jsre.1999.5811
10. Hua T., Wu X., Wang W., Li H., Bradley J., Peberdy M.A., Ornato J.P., Tang W. Micro- and Macro Circulatory Changes During Sepsis and Septic Shock in a Rat Model. *Shock.* 2017. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000954
11. Wan L., Bagshaw S.M., Langenberg C., Saotome T., May C., Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit. Care Med.* 2008; 36(4 Suppl): 198-203. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168ccd5

Сведения об авторах:

Боровая Татьяна Геннадьевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, глав-ный научный сотрудник¹.

Жуховицкий Владимир Григорьевич — кандидат медицинских наук, заведующий¹, старший научный со-трудник².

Андреевская Светлана Георгиевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник¹.

Черкасова Мария Николаевна — младший научный сотрудник¹.