ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МІШИН ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ

УДК: 616.6-002.2-022.7-06-092.9:612.465(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ-МАТЕРІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПОТОМСТВА

Спеціальність 222 – Медицина
Галузь знань 22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Ю.М. Мішин

Науковий керівник: Мирошниченко Михайло Сергійович, доктор медичних наук, професор

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Мішин Ю.М. Патогенетичні механізми впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів під час вагітності на морфофункціональний стан нирок потомства. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2026.

Захист дисертаційної роботи відбудеться в разовій спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету МОЗ України, Харків, 2026.

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та вирішення поставленої мети - визначення патогенетичних механізмів впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів під час вагітності на нирки потомства шляхом вивчення їх морфофункціональних особливостей, клітинного та гуморального імунітету, цитокінового балансу та активності нирковоспецифічних ферментів у потомства.

Дисертаційне дослідження було проведено в п'ять етапів: на *першому етапі* проведено аналіз архівної документації нефрологічного відділення КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня» з метою визначення структурної характеристики нефропатології у дітей Харківського регіону, що народилися від матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічних запальних захворювань сечостатевої системи. На *другому етапі* вивчено збудників запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок. *На третьому етапі* проведено експеримент на щурах популяції WAG з метою моделювання материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, викликаного клінічними штамами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Даний експеримент проведено в два етапи. На першому етапі,

використовуючи статевозрілих самок-щурів популяції WAG, визначено методологію (доза, кратність введення та спосіб введення інфекційного агенту) моделювання хронічного запального процесу сечостатевої системи. На другому етапі експерименту, використовуючи розроблену методику, проведено моделювання вище зазначено процесу, потім самки вагітніли та народжували. Частина потомства виведена з експерименту на 7 добу життя, а частина у віці 1 та 2 місяців. *На четвертому етапі* дослідження проведено ультразвукове дослідження нирок потомства, біохімічне, гематологічне, імунологічне та морфологічне дослідження експериментального матеріалу. На *п'ятому етапі* проведено комплексний статистичний аналіз отриманих даних з визначенням основних патогенетичних ланок пошкодження нирок потомства, враховуючи вид збудника запального захворювання сечостатевої системи вагітних жінок та активність його факторів патогенності.

Комісія з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету схвалила протокол дисертаційного дослідження до початку проведення експерименту на засіданні 20 вересня 2022 року, (протокол № 1) і підтвердила відповідність проведеного дослідження діючому законодавству України та міжнародним етичним вимогам на засіданні 4 березня 2026 року (протокол № 3).

Під час виконання дисертаційного дослідження використовувались патофізіологічний, патоморфологічний, гістологічний, мікробіологічний, епідеміологічний аналіз, гематологічний, імунологічний, біохімічний, інструментальний, статистичний методи дослідження.

В результаті проведеного ретроспективного дослідження архівного матеріалу медичних карт та історій хвороб дітей з нефропатологією, а також даних анкетування матерів, які під час вагітності хворіли на запальні захворювання сечостатевої системи було встановлено, що провідними критеріями, за якими можна виявити ризик розвитку патології нирок залежно від віку дитини, дебют захворювання та супутній діагноз є: уропатоген,

триместр вагітності в якому відбулося виникнення або загострення захворювання у вагітної та стать дитини.

Основними збудниками інфекцій сечової системи у вагітних жінок Харківської області виступають *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, серед яких превалюючими є Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*.

Провідними збудниками хронічних запальних захворювань сечостатевої системи вагітних є *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*, які мають високий рівень ферментативної активності та здатність формувати щільні біоплівки, що сприяє тривалому й тяжкому перебігу запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок. Було виявлено закономірність – уроізоляти, які володіли високою ДНК-азною активністю були здатні утворювати біоплівки високої щільності.

Експериментальні моделі урогенітального хронічного інфекційного процесу бактеріальної етіології є ключовими для вивчення механізмів патогенезу розвитку патології нирок потомства, що пов'язано з інфікуванням жінок під час вагітності або ще до вагітності з визначенням тригерних факторів розвитку запального процесу. Для відтворення експериментальної моделі хронічного запального процесу сечостатевої системи у щурів-самиць популяції WAG були використані уроізоляти *Proteus mirabilis* (10^8 КУО/мл) та *Streptococcus pyogenes* (10^6 КУО/мл), які володіли найбільшою здатністю до формування щільних біоплівок: *Proteus mirabilis* - 3,86 од.ощ., та *Streptococcus pyogenes* – 4,48 од.ощ. Ізоляти вводились один раз на добу три дні поспіль в об'ємі 0,2 мл трансуретрально та вагінально за допомогою катетеру 3FR/1,0*130mm. На 10 добу експериментального дослідження інтраперитонеально одноразово вводили референтні штами *Proteus mirabilis* (ГІСК 160208 = SS F403) в концентрації 10^{10} КУО/мл та *Streptococcus pyogenes* (653; ІВС №1 ГІСК 130001) в концентрації 10^8 КУО/мл. На 20 добу експерименту до щурів-самиць усіх груп були підсаджені самці. Через 19-22

доби після підсадки самців самиці народжували нащадків. В результаті морфологічного дослідження у щурів-самиць було виявлено в органах статевої системи хронічний вагініт, хронічний цервіцит, хронічний ендометрит та міометрит, хронічний оофорит, а в органах сечової системи – хронічний уретрит, хронічний цистит та хронічний пієлонефрит.

Надалі було досліджено особливості зміни параметрів нирок потомства, пренатальний розвиток яких відбувався в умовах хронічного запального процесу сечостатевої системи їх матерів, спричиненого *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Результати ультразвукового дослідження нирок свідчать про те, що у щурят за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* було виявлено зменшення нирок у всіх вікових групах порівняно з групою контролю та дослідною групою щурят за впливу факторів патогенності *Proteus mirabilis*; прогресивне стоншення паренхіми нирок у всіх вікових групах порівняно з групою контролю; підвищення ехогенності парехіми нирок визначалося тільки у щурят за впливу факторів патогенності уроізоляту *Streptococcus pyogenes*, у всіх вікових групах порівняно з групою контролю. У щурят за впливу факторів патогенності *Proteus mirabilis* було виявлено тільки тенденцію до зменшення розмірів нирок та невелике стоншення паренхіми порівняно з групою контролю, а ехогенність паренхіми суттєво не відрізнялися між собою у всіх вікових категоріях та групою контролю.

В експерименті виявлено динаміку змін показників еритропоезу залежно від виду збудника хронічного запального процесу сечостатевої системи та віком нащадків, що піддавалися впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* в пренатальному періоді та встановлено дефіцит еритропоетину у всіх дослідних групах, особливо у 2-місячних щурів за впливу факторів патогенності *Proteus mirabilis*. Результати проведеного експериментального дослідження підтверджують участь порушеного обміну заліза в патогенезі розвитку анемії у нащадків, народжених від матерів,

вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи. Експериментально встановлено патофізіологічне значення зміни показників еритропоезу у механізмах розвитку анемії у потомства, що внутрішньоутробно піддавалося впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи матерів бактеріальної етіології.

За впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи під час вагітності відбуваються зміни показників адаптивного імунітету у потомства: встановлено дисбаланс кількості субпопуляцій Т- лімфоцитів та дефіцит В - лімфоцитів у периферичній крові. Провідним фактором патогенезу В - лімфоцитопенії є підвищена сприйнятливість клітин до апоптозу. Найбільший дисбаланс за вмістом IL-2 спостерігався у всіх вікових категоріях потомства за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes,* а IL-17 спостерігався у всіх вікових категоріях потомства за впливу факторів патогенності *Proteus mirabilis*.

Нейтрофільні позаклітинні пастки забезпечують реалізацію роботи вродженого імунітету за рахунок бактеріостатичної дії на патогени з подальшою бактерицидною дією лізосомально-катіонних білків на патогени з подальшим їх фагоцитозом.

При дослідженні активності нирковоспецифічних ферментів було встановлено, що стабільне підвищення концентрації N-ацетил-b-D-глюкозамінідази в обох групах пояснюється серйозною дисфункцією ниркових канальців, а суттєве послідовне зростання активності γ-глутамілтранспептидази протягом усього періоду, обумовлено пошкодженням мембран клітин ниркових канальців, особливо у 7-денних щурів за впливу *Streptococcus pyogenes*, збільшення концентрації лактатдегідрогенази у 7-добових щурів обох експериментальних груп свідчить про цитоліз клітин канальців, внаслідок гіпоксії, але у 1-місячних щурів обох дослідних груп активність даного ферменту знижувалася, і у 2-місячних щурів відповідала контрольним значенням. Це можна пояснити тим,

що процес цитолізу поступово слабшає, ймовірно, внаслідок активізації захисних систем, які запобігають руйнуванню клітини.

На підставі кореляційного аналізу визначено зв'язки між показниками імунного стану, цитокінового балансу, еритропоезу та значеннями нирковоспецифічних ферментів та проведено систематизацію провідних діагностичних й прогностичних факторів ризику розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів, враховуючи природу патогену.

Значущість роботи визначається отриманням нових знань про механізми пренатального впливу материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології на потомство в різні терміни та залежно від виду патогену, які розширяють та поглиблюють уявлення про зміни провідних показників еритропоезу, імунного та морфологічного стану, нирковоспецифічних ферментів, цитокінів, як прогностичних критеріїв ризику розвитку нефропатології у потомства. Особливе значення має встановлення взаємозв'язків між діагностичними критеріями ризику розвитку патології нирок у потомства й анемії залежно від дії факторів патогенності етіологічного чинника.

Ключові слова: експеримент, щури, хронічне запальне захворювання, нирки, імунітет, інтерлейкіни, кров, морфологічне дослідження, ультразвукове дослідження, мікроорганізми, патогенетичні механізми, імунокомпетентні клітини, еритроцити та лейкоцити.

SUMMARY

Mishyn Yu. M. Pathogenetic mechanisms of influence of chronic genitourinary system inflammatory process in rats during pregnancy on the morphofunctional state of offspring's kidneys. Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

The thesis for a degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 "Health Care" in the specialty 222 "Medicine". Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The defense of the dissertation will take place at a one-time specialized academic council of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The dissertation presents a theoretical generalization and solution to the current problem – determining the pathogenetic mechanisms of prenatal influence of maternal chronic genitourinary system inflammatory process in rats on the kidneys of the offspring by studying the morphofunctional features, cellular and humoral immunsty, cytokine balance and activity of kidney-specific enzymes in the offspring.

The research was conducted in five stages: at *the first stage,* an analysis of the archival documentation of the nephrology department of the MNE KRC "Regional Children's Clinical Hospital" was carried out in order to determine the structural characteristics of nephropathology in children of Kharkiv region born to mothers whose pregnancies occurred against the background of chronic genitourinary system inflammatory diseases. At *the second stage,* pathogens of inflammatory diseases of the genitourinary system in pregnant women have been studied. At *the third stage,* an experiment was conducted on WAG population rats to simulate maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by clinical strains of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. This experiment was carried out in two parts. First of all, the methodology (dose, frequency of administration and method of

infectious agent administration) for modeling the genitourinary system inflammatory process was determined using sexually mature female WAG population rats. At the second part of experiment, using the developed methodology, the above-mentioned process was simulated, then the females became pregnant and gave birth. The offspring was removed from the experiment on the 7th day of life, at the age of 1 and 2 months. At *the fourth stage* of the research, ultrasound examination of the offspring's kidneys, biochemical, hematological, immunological and morphological examination of the experimental material were performed. At *the fifth stage,* a comprehensive statistical analysis of the obtained data was conducted to determine the main pathogenetic links of kidney damage in offspring, taking into account the type of pathogen that caused genitourinary system inflammatory diseases in pregnant women and the activity of its pathogenic factors.

The Ethics and Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University approved the dissertation research protocol prior to the start of the experiment at the meeting on September 20, 2022, (protocol No. 1) and confirmed the compliance of conducted research with the current legislation of Ukraine and international ethical requirements at the meeting on March 4, 2026 (protocol No.3).

During the research pathophysiological, pathomorphological, histological, microbiological, hematological, immunological, biochemical, instrumental and statistical research methods were used.

As a result of a retrospective study of archival material of medical records and medical histories of children with nephropathology, as well as data from a questionnaire survey of mothers who suffered from genitourinary system inflammatory diseases during pregnancy, it was found that the leading criteria by which the risk of developing kidney pathology can be identified depending on the age of child, debut of disease and concomitant diagnosis are: uropathogen , trimester of pregnancy in which the disease occurred or worsened, and the sex of child.

The leading pathogens of urinary tract infections in pregnant women in the Kharkiv region are *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae,*

Pseudomonas aeruginosa, among which Escherichia coli, Proteus mirabilis, Streptococcus pyogenes appear prevalent.

The leading pathogens of chronic genitourinary system inflammatory process in pregnant women were *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis*, which have high levels of enzymatic activity and ability to form dense biofilms, which contribute to the prolonged and severe course of genitourinary system inflammatory diseases in pregnant women. Such pattern was noted as uroisolates that had high DNAse activity were able to form biofilms of very high density.

Experimental models of bacterial genitourinary chronic infectious process are key ones for studying the mechanisms of pathogenesis of kidney pathology in offspring, which is associated with infection in women during pregnancy or even before pregnancy, with the identification of trigger factors for the development of inflammatory process. Uroisolates were used to reproduce the experimental model of chronic genitourinary system inflammatory process in WAG population female rats. *Proteus mirabilis* (10^8 CFU/ml) and *Streptococcus pyogenes* (10^6 CFU/ml) that had the greatest ability to form dense biofilms: *Proteus mirabilis* – 3.86 units, and *Streptococcus pyogenes* – 4.48 units of optical density. Isolates were administered once a day for three consecutive days in a volume of 0.2 ml transurethrally and transvaginally using a 3 FR /1.0*130 mm catheters. On the 10th day of the experimental study, the following was administered intraperitoneally once: reference strain *Proteus mirabilis* (GISK 160208 = SS F403) at a concentration of 10^{10} CFU/ml and *Streptococcus pyogenes* (653; IBC No. 1 GISK 130001) at a concentration of 10^8 CFU/ml. On the 20th day of the experiment, males met female rats of all groups. 19-22 days after this, females gave birth to offspring. As a result of morphological study, chronic vaginitis, chronic cervicitis, chronic endometritis and myometritis, chronic oophoritis were detected in the organs of the reproductive system of female rats, and chronic urethritis, chronic cystitis and chronic pyelonephritis were detected in the organs of the urinary system.

Further, the peculiarities of changes in the parameters of the kidneys of offspring with prenatal influence of maternal chronic genitourinary system

inflammatory process caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* were investigated. The results of renal ultrasound indicate that in rat pups exposed to pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*, a decrease in kidneys in all age groups was found compared to the control group and experimental group of rat pups exposed to pathogenicity factors of *Proteus mirabilis*; progressive thinning of the renal parenchyma in all age groups compared to the control group, increased echogenicity of renal parenchyma was determined only in rat pups under the influence of pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes* in all age groups compared to the control group. In groups of rats exposed to pathogenicity factors of *Proteus mirabilis* uroisolate, only a tendency towards a decrease in kidney size and a slight thinning of the parenchyma were detected compared to the control group, and the echogenicity of the parenchyma did not differ significantly among all age categories and the control group.

The experiment revealed the dynamics of changes in erythropoiesis indicators depending on the type of chronic genitourinary system inflammatory process pathogen and the age of offspring with prenatal influence of maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* uroisolates. Erythropoietin deficiency was found in all experimental groups, especially in 2-month-old rats exposed to pathogenicity factors of *Proteus mirabilis*. The results of the conducted experimental study confirm the participation of impaired iron metabolism in the pathogenesis of anemia in offspring born to mothers with chronic genitourinary system inflammatory process during pregnancy. The pathophysiological significance of changes in erythropoiesis indicators in the mechanisms of anemia development in offspring with prenatal influence of maternal bacterial chronic genitourinary system inflammatory process was experimentally established.

Under the influence of chronic genitourinary system inflammatory process during pregnancy, changes in indicators of adaptive immunity occur in offspring: an imbalance in the number of T-lymphocyte subpopulations and a deficiency of B-lymphocytes in the peripheral blood were established. The leading factor in the

pathogenesis of B- lymphocytopenia is increased susceptibility of cells to apoptosis. The greatest imbalance in the content of IL2 was observed in all age categories of offspring exposed to pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes,* and IL17 was observed in all age categories of offspring exposed to pathogenicity factors of *Proteus mirabilis*.

Neutrophil extracellular traps ensure the implementation of the humoral link of immunity due to the bacteriostatic effect on pathogens with the subsequent bactericidal effect of lysosomal cationic proteins on pathogens with their subsequent phagocytosis.

When studying the activity of kidney-specific enzymes, it was found that the stable increase in the concentration of N-acetyl-b-D-glucosaminidase in both groups is explained by serious dysfunction of the renal tubules, and a significant consistent increase in the activity of γ- glutamyl transpeptidase throughout the entire period, caused by damage of renal tubular cells membranes, especially in 7-day-old rats exposed to *Streptococcus pyogenes*, an increase in the concentration of lactate dehydrogenase in 7-day-old rats of both experimental groups indicates cytolysis of tubular cells due to hypoxia, but in 1-month-old rats of both experimental groups, the activity of this enzyme decreased, and in 2-month-old rats it corresponded to control values. This can be explained by the fact that the process of cytolysis gradually weakens, probably due to the activation of protective systems that prevent cell destruction.

Based on correlation analysis, the relationships between indicators of immune status, cytokine balance, erythropoiesis and values of kidney-specific enzymes were determined and the leading diagnostic and prognostic risk factors for the development of nephropathology in offspring with prenatal influence of maternal chronic genitourinary system inflammatory process were systematized, taking into account the nature of the pathogen.

The significance of the work is determined by obtaining new knowledge about the mechanisms of prenatal influence of maternal bacterial chronic genitourinary system inflammatory disease on the offspring at different times and depending on

the type of pathogen, which expand and deepen the understanding of changes in leading indicators of erythropoiesis, immune and morphological state, kidney-specific enzymes, cytokines, as prognostic criteria for the risk of developing nephropathology in offspring. The establishment of relationships between diagnostic criteria for the risk of developing kidney pathology in offspring and anemia depending on the action of pathogenicity factors of the etiological agent is of particular importance.

Keywords: experiment, rats, chronic inflammatory disease, kidneys, immunity, interleukines, blood, morphologic study, ultrasound examination, microorganisms, pathogenetic mechanisms, immunocompetent cells, erythrocytes and leukocytes.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації

1. Мирошниченко, М. С., **Мішин, Ю. М.**, Пасієшвілі, Н. М., Капустник, Н. В., Мішина, М. М., Мозгова, Ю. А., Марченко, І. А., & Мирошниченко, С.О. (2023). Етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок: сучасний стан проблеми. *Нирки, 12* (3), 28-33. www.mif-ua.com, http://kidneys.zaslavsky.com.ua. https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3. 2023. 417 (Наукове фахове видання України категорії «**Б»**) (*Особистий внесок здобувача:* встановлено етіологічні фактори виникнення урогенітальної інфекції вагітних залежно від віку та терміну вагітності).

2. **Мішин, Ю. М**. (2024). Динаміка змін показників еритропоезу у нащадків за пренатального впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P.mirabilis* та *S.pyogenes. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, *24* (4 (88)), 206-211. https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.206. (Наукове фахове видання України категорії **«Б»**).

3. **Мішин, Ю. М**. (2024). Характеристика морфометричних показників нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, *4*(18), 54-59. https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-8. (Наукове фахове видання України категорії **«Б»**).

4. **Мішин, Ю. М**. (2024). Морфометричні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis. Перспективи та інновації науки*

(Серія «Медицина»), *12*(46), 1765-1776. https://doi.org/10.52058/ 2786- 4952-2024 -12(46)- 1765-1776 (Наукове фахове видання України категорії **«Б»**).

5. **Мішин, Ю. М**. (2025). Особливості зміни параметрів нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології, за результатами ультразвукового дослідження. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, *25* (1(89)), 121-127. https://doi.org/10.31718/ 2077-1096.25.1.121 (Наукове фахове видання України категорії **«Б»**).

6. Мирошниченко, М. С., **Мішин, Ю. М.**, Мішина, М. М., Марченко, І. А., & Буров, А. М. (2025). Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, *33* (2 (53)), 168-177. https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01. (Наукове фахове видання України категорії **«Б»**; журнал індексується в наукометричній базі даних **«Scopus»,** Q4) (*Особистий внесок здобувача*: визначено особливості зміни показників цитокінового балансу у потомства).

7**.** Bondarenko, O., **Mishyn, Yu**., Myroshnychenko, M., Mishyna, M., Marchese, A., Pisi, R., Aiello, M., & Chetta, A. (2025). Results of a retrospective analysis to identify the causes of nephropathologies in prenatal children exposed to maternal inflammatory process of bacterial etiology of the genitourinary system. *Acta Biomed, 96*(6), 17243. doi:10.23750/abm.v96i6.17243; https://mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/onlinefirst/view/17243 (Журнал індексується в наукометричній базі даних **«Scopus»**, Q3) (*Особистий внесок здобувача:* проведено ретроспективний аналіз історій хвороб дітей з нефропатологією й опитувальні карти матерів та досліджено провідні критерії ризику розвитку захворювань нирок у дітей різного віку та статі).

8. Myroshnychenko, M., & **Mishyn, Yu**. (2025). Chronic inflammatory process of the urinary system in wistar albino glaxo rats population: development of own modeling methodology. *Електронний науковий журнал «Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)»*, *7*(53), 1748-1767. https://doi.org/ 10.52058/ 2786-4952-2025-7(53)-1748-1767. (Наукове фахове видання України категорії **«Б»**) (*Особистий внесок здобувача:* визначено інфікуючі дози уропатогенів, відтворення експериментальної моделі).

9. **Mishyn, Yu**. **M**. (2025). Blood film indexes in offspring with prenatal influence of experimental maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* uroisolates. *Електронний науковий журнал «Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)»*, *8*(54), 1945-1951. https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-1944-195 (Наукове фахове видання України категорії **«Б»**).

10. **Mishyn, Yu. M**., Malanchuk, S. H., Mishyna, M. M., Mozgova, Yu. A., Marchenko I. A., & Kot, Yu.H. (2025). Features of phagocytic link of immunity and the role of lysosomal cationic proteins in neutrophil extracellular traps formation in offspring exposed prenatally to maternal chronic genitourinary system inflammatory disease of bacterial etiology. *Karazin Journal of Immunology*, *8* (2 (16)), 214-227. (Наукове фахове видання України: журнал індексується в наукометричній базі даних **«Scopus»**, Q4) (*Особистий внесок здобувача:* проведено експериментальні дослідження, аналіз та інтерпретація отриманих даних, статистична обробка даних).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Мирошниченко, М. С., **Мішин, Ю. М.**, & Марченко, І. А. (2022). Обґрунтування вивчення особливостей впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріально-грибкової етіології під час вагітності на морфофункціональний стан нирок потомства в експерименті. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та

імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 105. (*Особистий внесок здобувача:* проведено літературний аналіз).

2. Мирошниченко, М. С., **Мішин, Ю. М.**, Марченко, І. А., & Маланчук, С. Г. (2022). Значення формування нейтрофільних позаклітинних пасток при хронічному запальному процесі сечостатевої системи під час вагітності. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 107. (*Особистий внесок здобувача:* визначено роль нейтрофільних позаклітинних пасток при урогенітальної інфекції вагітних).

3. Мирошниченко, М. С., **Мішин, Ю. М**., Марченко, І. А., & Мішина, М.М. (2022). Перспективи розробки експериментальної моделі запального процесу сечостатевої системи бактеріально-грибкової етіології залежно від активності провідних факторів патогенності збудників. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 109. (*Особистий внесок здобувача*: визначено підходи до розробки моделі хронічного запального процесу в експерименті на щурах).

4. Мирошниченко, М. С., & **Мішин, Ю. М.** (2023). Визначення продукції ферментів патогенності *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* - збудників пієлонефритів у вагітних. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання» до 100-річча кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету: 3 листопада 2023 року, м. Харків, 54-55. (*Особистий внесок здобувача:* визначено продукцію ферментів патогенності *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* у вагітних).

5. **Мішин, Ю. М**. (2024). Фагоцитарна активність нейтрофілів та формування NETs у крові 7-добових щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи,

спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Збірник матеріалів Фестивалю молодіжної науки 2024 «Медицина третього тисячоліття». 5–17 січня 2024 р. на базі Харківського національного медичного університету, 172.

6. **Мішин, Ю. М**. (2024). Оцінка параметрів еритропоеза у 7-добових щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P.mirabilis* та *S.pyogenes*. Матеріали III Науково-практичної міжнародної дистанційної конференції, 22 березня 2024 року, Харків. НФаУ, 132-133.

7. Mishyna, M., **Mishyn, Yu.**, Mozgova, Yu., & Malanchuk, S. (2024). Determination of multidrug-resistant *Proteus mirabilis* biofilm formation ability of urinary infection in pregnant women. 34th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ECCMID 2024. ESCMID Global 2024. 23.04 – 30.04 2024. P. 998. 09. Experimental microbiology, microbial pathogenesis & biofilms 09b. Host-pathogen interaction (incl basic microbiome studies, animal models). https://www.eccmid.org/online-platform. (*Особистий внесок здобувача:* визначено здатність до утворення біоплівок уроізолятами *Proteus mirabilis*).

8. Мирошниченко, М. С., & **Мішин, Ю. М**. (2024). Зміна показників адаптивного імунітету 2 - місячних щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P.mirabilis* та *S.pyogenes*. Матеріали IX Національного конгресу наукового товариства патофізіологів України під гаслом «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» з міжнародною участю (19-21 вересня 2024 р.). Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет, 155-156. (*Особистий внесок здобувача:* визначено особливості змін показників адаптивного імунітету).

9. **Мішин, Ю. М**. (2025). Рівень загального комплементу у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього

тисячоліття», секція «Теоретична та експериментальна медицина». Харків, ХНМУ, 5-7 лютого 2025 року, 339-340.

10. **Мішин, Ю. М**. (2025). Кілінгова активність нейтрофілів потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології. Міжнародна науково-практична конференція «Другі наукові читання пам'яті професора Д.О. Альперна: актуальні питання патологічної фізіології», 8-9 травня 2025 року, Харківський національний медичний університет, 80-81.

11. **Mishyn, Yu**., Mozgova, Yu., Marchenko, I., & Mishyna, M. (2025). *Streptococcus pyogenes* pathogenicity factors in the development of nephropathology in offspring born from mothers with relapse of chronic pyelonephritis during pregnancy. IX International Scientific and Practical Conference «Development of science: theories, methodology, practice and technologies», Paris, France October 28-31, 225-226. (*Особистий внесок здобувача:* проведено визначення адгезивної, ДНК-азної активності та здатність до формування щільних біоплівок ізолятів *Streptococcus pyogenes*).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Myroshnychenko, M., **Mishyn, Yu**., Mishyna, M., Marchenko, I., & Mozgova, Yu. (2023). 4.7. Urogenital inflammatory diseases in women of reproductive age as a cause of an unhealthy start of children's life: Ukranian and European research The EU Cohesion policy and healthy national development: Management and promotion in Ukraine: *monograph 2023*, 645p. (P. 528-534). https://repo.knmu. edu.ua/items/0c84c589-2141-4f6c-9cc6-0a1f2adae0b8. (Розділ колективної монографії) (*Особистий внесок здобувача:* проведено аналіз літературних даних, визначено актуальність вивчення етіології та імунного захисту при запальних захворюваннях сечостатевої системи жінок).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ..... 25

ВСТУП..... 27

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТОЛОГІЙ У ДІТЕЙ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ МАТЕРІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... 37

1.1 Запальні захворювання сечостатевої системи у жінок репродуктивного віку як причина нездорового початку дитячого життя..... 37

1.2 Етіологічні аспекти виникнення хронічних запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності..... 42

1.3 Особливості еритропоезу та стан імунної системи при патології нирок у вагітних жінок та їх дітей..... 47

1.4 Патогенетичне значення формування нейтрофільних позаклітинних пасток та продукції нирковоспецифічних ферментів у розвитку нефропатології..... 50

1.5 Перспективи розробки експериментальної моделі запального процесу сечостатевої системи бактеріального генезу залежно від активності провідних факторів патогенності збудників..... 55

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 59

2.1 Дизайн дослідження..... 59

2.2 Матеріали та методи дослідження..... 61

2.2.1 Ретроспективний аналіз архівних даних..... 61

2.2.2 Загальна характеристика вагітних жінок із запальними захворюваннями сечостатевої системи та визначення етіологічного чинника 63
2.2.3 Експериментальний метод..... 67
РОЗДІЛ 3 СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОПАТОЛОГІЙ У ДІТЕЙ ЗА ПРЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ МАТЕРІ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК..... 73
3.1 Ретроспективний аналіз архівної документації дітей з нефропатологією, що народилися від матерів із запальним захворюванням сечостатевої системи під час вагітності..... 73
3.2 Характеристика збудників запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок..... 89
3.2.1 Етіологічні особливості запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних жінок..... 91
3.2.2 Характеристика факторів патогенності збудників інфекційного процесу сечостатевої системи вагітних жінок..... 95
Висновки до розділу 3..... 101
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ-МАТЕРІВ, СПРИЧИНЕНОГО *STREPTOCOCCUS PYOGENES* Й *PROTEUS MIRABILIS* ТА ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ НИРОК ПОТОМСТВА... 103

4.1 Розробка методики моделювання хронічного запального процесу сечостатевої системи у щурів популяції WAG 103

4.2 Ультразвукові особливості нирок потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології..... 112

4.3 Морфологічні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології..... 118

4.3.1 Морфологічні особливості нирок потомства, яке народилося від щурів-матерів з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група)..... 118

4.3.2 Морфологічні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*..... 124

4.3.3 Морфологічні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*..... 133

Висновки до розділу 4..... 142

РОЗДІЛ 5 ДИНАМІКА ЗМІНИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО

СТАНУ, ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ Й АКТИВНІСТЬ ОСНОВНИХ НИРКОВО-СПЕЦИФІЧНИХ ФЕРМЕНТІВ У ПОТОМСТВА ЩУРІВ-МАТЕРІВ, ВАГІТНІСТЬ ЯКИХ ПЕРЕБІГАЛА НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ..... 144

5.1 Показники клінічного аналізу крові у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*..... 144

5.2 Динаміка змін показників еритропоезу у потомства за пренатального впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* 149

5.3 Особливості стану імунітету, цитокінового балансу та активність основних нирковоспецифічних ферментів у потомства за пренатального впливу уроізолятів *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*..... 155

5.3.1 Характеристика показників імунітету потомства від щурів-матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*..... 156

5.3.2 Фагоцитарна активність нейтрофілів та формування NETs в крові щурів за умов пренатального впливу

факторів патогенності *Proteus mirabilis* й *Streptococcus pyogenes*..... 161
5.3.3 Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*..... 167
5.3.4 Особливості продукції нирковоспецифічних ферментів у потомства, яке пренатально зазнало впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*..... 171
Висновки до розділу 5..... 174
РОЗДІЛ 6 СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТОЛОГІЇ У ПОТОМСТВА ЗА ВПЛИВУ МАТЕРИНСЬКОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНОГО УРОІЗОЛЯТАМИ *PROTEUS MIRABILIS* ТА *STREPTOCOCCUS PYOGENES* НА ПІДСТАВІ КОРЕЛЯЦІЙНОГО АНАЛІЗУ..... 177
Висновки до розділу 6..... 184
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 185
ВИСНОВКИ..... 202
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 206
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 207
ДОДАТКИ..... 245

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АКН - абсолютна кількість нейтрофілів

ББ - безсимптомна бактеріурія

ГПН - гострий пієлонефрит

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ЗЗЗС, мкМ/л - залізозв'язуюча здібність сироватки

ЛДГ - лактатдегідрогеназа

ЛКБ - лізосомально-катіонні білки

МКАТ - моноклональні антитіла

РІФ - реакція імунофлюоресценції

РНК - рибонуклеїнова кислота

СКХ - сечокам'яна хвороба

УЗД - ультразвукове дослідження

ФІ - фагоцитарний індекс

ФЧ - фагоцитарне число

ХЗЗСС - хронічні запальні захворювання сечостатевої системи

ХЗН - хронічне захворювання нирок

ХПН - хронічний пієлонефрит

ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації

$CD3^+$ - кластер диференціації Т-клітин

$CD4^+$ - Т-хелпери

$CD8^+$ - цитотоксичні Т-клітини

$CD11b^+$ - лімфоцити з маркерами адгезії

$CD16^+$ - натуральні кілери

$CD22^+$ - В-лімфоцити

$CD25^+$ - регуляторні, активовані Т-лімфоцити (маркер ранньої активації)

$CD95^+$ - апоптичні клітини

СН50 - система комплементу

EPO, пкг/мл - концентрація еритропоетину

γ-GT - γ-глутамілтранспептидаза

HB, g/L - рівень гемоглобіну

Hct, % - гематокрит

IgA - імуноглобулін А

IgG - імуноглобулін G

IgM - імуноглобулін М

IL-1β - інтерлейкін 1β

IL-2 - інтерлейкін 2

IL-4 - інтерлейкін 4

IL-6 - інтерлейкін 6

IL-10 - інтерлейкін 10

IL-17 - інтерлейкін 17

IXLA - імунохроматологічний аналіз

MCH, pg - середній вміст гемоглобіну в еритроциті

MCHC, g/L - середня концентрація гемоглобіну в еритроциті

MCV, fL - середній об'єм еритроцитів

NAG - N-ацетил-b-D-глюкозамінідаза

NETs - нейтрофільні позаклітинні пастки

NЧ (Ag-NETs) - кількість (число) антигенів в NETs (ум.од.)

PBS – забуферений фізіологічний розчин

PI - пропідія йодид

P. mirabilis - *Proteus mirabilis*

RDW, 10^{12}/L - кількість еритроцитів

RDW-CV, fL - ширина розподілу еритроцитів в абсолютних одиницях

RDW-SD, % - ширина розподілу еритроцитів по об'єму у відсотках

Ret, % - кількість ретикулоцитів

sFe, мкМ/л - сироваткове залізо

S. pyogenes - *Streptococcus pyogenes*

WAG - щури популяції Wistar Albino Glaxo

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічні запальні захворювання сечостатевої систем (ХЗЗСС) у жінок є глобальною медичною, соціальною та економічною проблемою сьогодення, з якою щодня стикаються фахівці різних спеціальностей [7]. У світі ХЗЗСС у жінок посідають друге місце в структурі всіх мікробно-запальних захворювань [61]. Етіопатогенез хронічних запальних захворювань сечової та статевої систем має спільні риси, оскільки статеві органи та органи сечової системи у процесі ембріогенезу розвиваються з єдиного зародкового листка, вони мають тісний анатомо-фізіологічний зв'язок, загальне кровопостачання та лімфатичну систему [119]. ХЗЗСС у матерів виступають фактором, що впливає на розвиток патології нирок плода та новонародженого [122, 188]. Проведені дослідження свідчать про частий розвиток у таких новонароджених запального процесу в нирках, що пояснюється морфофункціональною незрілістю даного органу та місцевого імунітету [15, 93, 188]. Материнські ХЗЗСС спричиняють в організмі новонародженого розвиток дисфункції імунної системи, призводять до протеїнурії, надмірного відкладення колагену та до ушкодження нирок [55], може виступати одним із факторів, що негативно впливає на ембріогенез нирок нащадків на органному, тканинному та субклітинному рівнях. Ученими показано збільшення кількості випадків з вродженими аномаліями нирок та сечовивідних шляхів у дітей, які внутрішньоутробно піддавалися впливу вищезазначеної патології матері [107, 127, 161]. Зміни в нирках новонароджених та дітей перших років життя, що обумовлені дією негативних факторів, як правило, протікають малосимптомно або без будь-яких специфічних клінічних проявів. Останній факт унеможливлює проведення своєчасних діагностичних та лікувальних заходів [85], в результаті чого захворювання нирок у дітей виявляються на пізніх стадіях, коли відбувається ремоделювання нирки, розвиток хронічної хвороби нирок та становлення хронічної ниркової недостатності. Отже, з метою попередження розвитку

патології нирок у дітей, своєчасного проведення діагностичних та лікувальних заходів актуальним на сьогодні питанням є розуміння ключових патогенетичних механізмів впливу різних негативних факторів упродовж внутрішньоутробного періоду, коли відбувається нефрогенез.

Виконання експериментального дослідження для вивчення патогенезу інфекцій сечостатевої системи у вагітних з метою встановлення впливу інфекційного процесу на розвиток патології плода є актуальним питанням патологічної фізіології, яке недостатньо вивчено на сьогодні. Це дослідження розширить наявні фундаментальні уявлення про патогенез патології нирок залежно від вікової категорії і слугуватиме основою для виявлення груп ризику розвитку важких ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження виконувалось в рамках науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету на тему: «Патогенетичні механізми негативного впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів у період вагітності на морфофункціональний стан органів потомства» (№ держреєстрації 0123U100198, 2022 – 2027 рр.). Аспірант був співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи, в рамках якої було розроблено методику моделювання хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології у щурів, а також визначені провідні патогенетичні механізми, що лежать в основі розвитку патології нирок у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу хронічного запального захворювання сечостатевої системи матері.

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження: визначити патогенетичні механізми впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів під час вагітності на нирки потомства шляхом вивчення їх морфофункціональних

особливостей, клітинного та гуморального імунітету, цитокінового балансу та активності нирковоспецифічних ферментів у потомства.

Для досягнення поставленої мети було визначено *завдання*:

1. Надати структурну характеристику нефропатологій у дітей Харківського регіону, які народилися від матерів із запальними захворюваннями сечостатевої системи, на підставі ретроспективного аналізу архівної документації та етіологічну характеристику збудників запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних жінок залежно від віку та триместру.

2. На щурах популяції WAG розробити експериментальну модель хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* з урахуванням активності факторів патогенності зазначених збудників.

3. Визначити ультразвукові й морфологічні особливості нирок потомства, пренатальний розвиток яких відбувався за умов впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи їх матерів, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

4. Дослідити динаміку змін гематологічних показників, визначити особливості імунного стану, цитокінового балансу й активність основних нирковоспецифічних ферментів у потомства щурів-матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології.

5. На підставі кореляційного аналізу визначити зв'язки між показниками імунного стану, цитокінового балансу, еритропоезу та значеннями нирковоспецифічних ферментів й провести систематизацію провідних діагностичних маркерів ризику розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів, враховуючи природу патогену.

Об'єкт, предмет і методи дослідження

Об'єкт дослідження: патогенетичні механізми впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів під час вагітності на нирки потомства.

Предмет дослідження: показники клітинного та гуморального імунітету, ультразвукові та морфологічні особливості нирок, показники цитокінового балансу та нирковоспецифічних ферментів, маркери розвитку нефропатології у потомства.

Методи дослідження: патофізіологічний, епідеміологічний, гістологічний, морфологічний, мікробіологічний, гематологічний, імунологічний, біохімічний, інструментальний, статистичний.

Наукова новизна отриманих результатів

На регіонарному рівні шляхом проведеного ретроспективного аналізу вперше встановлено, що частота виникнення патології нирок у дитини залежить від виду уропатогену хронічного запального захворювання сечостатевої системи матері під час вагітності та віку дитини та виявлено, що маніфестація запального процесу при обтяженому пренатальному анамнезі та вроджених вадах розвитку відбувається при народженні або у ранньому дитячому віці.

У роботі уточнено наукові дані щодо встановлення провідних збудників хронічного запального захворювання сечостатевої системи у вагітних жінок і встановлено, що серед грамнегативних патогенів найчастіше зустрічався *Proteus mirabilis*, а серед грампозитивних - *Streptococcus pyogenes*.

Отримали подальший розвиток наукові дослідження щодо визначення факторів патогенності провідних збудників хронічного запального захворювання сечостатевої системи і виявлено, що переважна більшість характеризується високою активністю ферментів агресії та здатністю до формування щільних біоплівок, що зумовлює тривалий і тяжкій перебіг хронічного запального захворювання сечостатевої системи з виникненням

частих рецидивів під час вагітності та ризику розвитку патології нирок у потомства.

Вперше виявлено закономірність: уроізоляти *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, які володіли високою ДНК-азною активністю були здатні утворювати біоплівки високої щільності.

Вперше розроблено оригінальну експериментальну модель хронічного запального захворювання сечостатевої системи у щурів популяції WAG з використанням уроізолятів *Proteus mirabilis* (10^8 КУО/мл) та *Streptococcus pyogenes* (10^6 КУО/мл) шляхом трансуретрального та вагінального введення за допомогою катетера по 0,2 мл добової бульйонної культури уроізолятів три дні поспіль. На 10 добу експериментального дослідження інтраперитонеально одноразово вводили референтні штами *Proteus mirabilis* (ГІСК 160208 = SS F403) в концентрації 10^{10} КУО/мл та *Streptococcus pyogenes* (653; ІВС №1 ГІСК 130001) в концентрації 10^8 КУО/мл для посилення антигенного навантаження та зниження активації локальної імунної відповіді.

Вперше при ультразвуковому дослідженні нирок встановлено, що розміри нирок у дослідних групах були зменшені порівняно з групою контролю, особливо у 2-місячних щурят за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes*, а ехогенність паренхіми була підвищена тільки у щурят за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* у всіх вікових групах, що свідчить про патологічні зміни у паренхімі та хронічне запалення.

У роботі уточнено наукові дані щодо змін показників еритропоезу: виявлені порушення еритропоезу з розвитком залізодефіцитної анемії.

Доповнено наукові дані щодо порушення імунного статусу: встановлено зниження показників $CD3^+$ $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$, $CD25^+$ субпопуляції лімфоцитів з одночасним підвищенням активаторів апоптозу ($CD95^+$) та експресії молекул адгезії (CD11b) у потомства за пренатального впливу хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріального генезу.

Доповнено наукові дані щодо патогенетичного значення NETs в розвитку нефропатології та встановлено, що NETs забезпечують реалізацію гуморальної ланки імунітету за рахунок бактеріостатичної дії на патогени з активацією бактерицидної дії лізосомально-катіонних білків на патогени з подальшим їх фагоцитозом.

Отримали подальший розвиток наукові положення щодо встановлення ролі лізосомально-катіонних білків у розвитку нефропатології: виявлено, що підвищення рівня лізосомально-катіонних білків у фагоцитах 7-добових щурів за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* свідчить про компенсаторне підвищення бактерицидності фагоцитів, а подальше зниження рівню лізосомально-катіонних білків у 1- та 2-місячних щурів та значне зниження вмісту лізосомально-катіонних білків у щурів за впливу *Proteus mirabilis*, призводить до пригнічення механізмів завершеності фагоцитозу і є прогностичною ознакою ризику розвитку нефропатології та у подальшому несприятливого перебігу запального процесу. Показник рівня лізосомально-катіонних білків може бути використаний як маркер системної активації або пригнічення фагоцитарної відповіді.

У роботі уточнено наукові дані щодо стану цитокінового балансу при розвитку нефропатології і встановлено, що дисбаланс за коливанням прозапальних інтерлейкінів спостерігався за вмістом IL-2 у всіх вікових категоріях потомства за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes,* а IL-17 спостерігався у всіх вікових категоріях потомства за впливу факторів патогенності *Proteus mirabilis* та протизапальних інтерлейкінів: IL-4 - за впливу факторів патогенності *Proteus mirabilis*: у 7-добових щурів даний показник мав тенденцію до підвищення, а у 1- та 2-місячних щурів – знижувався. Дисбаланс за коливанням IL-10 виявлено за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes*: у 7-добових та 2-місячних щурів спостерігалось збільшення вмісту IL-10, а у 1-місячних щурів відмічена тенденція до зниження.

Отримали подальший розвиток наукові положення щодо встановлення патогенетичної ролі нирковоспецифічних ферментів у потомства за умов пренатального впливу факторів патогенності збудників хронічного запального захворювання сечостатевої системи матері та встановлено, що стабільне підвищення концентрації лізосомального ферменту N-ацетил-b-D-глюкозамінідази в обох групах пояснюється серйозною дисфункцією ниркових канальців, суттєве послідовне зростання активності γ-глутамілтранспептидази протягом усього періоду обумовлено пошкодженням мембран клітин ниркових канальців, підвищення активності цитозольного ферменту лактатдегідрогенази свідчить про значний цитоліз клітин канальців і його підвищена активність спостерігається при руйнуванні клітин внаслідок гіпоксії, тому дані нирковоспецифічні ферменти пропонуються, як маркери раннього розвитку патологічного процесу в нирках у потомства, яке піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології.

На підставі кореляційного аналізу імунологічних, мікробіологічних, морфологічних показників й аналізу фахової літератури було розроблено графічну модель систематизованих провідних діагностичних показників ризику розвитку патології нирок у потомства, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи, залежно від виду патогену та віку нащадків для своєчасного застосування профілактичних заходів щодо попередження розвитку нефропатологій та їх ускладнень.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів

Значущість роботи визначається отриманням нових знань про механізми пренатального впливу материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології на потомство в різні терміни та залежно від виду патогену, які розширяють та поглиблюють уявлення про зміни провідних показників еритропоезу, імунного та морфологічного стану, нирковоспецифічних ферментів, цитокінів як діагностичних критеріїв ризику

розвитку нефропатології у потомства. Особливе значення має встановлення взаємозв'язків між діагностичними критеріями ризику розвитку патології нирок у потомства й показниками анемії залежно від дії факторів патогенності етіологічного чинника.

Результати роботи можуть бути використані у навчальному процесі при викладанні дисципліни «патологічна фізіологія», «педіатрія», «акушерство та гінекологія» та у практичній медицині з метою проведення діагностики та розробки терапії вагітних жінок та їх дітей.

Впровадження результатів дослідження в навчальний процес

Результати дисертаційної роботи впроваджено (Додаток В) в навчальний процес: кафедри клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету (м. Одеса), кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків), кафедри загальної та клінічної патології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним та завершеним науковим дослідженням, в якому дисертантом проаналізовано наукову літературу за темою роботи, проведено патентно-інформаційний пошук, виконано обробку фактичного матеріалу. Разом з науковим керівником були визначені мета та завдання дослідження, обґрунтовано й сформульовано основні висновки роботи. За керівництва проф. Мирошниченко М. С. було проведено ретроспективний аналіз архівної документації у дітей Харківського регіону з нефропатологією; на щурах популяції WAG розроблено оригінальну методику моделювання хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології та за допомогою ультразвукового дослідження

визначено особливості зміни параметрів нирок потомства. Разом з керівником обрано методологічні підходи, згідно з якими виконано дослідження щодо виділення уроізолятів у вагітних жінок із запальними захворюваннями сечостатевої системи бактеріального генезу. Автором проведено обробку результатів мікробіологічного дослідження, імунного, цитокінового стану та активності основних нирковоспецифічних ферментів в експерименті. При консультативній допомозі завідувача кафедри біохімії, кандидата біологічних наук, керівника лабораторії біомедичних досліджень "Karazin BioMed" доцента Кота Ю. Г. та доцента кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Маланчук С. Г. було визначено здатність до формування біоплівок уроізолятами *Streptococcus pyogenes* й *Proteus mirabilis* та ефективність уловлювання бактерій в NETs. Автором проаналізовано й узагальнено всі отримані лабораторні дані та статистично оброблено отримані результати. Самостійно написано всі розділи дисертації, сумісно з науковим керівником сформульовано практичні рекомендації. За основними положеннями виконаної роботи підготовлено тези доповідей на конференціях, фахових форумах, наукові праці до друку, дисертацію до захисту.

У процесі написання дисертаційної роботи було дотримано принципів академічної доброчесності, усі етапи роботи виконані без залучення генеративного штучного інтелекту.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати проведеного дослідження, які отримані в ході роботи, оприлюднено й апробовано на науково-практичній конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова (Харків, 2022); на Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Харків, 2024); на 34 Європейському конгресі «Clinical Microbiology and Infectious Diseases ESCMID Global 2024» (Barcelona, 2024);

на Всеукраїнській науково-практичній інтернет конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці» (Харків, 2024); на IX Національному конгресі наукового товариства патофізіологів України «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» з міжнародною участю (Івано-Франківськ, 2024); на IX Міжнародній науково-практичній конференції «Academic research by scientists in the field of modern technologies» (Paris, 2025).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці (Додаток А), серед яких 10 статей, з них – 7 статей у наукових фахових виданнях України категорії «Б» (5 – одноосібно), 2 статті – у вітчизняних журналах, що індексуються у наукометричній базі даних Scopus (Q4), 1 стаття – у закордонному журналі, який індексується в базі даних Scopus (Q3); 11 тез доповідей у збірниках вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій та конгресів; розділ міжнародної монографії. Перелічені публікації достатньо повно відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні вирішення.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 256 сторінках комп'ютерного набору, складається з анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій за темою дисертації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 244 найменування та додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 15 таблицями та 70 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТОЛОГІЙ У ДІТЕЙ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ МАТЕРІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Запальні захворювання сечостатевої системи у жінок репродуктивного віку як причина нездорового початку дитячого життя

Здоров'я матері та дитини в світі є найважливішою медичною та соціальною проблемою. Сучасні наукові дослідження провідних фахівців світу показали [179, 197], що адаптаційні резерви плода та новонародженого більшою мірою залежать від наявності захворювань матері під час вагітності, зокрема інфекційних, що безумовно може позначитися на розвитку патології різних органів та систем у плода, дефектів імунної відповіді, обміну речовин та зрештою тривалості життя [67, 93]. За даними досліджень O'Shaughnessy M.M. із співавторами було встановлено, що несприятливий результат вагітності спостерігається у всіх жінок із ХЗЗСС незалежно від типу захворювання, це потребує подальшого вивчення [151]. Дослідження Williams D. та Davidson J. довели, що вагітні жінки із ХЗЗСС погано адаптуються до гестаційного збільшення ниркового кровотоку, що може прискорити зниження їх ниркової функції та призвести до несприятливого результату вагітності, тому при веденні вагітних жінок із ХЗЗСС необхідно враховувати фактори патогенності збудників, щоб призначити адекватну протимікробну терапію і звести до мінімуму несприятливий вплив на функцію нирок матері та подальший вплив на плід [208]. У вітчизняній [188] та зарубіжній [43, 116] фаховій літературі містяться дані про патоморфогенез хронічного запалення в різних органах та системах під час вагітності, але вплив факторів патогенності збудників ХЗЗСС на розвиток нефропатології у нащадків не було вивчено і до цього часу залишаються відкритим питанням [23, 211]. Встановлення ризику

розвитку нефропатії у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу факторів агресії збудників ХЗЗСС матері, дозволить розробити сучасні діагностичні та прогностичні критерії ризику розвитку нефропатології у нащадків та включити конкретну оцінку факторів патогенності збудників і подальше спостереження за ризиками виникнення ускладнень у матері та плоду з несприятливим прогнозом щодо прогресуванням хвороби у матері, що в подальшому може негативно вплинути на розвиток патології при наступній вагітності. Проведені епідеміологічні дослідження свідчать, що на першому році життя нефропатологію частіше діагностують у хлопчиків, а з другого року життя і протягом усього дитинства дівчата страждають на цю патологію частіше [33, 42, 54].

Неспецифічність клінічної симптоматики патології нирок у дітей, прихований початок і торпідний перебіг патологічного процесу, низька інформативність, технічна складність, інвазивність багатьох існуючих методів дослідження функцій нирок у періоді новонародженості ускладнюють своєчасну діагностику перинатальної ниркової патології та сприяють хронізації патологічного процесу, розвитку хронічної хвороби нирок та становленню хронічної ниркової недостатності вже в дитинстві [69, 78].

Зростання захворюваності на патологію нирок у новонароджених пов'язують зі збільшенням частоти урогенітальних запальних захворювань у матері, які можуть маніфестувати циститом, пієлонефритом, сальпінгоофоритом, ендометритом, асимптоматичною бактеріурією [42].

Так, наявність ХЗЗСС у вагітної жінки супроводжується запальними змінами в плаценті, розвитком внутрішньоутробного інфікування та проявами ендогенної інтоксикації з гіпоксичним і токсичним ураженням нирок плода [177, 186]. Крім того, є небезпечними для майбутньої дитини призначені антимікробні засоби при лікуванні вагітних [183]. Встановлено, що частота виникнення нефропатології у дітей, що народилися у матері, яка хворіла на ХЗЗСС під час вагітності, у 20 разів вища, ніж у загальній популяції [138, 154]. Тому актуальною проблемою є раннє виявлення захворювань нирок у дітей.

Зниження рівня ХЗЗСС у вагітних, забезпечення умов для нормального розвитку плода та новонароджених, своєчасне виявлення факторів ризику для виникнення неонатальної патології нирок – все це необхідно для забезпечення здорового старту життя дитини, проте вагітність у багатьох жінок протікає з різними ускладненнями та на тлі інфекційно-запальних захворювань урогенітального тракту, які призводять до збільшення перинатальної захворюваності, що пов'язано з розвитком патологічного процесу внутрішньоутробно.

Особливо часто ХЗЗСС виникають у жінок, які перенесли в дитинстві цистит [83], уретрит або гострий пієлонефрит. Дослідниками встановлено, що нирки під час вагітності функціонують з великою напругою, тому що вони виводять з організму продукти обміну організму самої жінки і плода [8, 83, 100]: зростає нирковий кровотік і клубочкова фільтрація ~ у 2 рази; затримується виділення натрію, води, солей; після 30-го тижня вагітності зменшується нирковий кровотік та клубочкова фільтрація у положенні на спині; підвищується навантаження, оскільки забезпечується виведення продуктів обміну матері та плода. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених виникненню ХЗЗСС, і, найчастіше, хронічного пієлонефриту, етіологія та патогенез у вагітних з можливим ураженням нирок плода, продовжують залишатися предметом вивчення. Досі остаточно не вирішено питання значущості факторів, що сприяють розвитку ХЗЗСС при висхідному інфікуванні [8, 100]. Є літературні дані, які доводять, що гормональні дискореляції в період вагітності супроводжуються порушеннями функції сечового міхура: зниженням тонусу, збільшенням ємності, порушенням сечовипускання, що погіршує евакуацію сечі з верхніх сечовивідних шляхів. У вагітних з ХЗЗСС вміст гормонів у крові значно перевищує аналогічні показники у здорових вагітних [135, 174].

Достовірно відомо, що з ранніх термінів вагітності та в другій її половині практично у 90% жінок виявляються розширення просвіту сечоводів, що зберігається до розродження. Зважаючи на збільшення матки при вагітності -

з'являється додатковий фактор здавлення сечовивідних шляхів, що сприяє розвитку або загостренню наявного ХЗЗСС, зокрема, хронічного пієлонефриту. Підвищений об’єм сечового міхура та зниження його тонусу, а також тонусу сечоводів сприяють застою сечі. Поряд з цим фізіологічне збільшення об'єму плазми в період вагітності супроводжується зниженням концентрації сечі. У ~ 70% вагітних жінок розвивається глюкозурія, що призводить до зростання бактеріальної мікробіоти в сечі [3, 49, 155, 168], а збільшення вмісту гестагенів та естрогенів у сечі - до зниження стійкості епітелію нижніх сечовивідних шляхів до інвазії мікроорганізмів. Зростання вмісту плацентарних та плодових гормонів у крові сприяє змінам тонусу сечоводів, мисках нирок та викликає порушення уродинаміки задовго до появи механічних факторів [28, 145].

Виникнення у жінок рецидиву ХЗЗСС під час вагітності або до її настання протягом багатьох років залишається проблемою для профільних лікарів. Відомо, що близько 40% жінок у період вагітності мають епізоди урогенітальної інфекції, до розвитку якої можна віднести наступні фактори: анатомо-фізіологічні особливості жіночого організму, представлені короткою та широкою уретрою, близькістю уретри до природних резервуарів інфекції – прямої кишки; порушення уродинаміки, обумовлене гіпотонією та дискінезією сечовивідних шляхів внаслідок наростання концентрації естрадіолу та прогестерону, підвищення концентрації глюкокортикоїдів; механічне здавлювання сечоводів у другій половині вагітності збільшеною маткою та розширеними яєчниковими венами; ослаблення наприкінці вагітності сфінктера уретри; зміна властивостей сечі, що проявляється лужною реакцією внаслідок бікарбонатурії на тлі зростання швидкості клубочкової фільтрації та ін. У свою чергу до факторів, які ускладнюють перебіг урогенітальної інфекції, відносять порушення уродинаміки, спричинені обструктивними причинами, нейрогенними розладами, міхурово-сечовідним рефлюксом, сторонніми тілами (стенти, конкременти) та ряд супутніх захворювань (ниркова недостатність, імуносупресивний стан, анемії та ін.).

Тож, виникненню та розвитку ХЗЗСС у вагітних сприяють два основні фактори: інфекційне запалення та порушення уродинаміки сечовивідних шляхів [21, 197, 210]. Ризик розвитку ускладнень пов'язаний із тяжкістю перебігу ХЗЗСС у вагітної жінки, та впливає на здоров'я дитини. Пошкодження нирок, яке пов'язане із загостренням ХЗЗСС бактеріальної етіології під час вагітності, є поширеною та глобальною проблемою охорони здоров'я [88]. У фаховій літературі повідомляється [84], що хоча поширеність загострення ХЗЗСС бактеріальної етіології у жінок дітородного віку здається відносно низькою, але наслідки щодо виникнення ускладнень, як у матері, так й у плода, є численними і можуть бути загрозливими для плода та новонародженого. Тобто існує підвищений ризик ускладнень у матері та плода, пов'язаний з погіршенням функціонування нирок [68]. З метою попередження розвитку нефропатології у дітей вкрай необхідним є проведення заходів, спрямованих на профілактику розвитку ХЗЗСС у жінок репродуктивного віку та своєчасне виявлення і лікування зазначеної патології.

Труднощі терапії ХЗЗСС під час вагітності пов'язані з низкою факторів, таких як: розвиток обструкції сечовивідних шляхів, висока вірулентність та резистентність до антибактеріальних препаратів збудників запальних захворювань внаслідок формування щільних біоплівок [45, 158, 189]. Інфікування урологічного катетеру [59] антибіотикорезистентними бактеріальними асоціаціями, які формують щільні біоплівки [27, 31, 115], обумовлено адгезивними факторами [123] самих уропатогенів [134]. Колонізація мікроорганізмів може розвинутись протягом кількох годин або діб після встановлення катетеру, але ризик зростає по мірі тривалості його перебування в сечоводі, особливо для мікст-інфекції [71]. Утворення біоплівок [40] може звести нанівець правильно підібрану сучасну антибактеріальну терапію і стати причиною важкої локальної або генералізованої форми внутрішньоутробної інфекції у плода та новонародженого.

Призначення стартової емпіричної антибактеріальної терапії вагітних з загостренням ХЗЗСС проводиться в стаціонарі та включає проведення

катетерізації сечостатевих шляхів на фоні інфузійної терапії. Жінки, яким у період вагітності проводилася дренуюча терапія шляхом встановлення катетера, необхідно коригувати застосування призначених протимікробних препаратів з урахуванням індивідуальної чутливості збудника, але дуже часто лікарі стикаються з мультирезистентними патогенами [98].

Підвищенню ефективності терапії жінок з ХЗЗСС сприятиме комплексне ведення жінки на всіх етапах вагітності та включатиме оптимізацію антибактеріальної терапії [72, 207] й відновлення пасажу сечі при розвитку обструкції сечовивідних шляхів. Раціональне застосування антибактеріальної терапії включає показання до її призначення з урахуванням чутливості виділеного з сечі збудника, профілю безпеки лікарських препаратів для вагітної жінки, тривалості проведення, тобто застосування всіх принципів призначення протимікробних препаратів [92, 183]. Дотримання алгоритму обстеження жінок, динамічне спостереження з ранніх термінів гестації, своєчасне стаціонарне обстеження та комплексне лікування залежно від тяжкості захворювання, профілактика рецидивів, а також профілактика та лікування ускладнень вагітності сприятимуть оптимістичному прогнозу щодо народження здорової дитини [135, 174]. Застосування профілактичних технологій у сучасній медичній практиці допомагають уникнути інфікування плоду, проте вплив факторів патогенності збудників ХЗЗСС на розвиток патологічного процесу у тканинах різних органів є актуальною проблемою.

1.2 Етіологічні аспекти виникнення хронічних запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності

Дослідниками зазначено, що частота маніфестації ХЗЗСС у вагітних становить ~ 30% і має тенденцію до зростання. Збудниками ХЗЗСС можуть бути як бактерії, так і мікроскопічні гриби, проте найчастіше – це ентеробактерії [154]. Інфекційний процес у нирках призводить до того, що збудник проникає у плаценту, де виникає запалення з подальшим розвитком патології плода [58]. В організмі вагітної жінки створюються умови для

неповного спорожнення, застою сечі в мисках нирок, що загрожує інфікуванню сечі. Збудниками ХЗЗСС можуть бути різні інфекційні агенти [5, 58, 110]. Етіологія ХЗЗСС безпосередньо пов'язана з облігатною та факультативною мікробіотою шлунково-кишкового та урогенітального трактів [64, 73, 99, 192]. Найбільш частими збудниками ХЗЗСС є грамнегативні бактерії: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* [145, 146, 175, 192, 214] та грампозитивні бактерії: *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* [48, 127]. Істотно зростає їх значення в разі нозокоміальної інфекції [4]. Вкрай рідко збудниками можуть виступати мікроскопічні гриби *Candida albicans* й *Blastomyces* [64]. Більш ніж у 20% вагітних, хворих на ХЗЗСС, виявляють мікробні асоціації [21, 133]. Існує, як відомо, три основні механізми виникнення ХЗЗСС, зокрема хронічного пієлонефриту: гематогенним (низхідним) шляхом з осередку інфекції мікроорганізми потрапляють у нирки; лімфогенним шляхом інфекція проникає зі статевих органів і кишківника; трансуретральним (висхідним) шляхом при міхурово-сечовідному рефлюксі, що і спостерігається під час вагітності [5, 58, 110]. Провідними фаховими спеціалістами світу було встановлено, що перебіг ХЗЗСС, викликаних грамнегативними мікроорганізмами [28, 111, 175], особливо у вигляді змішаної інфекції, є найбільш тяжким із бактеріальним шоком та септицемією [3]. Бактеріальний шок часто розвивається з початком антибактеріальної терапії на фоні порушеного відтоку сечі [2, 36, 179]. Введення антимікробних препаратів викликає масивну загибель мікроорганізмів [50, 70], а порушення відтоку сечі з верхніх відділів сечовивідних шляхів сприяє накопиченню ендотоксинів і потраплянню їх у кров внаслідок виникнення мисково-ниркових рефлюксів.

Фахівцями виявлено, що найчастіше збудником ХЗЗСС у вагітних є *Escherichia coli* [192], яка виділяється у ~ 40 % випадків. Дія ендотоксинів *Escherichia coli* призводить до склерозу ниркових мисок та капсули нирки.

ХЗЗСС вагітних зумовлені мікроорганізмами роду *Proteus spp.* [58, 175], спостерігається у ~20% випадків і характеризується рецидивуючим перебігом, утворенням конкрементів та низьким вмістом лейкоцитів у сечі за рахунок їх руйнування ферментами мікроорганізмів. У ~ 10% випадків висівається *Pseudomonas aeruginosa* [5, 99, 146]. Активність перебігу ХЗЗСС у вагітних жінок визначається вірулентністю бактерій [103]. Під час фізіологічного перебігу вагітності в жіночому організмі виникають певні фізичні, гормональні та функціональні зміни, які, на тлі зниженого імунітету, сприяють виникненню, загостренню або прогресуванню ХЗЗСС [80, 142]. Ризик розвитку ХЗЗСС у вагітної жінки підвищений, починаючи з 6 тижня гестації, та досягає пікового рівня з 22 по 24 тиждень [165]. У вагітних жінок ймовірність розвитку інфекцій сечової системи збільшується у випадках наявності в них інфекційно-запальних процесів у статевій системі [80].

Небезпечним станом вагітних, при якому в сечі виявляються бактерії, але відсутні симптоми інфекції сечовивідних шляхів є безсимптомна бактеріурія та, незважаючи на відсутність симптомів, цей стан може бути фактором ризику розвитку ХЗЗСС, тому є актуальною проблемою з огляду на виникнення ризику розвитку патологічних процесів нирок у новонароджених. Оцінка мікробіоценозу урогенітального тракту вагітних з безсимптомною бактеріурією є необхідною складовою в лабораторних дослідженнях для встановлення мікробіологічного діагнозу [206].

Досі залишаються актуальними питання впливу патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що входять до складу мікробіому урогенітального тракту вагітних жінок з ХЗЗСС в різні триместри вагітності, на розвиток патології плода та новонародженого. В дослідженнях, проведених фахівцями кафедри бактеріології Вищої школи медичних наук Міського університету Нагої Японії [126] було описано характеристики *Streptococcus pyogenes*, як збудника ХЗЗСС, і показано, що *Streptococcus pyogenes* є важливим патогеном при ХЗЗСС у жінок. Але фахівці зазначили, що, хоча зазвичай *Streptococcus pyogenes* викликає ХЗЗСС у вагітних жінок, їх

результати показали, що у вагітних жінок не було виявлено *Streptococcus pyogenes*, як збудник ХЗЗСС. Ними визначено, що *Streptococcus pyogenes* часто викликав ХЗЗСС у людей похилого віку. Але вони зазначили, що оскільки ними встановлено, що *Streptococcus pyogenes* є серйозним інфекційним агентом для жінок, то треба провести додаткові дослідження щодо визначення даного збудника ХЗЗСС у вагітних і новонароджених з метою переглянути етіологічне значення *Streptococcus pyogenes* як збудника ХЗЗСС у жінок.

Однією з провідних фізіологічних ланок створення умов для нормального перебігу вагітності у жінок із ХЗЗСС є мікробіом репродуктивної системи, який має велике значення для здорового розвитку новонародженого [43, 109]. Порушення складу мікробіому при ХЗЗСС у вагітних жінок відноситься до факторів ризику розвитку патологічних процесів у новонародженого та ускладнень у матері під час пологів. Виявлення особливостей змін мікробіоти урогенітального тракту залежно від триместру вагітності у жінок з ХЗЗСС [95, 198, 201] може сприяти розумінню значимості певних видів мікробіоти урогенітального тракту в розвитку процесів, що призводять до негативних наслідків [195]. Розвиток ХЗЗСС у вагітних жінок може бути пов'язаний з багатьма факторами, зокрема, з використанням уретральних катетерів [37, 86] та спіралей проти запліднення, які можуть знаходитись в умовах динамічного мікробного середовища, і розвиток запалення пов'язаний з утворенням щільних біоплівок бактеріальними патогенами. Вирішальною частиною патогенезу урогенітальної інфекції у жінок дітородного віку є утворення бактеріальної біоплівки на поверхні біоматеріалів, що може призвести до стійкої резистентності [117] біоплівки мікроорганізмів та пригнічення імунітету, що призводить до хронізації запального процесу і, як наслідок впливає на розвиток внутрішньоутробної інфекції [41].

ХЗЗСС у жінок можуть мати асимптомний перебіг або клінічно маніфестуватися безсимптомною бактеріурією, циститом, пієлонефритом,

уретритом, сальпінгітом, ендометритом. У жінок з ХЗЗСС часто діагностують різні ускладнення під час перебігу вагітностей та пологів: плацентарну недостатність, дистрес плода, затримку внутрішньоутробного розвитку плода, внутрішньоутробне інфікування плода, передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок тощо. ХЗЗСС у вагітних жінок призводять до дисбалансу плацентарного мікробіому, що у свою чергу може призвести до розвитку нефропатології у плода. Захворювання нирок серед нащадків, народжених від матерів, у яких під час вагітності відбулося загострення ХЗЗСС, є дуже поширеною патологією. За даними фахової наукової літератури, ризик розвитку нефропатології у таких дітей становить до 40 % серед усіх випадків. Патологічні ураження нирок нерідко розвиваються як наслідок чи ускладнення інфекційних хвороб [56]. Причина невчасного діагностування цієї групи захворювань криється у недостатній інформаційній базі щодо патогенетичних факторів, які спричиняють розвиток нефропатології. У силу того, що нирки є органами з компенсаторними можливостями прояв клінічних ознак захворювання пов'язаний з патологічним процесом вже на термінальних стадіях. Найчастіше ці клінічні ознаки зумовлені не тільки ураженням самих нирок нащадків, але й є симптомами аутоінтоксикації внаслідок інфікування такими патогенами, які спричинили загострення ХЗЗСС матері під час вагітності. Такі випадки вимагають раннього виявлення нефропатології у потомства. У літературних джерелах [14, 56, 77] наводяться розрізнені та суперечливі відомості про особливість структури та зміну розмірів нирок у потомства, що народилося від матерів із загостренням ХЗЗСС під час вагітності. Тому визначення основних патогенетичних механізмів впливу ХЗЗСС під час вагітності на нирки потомства, враховуючи, по-перше, природу інфекційного агенту, по-друге, активність факторів патогенності, на підставі комплексного вивчення особливостей морфофункціонального стану нирок в експерименті є актуальним та необхідним у теперішній час [226].

Виходячи з вищевикладеного, проблема розвитку нефропатології у потомства, яке народилося від матерів з ХЗЗСС під час вагітності, є актуальною, що надало підстави проведення експериментального дослідження для вивчення імунологічних, біохімічних, морфологічних особливостей нирок потомства в різні терміни після народження.

1.3 Особливості еритропоезу та стан імунної системи при патології нирок у вагітних жінок та їх дітей

За останні десятиліття безперервно зростає кількість хворих жінок, які мають ХЗЗСС із загостренням під час вагітності, що є однією з провідних причин зниження якості життя, госпіталізації та ризику розвитку патології нирок у потомства внаслідок уремічної токсичності та ускладнень, які виникають у зв'язку з нею. Згідно з сучасними уявленнями, ХЗЗСС має ряд міждисциплінарних аспектів для фахівців різних галузей клінічної та експериментальної медицини та не є виключно нефрологічною проблемою.

В даний час фахівці не мають повного розуміння причин виникнення пошкодження нирок у плоду, пов'язаного з ХЗЗСС бактеріальної етіології у вагітної жінки та існує дефіцит інформативних характеристик лабораторних досліджень з визначенням прогнозу пошкодження нирок у нащадків, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС. Раннє виявлення факторів ризику розвитку нефропатології у плода, включаючи особливості зміни показників загального аналізу крові, є своєчасною стратегією моніторингу та профілактики виникнення патології нирок у нащадків, які народилися від матерів із загостренням ХЗЗСС бактеріальної етіології під час вагітності, що може врятувати здоров'я і життя дитини. Важливо контролювати функцію нирок у новонароджених, особливо у недоношених немовлят, у яких нефрогенез ще триває після народження. Нирки відповідають за підтримку гомеостазу в позаклітинному середовищі шляхом запобігання надмірному накопиченню продуктів життєдіяльності та електролітів. Тому розуміння патологічної фізіології розвитку пошкодження

ниркової системи із застосуванням простих лабораторних досліджень для моніторингу ризику розвитку патології нирок у новонароджених є необхідним [97]. Однією з найпоширеніших патологій, що посилює перебіг ХЗЗСС, є анемія [139], яка виникає внаслідок накопичення уремічних токсинів за дії факторів патогенності збудників ХЗЗСС з порушенням продукції еритропоетину, росту та диференціювання еритроцитів у кістковому мозку, що і призводить до подальшого порушення еритропоезу [74]. У нормі секреція еритропоетину та процеси еритропоезу перебувають у збалансованому стані, що підтримує рівновагу між продукцією та загибеллю еритроцитів. Фахівцями показано, що анемія при ХЗЗСС може бути гіпохромною внаслідок недостатності заліза, однією з причиною якої є активне поглинання заліза збудниками ХЗЗСС. Доведеним є той факт, що залізо є важливим мінералом, необхідним для синтезу гемоглобіну в дозріваючих еритробластах і має ключову роль в регуляції еритропоезу [182]. Дослідниками показано, що пригнічення еритропоезу може бути пов’язано із дефіцитом заліза [46].

Більшістю дослідників анемія у хворих на ХЗЗСС вагітних жінок визнана незалежним фактором ризику важкого перебігу захворювань [9, 51, 156]. Фахівцями показано, що особливий внесок у розвиток ниркової патології у дітей, які народжені від матерів із загостренням ХЗЗСС під час вагітності, вносить саме анемія, яка патогенетично пов'язана з ХЗЗСС. Механізми розвитку анемії при ХЗЗСС у жінок під час вагітності загалом вивчалися, однак патогенетичні аспекти її розвитку у потомства досі залишаються остаточно не висвітленими [163, 164]. Особлива увага приділялася визначенню ролі нирок у розвитку анемічного синдрому у вагітних жінок, хворих на ХЗЗСС в різні терміни вагітності [114]. Встановлено, що і анемія, і загострення ХЗЗСС у жінки під час вагітності самі по собі збільшують кількість госпіталізацій, а також ризик виникнення тяжких ускладнень під час вагітності при ХЗЗСС [66, 153]. Як зазначалося вище, причиною розвитку анемії при загостренні ХЗЗСС у жінок під час вагітності є дефіцит еритропоетину та заліза, а також зменшення тривалості життя еритроцитів.

При цьому роль ниркових механізмів у патогенезі анемії у дітей, що народилися від матерів із загостренням ХЗЗСС під час вагітності, залишається до кінця невивченою [54, 173]. Вагомою проблемою ХЗЗСС вагітної є те, що інфекційний процес у нирках супроводжується вираженими зрушеннями в імунній системі організму, що впливають на перебіг та прогресування захворювання. Відбувається значна інфільтрація паренхіми нирок поліморфноядерними лейкоцитами, Т- та В-лімфоцитами, плазматичними клітинами на фоні пригнічення функціональної активності нейтрофілів, природних клітин-кілерів та порушення імунорегуляторних механізмів імунної відповіді [96, 104]. Серед неспецифічних захисних факторів найважливіша роль в імунному захисті організму від збудників інфекції належить фагоцитарному процесу. Недостатність фагоцитарної активності нейтрофілів є найважливішим фактором патогенезу ХЗЗСС [99, 138]. При порушенні фагоцитозу спостерігається персистенція бактерій, що викликають запальні зміни у нирці. Дефекти фагоцитарного захисту при ХЗЗСС розглядають як одну з умов розвитку хронізації запального процесу. Відомості про стан гуморального імунітету при ХЗЗСС у стадії загострення під час вагітності є суперечливими, але більшість міжнародних фахівців відзначають те, що активна стадія ХЗЗСС супроводжується зменшенням вмісту В-лімфоцитів. При ХЗЗСС у вагітних змінюється вміст імуноглобулінів основних класів, зокрема IgG та IgA, та інших гуморальних показників захисту: лізоциму, комплементу, циркулюючих імунних комплексів. У жінок із частими рецидивами ХЗЗСС під час вагітності, крім низьких показників Т-клітин у загальному пулі та їх функціональної активності, відмічається дефіцит окремих субпопуляцій лімфоцитів. При цьому спостерігається зниження імунорегуляторного індексу за рахунок збільшення числа цитотоксичних Т-клітин. Викладене дозволяє зробити висновок про наявність дефіциту кількісних та функціональних показників Т-ланки імунітету при загостренні ХЗЗСС під час вагітності. Причину супресії клітинного імунітету у хворих вагітних жінок на ХЗЗСС одні вчені вбачають у попередньому

імунодефіциті, що посилюється при розвитку хвороби під час вагітності, особливо у третьому триместрі, інші – в дефектах фагоцитозу, коли сповільнена елімінація бактерій призводить до антигенної гіперстимуляції супресорної клітинної ланки імунітету. Тривалий запальний процес призводить до склерозування ниркової тканини, порушення концентраційної здатності нирок. Можливий розвиток гіпертензії та ниркової недостатності [147], що в свою чергу можуть виступати причинами розвитку різних ускладнень вагітності та пологів.

1.4 Патогенетичне значення формування нейтрофільних позаклітинних пасток та продукції нирковоспецифічних ферментів у розвитку нефропатології

Основну роль у захисті макроорганізму при запальних процесах відіграють нейтрофільні лейкоцити, які є першою ланкою інактивації патогенів. Кінцевий результат досягається завдяки потужному в порівнянні з іншими фагоцитами бактерицидному потенціалу нейтрофілів. Процес формування нейтрофілами позаклітинних пасток є функцією альтернативною фагоцитозу. Нейтрофільні позаклітинні пастки (NETs) являють собою висококонсервативну вроджену імунну стратегію, яка функціонує шляхом стримування та знищення патогенних бактерій, однак роль NETs у механізмах виникнення захворювань нирок у нащадків, яке зазнало пренатального впливу хронічного материнського запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології, залишається нез'ясованою. NETs пропонують фундаментальну захисну стратегію для запобігання бактеріальної колонізації або дії факторів патогенності збудників. Зараз є актуальним встановлення здатності до формування NETs у визначені механізмів впливу різних біологічних факторів при ХЗЗСС у жінок під час вагітності. Відомо, що мікробоцидний потенціал нейтрофілів реалізується за допомогою кисень-залежних систем з активацією мембрани у ході «метаболічного вибуху», а реакційні кисневі радикали є токсичними та індукують апоптоз, провокують перекисне окислення ліпідів, активують ферменти й порушують синтез ДНК і

РНК мікроорганізмів [137]. Таким чином, фагоцитарний процес супроводжується активацією клітин із подальшою запальною реакцією, в результаті якої нейтрофіли стають жертвами своєї активності й гинуть з формуванням екстрацелюлярних пасток. Нейтрофільні гранулоцити виконують функцію регуляції імунної відповіді макроорганізму шляхом модуляції експресії клітинних рецепторів і активності прозапальних цитокінів. При утворенні NETs відбувається деконденсація ядерного хроматину і дезінтеграція ядерної оболонки з одночасним порушенням цілісності мембран лізосомальних гранул та стимуляцією в клітинах респіраторного вибуху з вивільненням реактивних форм кисню. Активований нейтрофіл ще зберігає свою життєздатність, коли в ньому відбувається змішування ядерного хроматину з вмістом бактерицидних гранул й формується сіткоподібна структура. При вивільненні даної структури активований та ушкоджений нейтрофіл гине. Позаклітинні пастки можуть утворювати тільки активні нейтрофіли. При формуванні NETs утворюються численні вакуолі, втрачається характерна форма ядер, ядерна мембрана руйнується і хроматин займає всю клітину. Везикулярний механізм утворення нейтрофільних пасток є кисневозалежним, при цьому нейтрофіли зберігають свою життєздатність й механізм формування екстрацелюлярних пасток починається з утворення простору між зовнішньою і внутрішньою ядерної мембранами з подальшим формуванням везикул. Потрапивши в NETs, мікроорганізми гинуть за впливу бактерицидних речовин, що входять до складу екстрацелюлярного матриксу. Однак деякі бактерії здатні виживати в NETs. Обов'язково слід враховувати те, що NETs при надлишковому утворенні можуть завдавати шкоду. Нейтрофільні компоненти NETs можуть запускати автоімунні реакції, які лежать в основі розвитку таких захворювань нирок, як гломерулонефрит, що може бути ключовою патогенною ознакою. Вивчення механізмів утворення NETs зараз приділяється все більше уваги [47]. Тож, формування нейтрофілами позаклітинних пасток - важливий механізм вродженої імунної відповіді, коли нейтрофіл захищає організм від інфекційних патогенів. Проте

до цих пір чітких уявлень про здатність до формування нейтрофілами позаклітинних пасток у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, не має.

В даний час маркерами ушкодження нирок прийнято вважати протеїнурію, креатинін сироватки крові та швидкість клубочкової фільтрації, проте ці методи мають низьку прогностичну здатність. При патології нирок ці маркери виявляють вже пізню стадію ураження нирок, коли терапія не завжди ефективна і процес ураження нирок не оборотний. Тому в останні роки велика увага приділяється пошуку біомаркерів ниркового ушкодження у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, що дозволяють проводити раннє виявлення патологічних змін у нирках та визначати їх характер, диференціювати ураження різних відділів нефрону, точно встановити стадію процесу, оцінити виразність запалення та інтенсивність фіброгенезу. Серед нових маркерів, які дедалі активніше досліджують, найбільше значення мають: KIM-1 (молекула ушкодження нирок), VEGF-A (судинно-ендотеліальний фактор зростання), L-FABP (білок, що зв'язує жирні кислоти), TGF-b1 (трансформуючий фактор зростання), NGAL (ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою), NAG (лізосомальний фермент ранньої діагностики ураження нирок N-ацетил-b-D-глюкозамінідаза), γ-GT (γ-глутамілтранспептидаза). Але визначення усіх одночасно біомаркерів ушкодження нирок є дуже коштовним, тому в даному експериментальному дослідженні для оцінки тривалості пошкодження нирок у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, було обрано по одному біомаркеру з потенційно високою чутливістю та специфічністю пошкодження нирок з плазмової панелі - це γ-GT, який є важливим ферментом, що знаходиться на клітинній мембрані та відіграє фундаментальну роль у метаболізмі глутатіону, життєво важливому антиоксидантному шляху, який захищає клітини від окислювального стресу та бере участь у запальних процесах [112] та NAG - лізосомальний фермент, який використовується для ранньої діагностики ураження нирок, висока активність

проявлялася в клітинах проксимальних ниркових канальців [204]. Виходячи з цього, актуальною проблемою є пошук критеріїв, що мають високу прогностичну значимість у визначенні зниження функції нирок та прогноз ризику розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології. Фахівцями було доведено, що патологія нирок у вагітних жінок впливає на розвиток нирок у плода, зокрема спостерігалась недостатня зрілість ниркової тканини, дисембріогенез сечової системи, висока частота внутрішньоутробної гіпоксії плода, гіпотрофії, у зв'язку з чим необхідний ретельний контроль внутрішньоутробного стану плода [180, 187].

Таким чином, перебіг та результат інфекційного процесу визначаються складним комплексом взаємодії збудників ХЗЗСС з макроорганізмом, а механізм хронізації обумовлений гетерогенними властивостями збудника, шляхами інфікування та пов'язаний з імунною системою господаря, від адекватності функціонування якої залежить результат захворювання як у матері, так і у дитини [135]. Як зазначено вище, виникнення ХЗЗСС під час вагітності у жінок є поширеною патологією, яка завдає значної шкоди здоров'ю, як вагітної, так і її дитині ще до народження і призводить до розвитку нефропатології у нащадків. ХЗЗСС характеризуються тривалим перебігом, що може бути зумовлено персистенцією збудника, пов’язаною з полірезистентністю до антимікробних препаратів. При цьому історично сформовані в медичній практиці підходи до лікування гострих і хронічних форм однієї і тієї ж інфекційної патології мало чим відрізняються один від одного. Це є чинником, який вимагає перегляду деяких принципів лікування з погляду сучасної концепції патології та патофізіології інфекційного процесу. Найважливіша роль мікробного фактору в патогенезі ХЗЗСС сьогодні вже не викликає сумнівів, тому що кожен збудник має власні фактори патогенності й вірулентності, які обумовлюють розвиток та форму патологічного процесу під час вагітності у жінок. Зневага законам взаємодії організму з мікробним чинником, чи самого мікробного чинника з лікувальними препаратами,

призводить до появи стійких до антимікробної терапії форм бактерій, які впливають на стан імунологічної реактивності організму вагітної жінки. Такі ситуації є однією з основних причин формування асоційованої з основним захворюванням вагітної жінки нефропатології у плода, що значно ускладнює перебіг захворювання, погіршуючи його прогноз. При цьому ключову роль в ХЗЗСС відіграють патогенні властивості бактерій, особливо в асоціаціях, які представлені грампозитивними й грамнегативними збудниками. Тому ключове значення в еволюції інфекційних захворювань, що супроводжуються хронізацією типового патологічного процесу сечостатевої системи, мають конкретні властивості мікробного збудника. Водночас високі показники тривалості госпіталізації та недостатній ступінь ефективності протимікробної терапії вказують на необхідність удосконалення стандартів надання медичної вагітним з ХЗЗСС та впровадження більш ефективних методів діагностики, насамперед в осіб, які належать до групи високого ризику розвитку хронічної хвороби нирок. Найбільш серйозним ускладненням ХЗЗСС є передача етіологічного чинника до плода з розвитком внутрішньоутробної інфекції, яка після пологів може реалізуватися в різні варіанти запальних захворювань новонароджених, зокрема розвитку нефропатології. Характерною особливістю внутрішньоутробної інфекції під час вагітності є неможливість її чіткої діагностики. Існує лише непрямі ознаки, за якими можна припустити наявність такої інфекції, але навіть відсутність таких ознак в антенатальному періоді не виключає реалізації внутрішньоутробної інфекції серед новонароджених. Лікування внутрішньоутробної інфекції іноді пов'язане з необхідністю проведення реанімаційних заходів, за участю висококваліфікованого медичного персоналу та великими економічними витратами. У силу цих обставин виявлення хронічного варіанта перебігу урогенітальної інфекції вимагає призначення антибактеріальної терапії.

У доступній літературі недостатньо висвітлено результати досліджень, присвячених пошуку шляхів оптимізації нефрологічної допомоги вагітним жінкам на підставі патофізіологічного обґрунтування. Тому вивчення

патофізіологічних особливостей перебігу урогенітальної патології бактеріального генезу під час вагітності та дослідження пренатального впливу ХЗЗСС матері на потомство є вкрай необхідним. Все це зумовлює актуальність та необхідність розробки експериментальної моделі, яка максимально відображала всі ланки патогенезу ХЗЗСС у вагітних жінок для підвищення якості надання спеціалізованої медичної допомоги такої категорії пацієнток та їх дітям.

1.5. Перспективи розробки експериментальної моделі запального процесу сечостатевої системи бактеріальнго генезу залежно від активності провідних факторів патогенності збудників

В останні роки спостерігається неухильне зростання кількості хворих з патологією нирок в світі [213]. Висока летальність та зниження якості життя хворих з патологією нирок у більшості випадків зумовлені інфекційно-запальними ускладненнями, патогенез яких пов'язаний із вторинною імунною дисфункцією та морфофункціональними змінами, що виникають на різних етапах життя, зокрема й внутрішньоутробно. Точний механізм розвитку ушкодження нирок потомства при запальних захворюваннях сечостатевої системи матері до кінця не визначено. Основна роль у розвитку запальних захворювань належить таким факторам патогенності мікроорганізмів, як утворення ферментів, токсинів, антигенів поверхневих структур бактеріальної клітини, які і обумовлюють її здатність формувати щільні біоплівки, які сприяють розвитку хронічних процесів. У складі біоплівок мікроорганізми здатні виживати тривалий час, а клітини імунної системи, зокрема фагоцити, втрачають свою здатність до фагоцитозу. Питання залежності між станом імунної системи материнського організму та здоров'ям потомства поки не знайшли повного відображення у наукових дослідженнях, що може бути пов'язано з відсутністю експериментальної моделі запального процесу сечостатевої системи.

В сучасних умовах методологічні підходи до моделювання на тваринах різної патології людини визначаються необхідністю забезпечити в експериментальних умовах максимально точне відтворення патологічного процесу, позбавлене будь-яких побічних реакцій, що спотворюють результати експерименту. У різноманітті експериментальних моделей запальних процесів сечостатевої системи існує кілька принципових методичних підходів: моделювання висхідної урогенітальної інфекції з розвитком гострого пієлонефриту шляхом введення інокулюму в сечовий міхур через катетер рекомендовано фахівцями [26, 167]. Досить поширене моделювання гострої форми пієлонефриту шляхом прямого введення бактеріальної культури в ниркову паренхіму шляхом порушення відтоку біологічної рідини по судинах внаслідок їх лігування і внутрішньовенному введенні штамів бактерій [243], моделювання гематогенного пієлонефриту шляхом введення збудника безпосередньо в кров тварини [25]. Недоліками таких методів моделювання урогенітальної інфекції з розвитком гострої форми пієлонефриту шляхом застосування оперативного доступу до органів сечової системи є нанесення тварині операційної травми, що спотворює показники, які реєструються в експерименті, і тим самим зменшує чистоту отриманих даних. До того ж при таких способах відтворення урогенітальної інфекції найчастіше розвивається гострий гнійний пієлонефрит, що нетипово для рядової клінічної ситуації, особливо у жінок репродуктивного віку. За допомогою методики гематогенного зараження в якості інфекційного агенту використовуються референтні штами, які не мають тропізму до уроепітелію, що не дозволяє відтворити типову клініку висхідного хронічного пієлонефриту *in vivo*. Крім того, гістологічні ознаки запального процесу реєструються в інтерстиції нирок і не виявляються в стінці мисок і чашок.

Фахівцями медичного дослідного центру Кампу-Гранде (Массачусетс, Бразилія) було вивчено біомаркери гострого пошкодження нирок у щурів лінії Вістар, підданих ішемії лівої нирки і виявлено, що ішемія нирок протягом 10 хвилин виявилася достатньою для підвищення рівня білка, глюкози у сечі,

фракційної екскреції калію, сечовини, кліренсу креатиніну, активності ферментів γ-GT та лужної фосфатази у сечі протягом доби, але вони не вивчали ризик розвитку пошкодження нирок у потомства [16].

У зв'язку з цим розробка оптимальної моделі запального процесу сечостатевої системи, позбавленої завдання тварині операційної травми і водночас максимально наближеної до реальних клінічних умов, залишається на сьогоднішній день актуальним завданням практичної патофізіології. В даний час практично не вивчені аспекти, що пов'язані з дією провідних факторів патогенності збудників запального процесу урогенітальної системи матері на характер імунного реагування й особливості морфофункціонального стану нирок потомства [193].

Особливо актуальним є визначення на оригінальних експериментальних моделях ХЗЗСС провідних патогенетичних механізмів розвитку змін в морфофункціональному стані нирок потомства залежно від дії провідних факторів патогенності збудників запальних захворювань сечостатевої системи матері з встановленням основних маркерів системної та локальної запальної відповіді на підставі визначення морфофункціонального стану нирок, рівнів концентрації цитокінів, клітинної та гуморальної ланок імунітету, активності нирковоспецифічних ферментів. Практичне вирішення цієї проблеми може бути здійснено лише при всебічному та глибокому вивченні особливостей взаємодії компонентів системи «мати-плацента-плід» та створенні алгоритму необхідних діагностичних процедур та системи профілактичних заходів щодо запобігання розвитку внутрішньоутробної патології нирок, а для цього необхідно всебічно вивчити ризики виникнення патологічного процесу у плода. Таким чином, наявність у вагітної жінки ХЗЗСС є тим несприятливим фоном перебігу вагітності, на якому скорочуються або обмежуються можливості адаптаційних механізмів, виникають різні ускладнення вагітності та змінюється морфофункціональний стан нирок плода, що в майбутньому у даної категорії осіб на різних етапах онтогенезу призведе до розвитку різної патології нирок.

Проведений аналіз даних фахових літературних джерел не дозволив виявити комплексних експериментальних досліджень, направлених на вивчення патогенетичних механізмів впливу материнського ХЗЗСС на морфофункціональний стан нирок потомства, враховуючи природу інфекційного агенту, зокрема *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* й активність факторів патогенності. Вищезазначене підкреслює актуальність та диктує необхідність проведення досліджень щодо визначення патогенетичних механізмів виникнення нефропатології у дитини за впливу факторів патогенності збудників ХЗЗСС під час вагітності матері.

Результати проведеного аналізу фахових джерел наведено в публікаціях: [141, 226, 227, 228].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження було проведено в п'ять етапів (рис.2.1). На *першому етапі* проведено аналіз архівної документації (медичних карт стаціонарних хворих дітей, виписки з медичних карт хворих дітей та збору анамнезу матерів, які під час вагітності хворіли на запальні захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології) нефрологічного відділення комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради (КНП ХОР) «Обласна дитяча клінічна лікарня» (Договір про науково-практичне співробітництво №01-11/09/2022/Н від 26.09.2022 р.).

На *другому етапі* виявлено збудників запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок та визначено фактори патогенності й вірулентності бактеріальних агентів. На даному етапі матеріалом дослідження була сеча вагітних жінок та мазок з урогенітального тракту. Набір матеріалу проведено згідно договору про науково-практичне співробітництво (№01-09/09/2022/Н від 26.09.2022 р.) між ХНМУ та КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр». Визначення патогену ХЗЗСС вагітних жінок проведено на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова ХНМУ згідно угоди (№02/08-2022вс) про співробітництво між даною кафедрою та кафедрою загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна ХНМУ.

На третьому етапі проведено експеримент на щурах популяції WAG з метою моделювання материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, викликаного клінічними штамами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Даний експеримент проведено в два етапи.

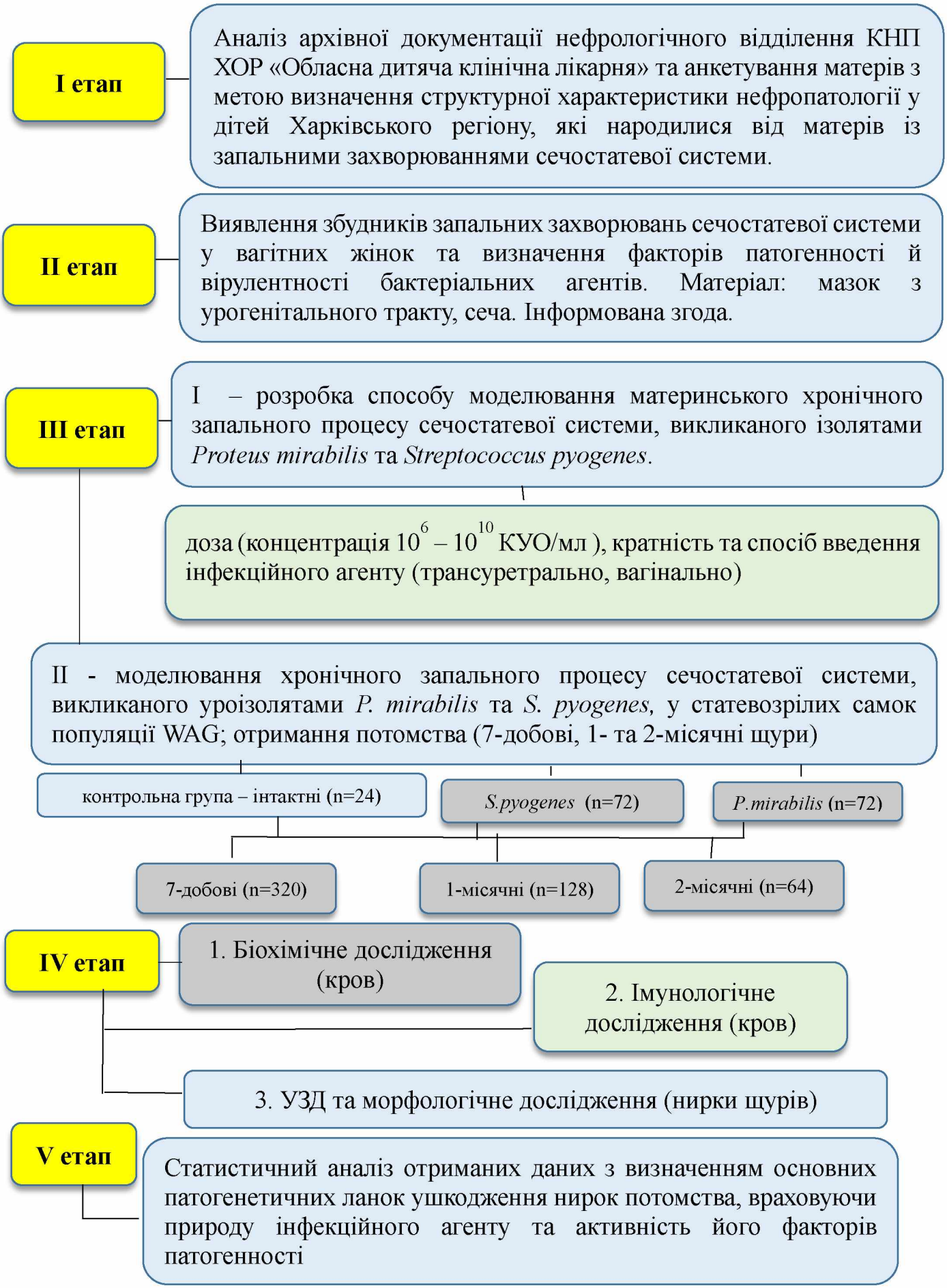

Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

На першому етапі, використовуючи статевозрілих самок-щурів популяції WAG, визначено методологію (доза, кратність введення та спосіб введення інфекційного агенту) моделювання запального процесу сечостатевої системи. На другому етапі експерименту, використовуючи розроблену методику, проведено моделювання вище зазначено процесу, потім самки вагітніли та народжували. Частина потомства виведена з експерименту на 7 добу життя, а частина у віці 1 та 2 місяців.

На четвертому етапі дослідження проведено ультразвукове дослідження (УЗД) нирок потомства, біохімічне, гемотологічне, імунологічне та морфологічне дослідження експериментального матеріалу.

На *п'ятому етапі* проведено комплексний статистичний аналіз отриманих даних з визначенням основних патогенетичних ланок пошкодження нирок потомства, враховуючи вид збудника запального захворювання сечостатевої системи вагітних жінок та активність його факторів патогенності.

2.2. Матеріали та методи

2.2.1. Ретроспективний аналіз архівних даних

Ретроспективне когортне дослідження проведено за допомогою комплексного аналізу шляхом вивчення архівної документації: медичних карт стаціонарних хворих дітей, виписки з медичних карт хворих дітей та збору анамнезу шляхом анкетування (Додаток Б) матерів, які під час вагітності хворіли на урогенітальні інфекції бактеріальної етіології. Критерії включення: діти різного віку з патологією нирок, які знаходились на обстеженні та лікуванні у нефрологічному відділенні КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня» за період з 04.10.2022 р. по 26.12.2022 р. Ці діти народилися від матерів, вагітність яких перебігала на тлі запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології. Аналіз включав медичні записи 76 дітей, які в пренатальному періоді піддавалися впливу запального процесу сечостатевої системи матері в різні триместри вагітності, що дає цінну інформацію про

фактори ризику розвитку нефропатології та про дебют захворювань у дітей залежно від статі та віку. Проаналізовано вікову категорію дитини, стать, частоту виникнення патології нирок, вік матері, триместр вагітності при встановленні діагнозу запального захворювання сечостатевої системи, дебют нефропатології у дитини.

Також були зібрані анамнестичні дані: дані матері в період вагітності (вік, наявні у матері до або під час вагітності хронічні запальні захворювання органів сечостатевої системи, триместр вагітності, коли відбулося загострення хронічного захворювання сечостатевої системи або вперше виникло запальне захворювання урогенітального тракту, збудник захворювання). Анамнез немовлят (діагноз захворювання нирок, вік, стать, дебют захворювання) були ретроспективно вилучені з медичних записів. У дослідження включено всі випадки захворювань нирок у дітей, незалежно від того, чи хворіла мати на запальні захворювання урогенітального тракту під час вагітності симптоматично або безсимптомно (бактеріурія). До стандартів обстеження входили: лабораторне дослідження – клінічний та біохімічний аналізи крові, мікробіологічний аналіз; інструментальне дослідження – УЗД органів малого тазу та плоду [81, 108, 144]. Пацієнткам ретроспективної групи було запропоновано відповісти на питання розробленої анкети для аналізу факторів, що впливають на ризик розвитку патології нирок у нащадків. Враховувався вік, термін гестації, на якому виникло запальне захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології; кількість рецидивів та тяжкість перебігу захворювання, гостра чи хронічна форма захворювання, збудник запального захворювання сечостатевої системи, ускладнення, проведена терапія, схеми якої були призначені індивідуально з урахуванням чутливості уропатогену до антимікробних препаратів, індивідуальної чутливості вагітних до препаратів згідно з чинними уніфікованими клінічними протоколами медичної допомоги [33, 166, 200]. Контрольну групу складали 20 здорових жінок, які народили здорових дітей.

2.2.2. Загальна характеристика вагітних жінок із запальними захворюваннями сечостатевої системи та визначення етіологічного чинника

До основної групи увійшло 89 вагітних жінок із запальними захворюваннями сечостатевої системи в різні триместри вагітності, віком від 16 до 43 років, які були госпіталізовані до Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр» з 09.12.2022 по 05.04.2023 рр. Усіх вагітних жінок було розподілено на 3 групи залежно від триместру та усередині групи розподіл на 2 вікові підгрупи (табл. 2.1).

У кожній підгрупі пацієнток також розподілили за діагнозом: вагітні жінки з циститом (n=10), уретритом (n=10), гострим (n=14) або хронічним пієлонефритом (n=26), безсимптомною бактеріурією (n=29), перебіг хронічних форм обтяжувався приєднанням сальпінгоофориту. Діагноз, критерії тяжкості перебігу, основна терапія визначалися відповідно до протоколу діагностики та лікування вагітних жінок з інфекціями сечовивідних та статевих шляхів із застосуванням стандартизованих й уніфікованих методів.

Таблиця 2.1

Характеристика випадків

Кількість випадків (n=89)	I триместр (n=30)		II триместр (n=29)		III триместр (n=30)	
	Вік вагітної жінки, років					
	≤ 30 (20-30)	>30 (31-33)	≤ 30 (22-30)	>30 (31-39)	≤ 30 (16-30)	>30 (31-43)
Абсолютна	16	14	14	15	17	13
Відносна (%)	18,0	15,7	15,7	16,9	19,1	14,6

Критерії включення пацієнток у дослідження:

- ✓ вагітні жінки із запальними захворюваннями сечостатевої системи;
- ✓ підпис інформованої згоди вагітної жінки на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- ✓ біологічна терапія;
- ✓ пацієнтки, які не дали письмової інформованої згоди.

Обстеження та забір матеріалу для дослідження проводилося в день госпіталізації перед початком терапії.

Мікробіологічний метод дослідження:

Матеріалом для мікробіологічного дослідження була сеча та мазок з урогенітального тракту вагітних. Забір матеріалу для визначення збудників запальних захворювань сечостатевої системи вагітних жінок, які знаходилися на обстеженні у відділенні патології вагітності та екстрагенітальної патології КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр», проводився в день їх госпіталізації перед початком лікування. До групи порівняння було віднесено 20 жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Зразки для дослідження забиралися та доставлялися до лабораторії згідно з вимогами взяття і доставки матеріалу для мікробіологічних лабораторій, що були запропоновані співробітниками Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ) [217].

Бактеріологічне дослідження:

Виділення й ідентифікація мікроорганізмів. Для стандартної видової ідентифікації мікроорганізмів застосовано тест-системи «МІКРО-ЛА-ТЕСТ®» (ErbaLachema, Чеська Республіка).

Синхронізація періодичної культури шляхом селекції (метод Мітчісона і Вінсента) [132]. Синхронізація періодичних культур досліджуваних штамів проводилася після встановлення кінетики росту асинхронної культури.

Дослідження утворення біоплівок вивчали за допомогою визначення здатності штамів бактерій до адгезії на поверхні полістиролових планшетів [152]. Культури вирощувалися на рекомендованих для кожної родини бактерій суспензійних середовищах. Кількість інокульованих планктонних клітин підраховувалася на спектрофотометрі «Multiskan EX № 355014154» («Labsystems», Фінляндія) при довжині хвилі 540 нм і виражалася в умовних одиницях оптичної щільності. Після одержання бактеріальної суспензії з

необхідною концентрацією мікроорганізмів у лунки планшету інокулювали по 200 мкл даної суспензії з відповідним поживним середовищем з подальшою інкубацією згідно з умовами для кожної родини бактерій у вологому контейнері під закритою кришкою планшета. Через 24 години інкубації вилучали планктонні клітини і забарвлювали біоплівки. Вимірювання оптичної щільності біоплівок - при довжині хвилі 540 нм [244].

Визначення здатності до біоплівкоутворення за допомогою світлової і лазерної конфокальної скануючої мікроскопії.

Для отримання біоплівки використовували стерильні полімерні чашки Петрі діаметром 40 мм. У кожну чашку поміщали по 4 мл бульйону Мюллера – Хінтона і вносили добову культуру ізолятів *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Після інкубації поживне середовище зливали, промивали поверхню чашок розчином Хенкса, забарвлювали 1% розчином кристалвіолету і промивали дистильованою водою. Мікроскопія препаратів проводилася за допомогою мікроскопа «Granum» з масляною імерсією. Цифрові зображення бактерій і їх біоплівок отримували за допомогою відеокамери (відеоокуляра) (рис.2.2-а).

Для візуалізації біоплівок у високій роздільній здатності (рис.2.2-б) використовувалась лазерна скануюча конфокальна мікроскопія уроізолятів *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* на поверхні покривного скла культивованих протягом 24 години (кафедра експериметальної фізики фізичного факультету ХНУ імені В. Н. Каразіна згідно з договором №184/03-25/Н від 19.03.2025 р. про співробітництво між ХНМУ та ХНУ ім. В.Н. Каразіна). Мікроскопія біоплівок за допомогою лазерного скануючого конфокального мікроскопу Olympus cellSence software (FV10i-LIV, Olympus, Японія). Оптичний зріз товщиною 0,2 мкм. Суміщене зображення за трьома флуоресцентними каналами емісії: зеленим каналом флуоресценції (аутофлуоресценція полісахаридного матриксу збуджена 488 нм), блакитним каналом флуоресценції (флуоресценція комплексу ДНК нуклеоїда з барвником DAPI збуджена 405 нм) та червоним каналом флуоресценції

(флуоресценція комплексу ушкодженої ДНК нуклеоїда з барвником PI збуджена 493 нм). Масштабна лінійка 2 мкм: мультикольорова візуалізація полісахаридного матриксу та нуклеоїдів.

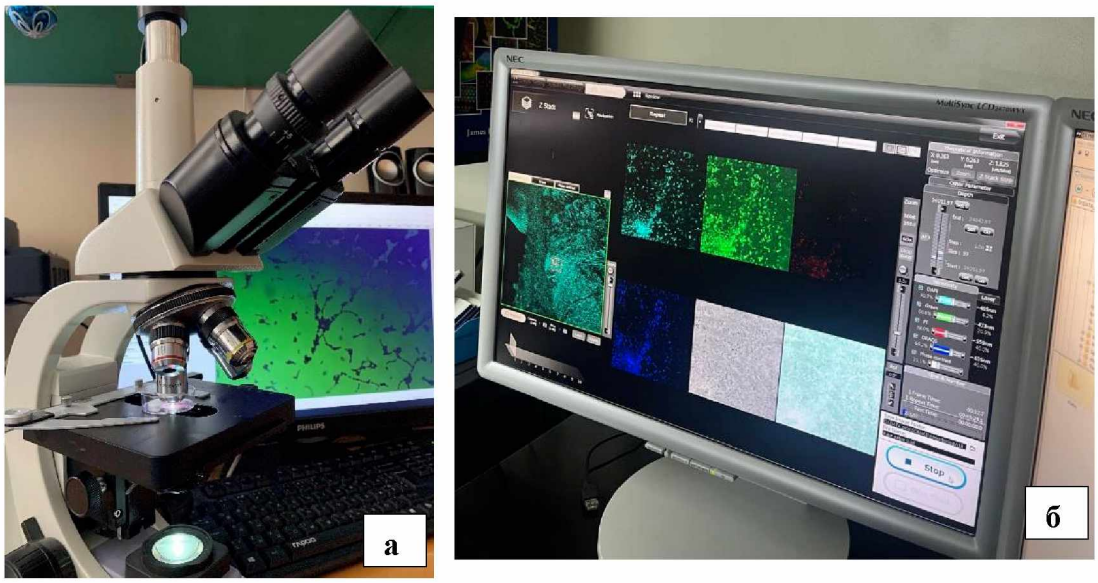

Рис. 2.2. а - Мікроскопія біоплівок – мікроскоп «Granum» з масляною імерсією. Цифрові зображення бактерій і біоплівок – відеоокуляр «ToupCam 3.1». б - Мікроскопія біоплівок за допомогою лазерного скануючого конфокального мікроскопу Olympus cellSence software (FV10i-LIV) .

Вивчення ферментативної активності мікроорганізмів.

Гемолітична активність визначалась [22] шляхом посіву добової агарової культури (2 мкл суспензованої бактеріальної культури) на чашки з кров'яним агаром, після термостатування при 37^0C протягом 24 годин визначалась активність. Штами вважались гемолітично активними за наявності зони гемолізу навколо колоній.

Визначення ДНК-азної активності [63]: бактеріальна культура засівалася на чашки Петрі з 1,5% ДНК-агаром, після термостатування при 37^0C протягом 18 годин додавали 1% розчин соляної кислоти та витримували при кімнатній температурі 5 хвилин. Високоактивними вважались штами, навколо колоній яких утворилася зона просвітлення 5 - 8 мм, середньоактивними – 3 - 4,9 мм, слабкої активності –1 - 2,9 мм, не активними – менше 1 мм.

Визначення лецитиназної активності: добові агарові культури засівали на агар Хотингера, що містить лецитовітелін та інкубували при 37^0С протягом 24 годин. Штами вважалися високоактивними заи наявності навколо колонії райдужного віночка (кола) діаметром 5 - 8 мм, середньоактивними – 3 - 4,9 мм, слабоактивними –1- 2,9 мм і не активними – при відсутності кола.

Визначення протеолітичної активності проводилося на молочному агарі: м'ясопептонний агар з додаванням 10% пастеризованого молока. Рівень протеолітичної активності визначали за розміром зон лізису навколо колоній на молочному агарі.

2.2.3. Експериментальний метод [172, 221]

Дослідження проведено на базі експериментальної біологічної клініки Харківського національного медичного університету в два етапи.

На першому етапі було розроблено експериментальну модель хронічного запального процесу сечостатевої системи. В експерименті було використано статевозрілі щури-самиці популяції WAG (*Wistar* Albino Glaxo) у віці 8 місяців масою 200 грамів. Для відтворення оригінальної моделі хронічного запального процесу сечостатевої системи тварини були розділені на три групи. До І дослідної групи увійшло 72 тварини, яким моделювали хронічний запальний процес сечостатевої системи, спричинений *Proteus mirabilis*. До ІІ дослідної групи увійшло 72 тварини, яким моделювали хронічний запальний процес сечостатевої системи, спричинений *Streptococcus pyogenes*. До ІІІ контрольної групи увійшло 24 інтактних щура. Матеріалом для мікробіологічного дослідження була сеча щурів. Матеріалом для морфологічного дослідження були органи сечостатевої системи щурів, який фіксувався у 10% розчині формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягалося проведенням через спирти зростаючої концентрації, розчин Нікіфорова (96% спирт та діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ та заливанням у парафін. З виготовлених блоків були зроблені серійні зрізи товщиною $4\text{-}5\times10^{-6}$ м для наступного забарвлення

гематоксиліном та еозином. Виготовлені мікропрепарати досліджували за допомогою мікроскопів ZEISS Primostar 3 (Carl Zeiss, Німеччина) з вбудованою кольоровою цифровою камерою, BRESSER Science TFM-301 Trino з камерою BRESSER Full HD (Bresser GmbH, Німеччина).

На другому етапі було досліджено розвиток патології нирок у потомства, яке народилося від щурів-матерів з хронічним запальним сечостатевим захворюванням бактеріальної етіології. В експерименті було сформовано дві групи: I група – дослідна, яка включала дві підгрупи – до Іа було віднесено щурів - нащадків від матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Streptococcus pyogenes* (320 – 7-добових, 128 – 1-місячних, 64 – 2-місячних) та Іб – увійшли щури-нащадки від матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Proteus mirabilis* (320 – 7-добових, 128 – 1-місячних, 64 – 2-місячних) та II група – контрольна, до якої віднесли щурів-нащадків (320 – 7-добових, 128 – 1-місячних, 64 – 2-місячних) від матерів з фізіологічним перебігом вагітності (інтактні тварини).

Метод функціональної діагностики нирок (УЗД). З експериментальних груп для проведення УЗД було відібрано: з I групи – дослідної (n=48), яка включала дві підгрупи: Іа – віднесено щурів - нащадків (n=24) від матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes* (7-добові (n=8), 1-місячні (n=8), 2-місячні (n=8)) та Іб – щурів-нащадків (n=24) від матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis* (7-добові (n=8), 1-місячні (n=8), 2-місячні (n=8)) та II група – контрольна (n=24), до якої увійшли щури-нащадки: 7-добові (n=8), 1-місячні (n=8), 2-місячні (n=8) від матерів з фізіологічним перебігом вагітності. УЗД нирок здійснено на ультрасонографічній системі Aplio 500 (Toshiba Medical Systems, Японія) з використанням В-режиму. Для дослідження використовували лінійний високочастотний датчик 18 МГц з високою роздільною здатністю.

Дослідження проводилися на базі «МДЦ Експерт-Харківська філія». При УЗД нирок у В-режимі визначалися наступні параметри: поздовжній та поперечний розміри нирок (мм), товщина (мм) та ехогенність паренхіми нирок. Спеціальна підготовка до проведення УЗД нирок щурів включала голодну дієту (4 години) з вільним доступом до води. Перед процедурою було видалено шерсть у місці контакту датчика та нанесено спеціальний гель. Після застосування акустичного зв'язуючого гелю датчик було спрямовано паралельно до поздовжньої осі тіла піддослідної тварини для отримання поздовжніх зображень, і перпендикулярно хребту – для поперечних зображень (рис.2.3).



Рис. 2.3. УЗД нирок 7-добових (a), 1-місячних (b), 2-місячних (c) щурят. (Ультрасонографічна система Aplio 500 (Toshiba Medical Systems, Японія), В-режим; лінійний високочастотний датчик 18 МГц).

На базі лабораторії «МЕД-ЕСО» м. Харків (Наказ МОЗ України від 01.10.2020 р. №2224 «Про ліцензування медичної практики») було проведено загальний клінічний аналіз крові, імунологічні дослідження (рівні субпопуляцій Т-, В- лімфоцитів, визначення концентрації компонентів комплементу, IgA, IgM, IgG, фагоцитарну активність нейтрофілів, життєздатність лейкоцитів), визначено рівень в крові еритропоетину, активність нирковоспецифічних ферментів: N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (NAG), γ-глутаміл-транспептидази (γ-GT), лактатдегідрогенази (LDG), досліджено рівні цитокінів (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17).

Матеріалом для дослідження була периферична кров щурят, народжених від самок-щурів з хронічним запальним процесом сечостатевої

системи, спричиненим уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, яку отримували під час виведення тварин з експерименту.

Сироваткове залізо (sFe, мкМ/л) та залізозв'язуюча здібність сироватки (ЗЗЗС, мкМ/л) визначалися за допомогою набору реагентів FERRUM 30 (PZ CORMANY, Poland), концентрація еритропоетину (EPO, пкг/мл) визначалася за допомогою набору реагентів методом імунохемілюмінесцентного аналізу (ІХЛА MAGLUMI®, Snibe, Китайська Народна Республіка) відповідно інструкції до набору. Для оцінки еритропоезу у периферичній крові було визначено рівень гемоглобіну (HB, g/L), кількість еритроцитів (RDW, 10^{12}/L), гематокрит (HCT, %), середній об'єм еритроцитів (MCV, fL), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH, pg), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC, g/L), кількість ретикулоцитів (Ret, %), ширину розподілу еритроцитів в абсолютних одиницях (RDW-CV, fL) та по об'єму у відсотках (RDW-SD, %). Для оцінки кілінгової активності нейтрофілів було використано спонтанний та стимульований метод автоматизованого обліку тесту з нітросиним тетразолієм (НСТ-тесту) з виділеною суспензією.

Імунологічний метод. Визначення субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів у периферічній крові проводили шляхом постановки реакції імунофлюоресценції (РІФ) з використанням моноклональних антитіл (МКАТ).

Фагоцитарну активність нейтрофілів досліджували за здатністю поглинати антигени. Облік результатів проводили за допомогою імерсійного мікроскопу зі збільшенням 10×90 з визначенням показників активності фагоцитозу: фагоцитарного індексу (ФІ) та фагоцитарного числа (ФЧ).

Для визначення нейтрофільних пасток [190] ставили реакцію з використанням клітинної суспензії нейтрофілів периферичної крові, виділених на градієнтних розчинах фікол-верографіну, потім одержану суспензію наносили на скло. Візуалізацію NETs проводили на базі лабораторії біомедичних досліджень "Karazin BioMed" Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. NETs з антигенами в периферичній крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС,

спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*, були фіксовані за допомогою набору "FIX & PERM™ Cell Permeabilization Kit" (Thermo Fisher, GAS004, США). Фіксовані клітини з NETs промивали крижаним PBS та блокували протягом 60 хвилин PBS, що містив 5% нормальної козячої сироватки. Далі клітини інкубували в PBS, що містив первинне антитіло (анти МПО, 1:1000) протягом 90 хвилин, промивали та інкубували 45 хвилин з міченим Alexa 488 вторинним антитілом (Molecular Probes #A11011, 1:2000) у блок-буфері. Слайди покривали покривними скельцями за допомогою краплі фіксуючого середовища ProLong Gold (Life Technologies) перед візуалізацією конфокальною мікроскопією. Ядерну ДНК забарвлювали PI (Thermo Fisher, P3566) згідно з рекомендаціями виробника. Візуалізацію NETs проведено на лазерному скануючому конфокальному мікроскопі FV10i-LIV (Olympus, Японія), оснащеному імерсійним об'єктивом 60/1.2 NA. Детекцію флуоресценції проводили при збудженні 499 нм / емісії 520 нм (мієлопероксидаза, зелений канал) та збудженні 533 нм / емісії 617 нм (ДНК+PI, червоний канал). Конфокальні зображення були отримані з форматом сканування 1024×1024 пікселів. Апертура отвору становила 1 одиницю Ейрі. Показані конфокальні зображення є репрезентативними зображеннями шести полів зору в різних областях слайду. Пост-рендеринг отриманих зображень, включаючи віднімання аутофлуоресценції клітин, було виконано за допомогою програмного забезпечення Olympus cellSence (ліцензовано Olympus).

Рівні цитокінів (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17), IgA, IgM, IgG та компоненти комплементу визначено за допомогою IXLA.

Біохімічний метод. Для оцінки ступеня пошкодження ниркових тканин у потомства визначали активність LDG, γ-GT, NAG методом ELISA (набори компанії Cusabio, США). Принцип методу: використовується конкурентне інгібування ферменту із застосуванням методу імуноаналізу.

Морфологічне дослідження. Матеріалом були нирки 7-добових, 1-місячних та 2-місячних щурят. Матеріал фіксувався в забуферному 10%

водному розчині нейтрального формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягалось шляхом проведення через спирти зростаючої концентрації, рідину Нікіфорова (96% спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ і заливанням у парафін. Матеріал піддавався целоїдин-парафіновій проводці, після чого готувалися серійні зрізи завтовшки 4-5×10^{-6} м на мікротомі-кріостаті МК-25. Оглядові препарати, забарвлені гематоксиліном і еозином, використовувалися для загального оцінювання стану нирок досліджуваних тканин [113, 157, 218, 220]. З блоків виготовлено серійні зрізи для забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном та за Маллорі. За допомогою PAS-реакції по Мак Манусу Хочкісу (контроль з амілазою) виявляли нейтральні глікозаміноглікани. Для об'єктивізації результатів дослідження застосовувався морфометричний метод, за допомогою якого в препаратах нирок, забарвлених гематоксиліном й еозином шляхом використання програми Olympus DP-Soft (Version 3:1), визначали ширину нефрогенної зони кіркового шару, ширину кіркового шару, чисельну щільність гломерул у полі зору у всіх вікових категоріях. Експериментальне дослідження було проведено відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені III Національним конгресом (Київ, 2007) і відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986).

Статистичний метод обробки результатів досліджень проводився з використанням пакетів статистичних програм Statistica 7 та GraphPad Prism 10 [209, 219, 222, 223, 241]. Для визначення достовірності результатів використовували t-критерій Стьюдента. Для залежних вибірок використовувався t-тест для пов'язаних показників та one-way ANOVA з повторними вимірами [178, 231, 240, 242].

РОЗДІЛ 3
СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОПАТОЛОГІЙ У ДІТЕЙ ЗА ПРЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ МАТЕРІ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

3.1 Ретроспективний аналіз архівної документації дітей з нефропатологією, що народилися від матерів із запальним захворюванням сечостатевої системи під час вагітності

Виникнення запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних жінок є актуальною медичною проблемою та загальновизнаним фактором ризику несприятливих наслідків вагітності [53, 124]. Хоча рівень смертності від цієї патології знизився за останні десятиліття, професійні дослідження все ще фіксують високий ризик несприятливих наслідків для плода та матері [160]. Запальних захворювання сечостатевої системи у вагітних зустрічаються приблизно у кожної третьої вагітної жінки [161] і є результатом вторгнення збудників у раніше стерильну сечостатеву систему. Сприятливими факторами для їх розвитку в період вагітності є такі анатомо-функціональні зміни, як зниження тонусу сечоводів, сечового міхура, гормональні зміни, а також механічне здавлення сечових шляхів маткою, яка збільшується в об’ємі у II та III триместрах. Крім того, у зв'язку зі зростаючою клубочковою фільтрацією в період вагітності відзначається збільшення в сечі концентрації глюкози, білка, метаболітів стероїдних гормонів, що сприяє розмноженню бактерій та знижує стійкість уроепітелію до інфікування, а сеча набуває стійкої лужної реакції [89]. Інфекції урогенітального тракту у вагітних жінок можуть проявлятися циститом, уретритом, безсимптомною бактеріурією, гострим пієлонефритом або загостренням хронічного пієлонефриту, сальпінгоофоритом тощо. Прояви захворювань залежать від факторів патогенності та вірулентності збудників захворювань, їх

резистентності до антимікробних препаратів [10, 159]. Відомо, що запальні захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології можуть підвищувати ризик розвитку серйозних акушерських та неонатальних ускладнень вагітності та пологів: анемії, артеріальної гіпертензії, передчасного виливу навколоплідних вод, народження дітей з низькою масою тіла [65, 181, 215]. Однак малодослідженим є вплив запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології матері під час вагітності на морфофункціональний стан нирок у нащадків. Існують повідомлення про взаємозв'язок запального процесу сечовивідних шляхів у материнському організмі з виникненням запального процесу у фетоплацентарному комплексі та сечовивідній системі плода [52]. Останнє диктує необхідність пильної уваги дослідників до проблеми запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних жінок.

Нирки відіграють велику роль у розвитку дітей, особливо раннього віку. Функція та фізіологічна адаптація нирок за умов впливу материнського запального процесу сечостатевої системи на організм дитини в пренатальний період розглянуті вкрай недостатньо. Відомо, що материнські захворювання під час вагітності впливають на нефрогенез новонародженого за дії лікарських препаратів або токсичних речовин, які вживає хвора на запальний процес сечостатевої системи вагітна жінка [136, 194]. Фахівцями виявлені патологічні ситуації, такі як вроджені аномалії нирок та сечовивідних шляхів, інші захворювання нирок [62, 170], які виникають не тільки в ранньому віці, а й у дорослому віці. Але немає інформації щодо виникнення ризику розвитку нефропатології у дітей різних вікових груп залежно від поєднання захворювання нирок з метою впровадження превентивних стратегій. Дебют нефропатій у дітей раннього віку в даний час є актуальною проблемою в усьому світі. Існують дослідження вітчизняних та зарубіжних фахівців до вивчення даної патології [188, 212], але багато питань, пов'язаних з неухильним її зростанням у дітей різного віку, складністю діагностики, особливо в ранньому дитячому віці, профілактикою формування

нефропатологій і тактикою диспансерного спостереження за цією категорією хворих до теперішнього часу залишаються актуальними у зв'язку з відсутністю систематизованих патогноманічних критеріїв ризику розвитку виникнення патології нирок в пренатальному періоді та при народженні. В даний час гостро стоїть питання виявлення раніше неврахованих або маловивчених факторів ризику формування нефропатології у дітей, а також пошуку шляхів запобігання розвитку та своєчасної діагностики захворювань нирок, що сприятиме запобіганню прогресу патологічного процесу та розвитку ускладнень. Все вищевикладене визначає актуальність цього дослідження.

Тому метою даного підрозділу дисертаційного дослідження було визначення причини та критеріїв виникнення з встановленням особливостей маніфестації нефропатології у дітей різного віку та статі на підставі ретроспективного аналізу архівної документації дітей, що народилися від матерів, вагітність яких перебігала на тлі запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології.

В результаті аналізу анкетних даних матерів було виявлено, що вік жінок під час вагітності становив від 19 до 38 років. У вікову групу від 19 до 29 років увійшло 44 вагітних (57,9%), а у вікову групу від 30 до 38 років увійшло 32 вагітні жінки (42,1%). Таким чином переважно запальні захворювання сечостатевої системи виявлялися у вагітних жінок молодого віку.

Діагноз запального захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології в I триместрі вагітності було встановлено у 40,8% вагітних жінок (n=31). З них хворих на гостру форму пієлонефриту, циститу та уретриту склали 38,7% (n=12); на хронічну форму пієлонефриту та сальпінгоофориту хворіли 41,9% (n=13) вагітних жінок; безсимптомна бактеріурія була виявлена у 19,4% (n=6) вагітних жінок. В II триместрі запальні захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології були виявлені у 44,7% (n=34) жінок. Гостру форму пієлонефриту, циститу та уретриту виявлено у 11,8% (n=4) випадків. Хронічну форму пієлонефриту виявлено у 50% (n=17) жінок (з

них, поєднання хронічного пієлонефриту та полікістозу нирок у 29,4% (n=5) випадків). Безсимптомна бактеріурія була виявлена у 38,2% (n=13) вагітних жінок. В III триместрі вагітності запальні захворювання сечостатевої системи було виявлено у 14,5% (n=11) жінок. Гостру форму пієлонефриту, циститу та уретриту виявлено у 27,3% (n=3) випадків. Хронічну форму пієлонефриту виявлено у 54,5% (n=6) жінок (з них, поєднання хронічного пієлонефриту та полікістозу нирок у 33,3% (n=2) випадків). Безсимптомна бактеріурія була виявлена у 18,2% (n=2) вагітних жінок.

У вагітних ретроспективної групи тривалість перебігу, ступінь тяжкості, особливості клінічної картини запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності залежали від вірулентності збудника, ступеня поширення інфекції, терміну вагітності, наявності та виразності порушення пасажу сечі, а також наявності або відсутності гнійно-деструктивних змін ниркової тканини. Рецидиви запальних захворювань сечостатевої системи після лікування першого епізоду загострення під час вагітності було зареєстровані у 12 (15,8%) жінок в III триместрі, що зумовлено порушенням відтоку сечі. З них - у 9 (11,8%) вагітних стало показанням до стентування сечоводів.

При аналізі бактеріологічного посіву сечі вагітних жінок було встановлено, що виділений спектр етіологічних чинників інфекцій сечової системи у вагітних жінок у віці від 19 до 29 років та після 30 років не мав значимих відмінностей. Проведений ретроспективний аналіз етіологічної структури інфекцій сечової системи, враховуючи триместр вагітності, встановив, що у I, II та III триместрах вагітності 1 та 2 рангові місця у більшості випадків припадали на *Escherichia coli* і *Proteus mirabilis*. Третє рангове місце у I триместрі припало на *Enterococcus faecalis*, у II триместрі – на *Proteus vulgaris* і *Streptococcus pyogenes*, у III триместрі – на *Streptococcus pyogenes* (рис. 3.1). Етіологічна структура інфекцій сечової системи у вагітних жінок, враховуючи топографію запального процесу бактеріального ґенезу, мала певні особливості. У жінок з безсимптомною бактеріурією 1 рангове місце припало на *Proteus mirabilis*, 2 місце – *Escherichia coli*, 3 місце – *Proteus*

vulgaris та *Enterococcus faecalis*. При хронічному пієлонефриті 1 рангове місце припало на *Proteus mirabilis*, 2 місце – *Streptococcus pyogenes*, 3 місце – *Escherichia coli* та *Proteus vulgaris*. При гострому пієлонефриті (у поєднанні з циститом та уретритом) 1 рангове місце припало на *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis;* 2 місце – *Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae*, 3 місце – *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris* та *Pseudomonas aeruginosa*.

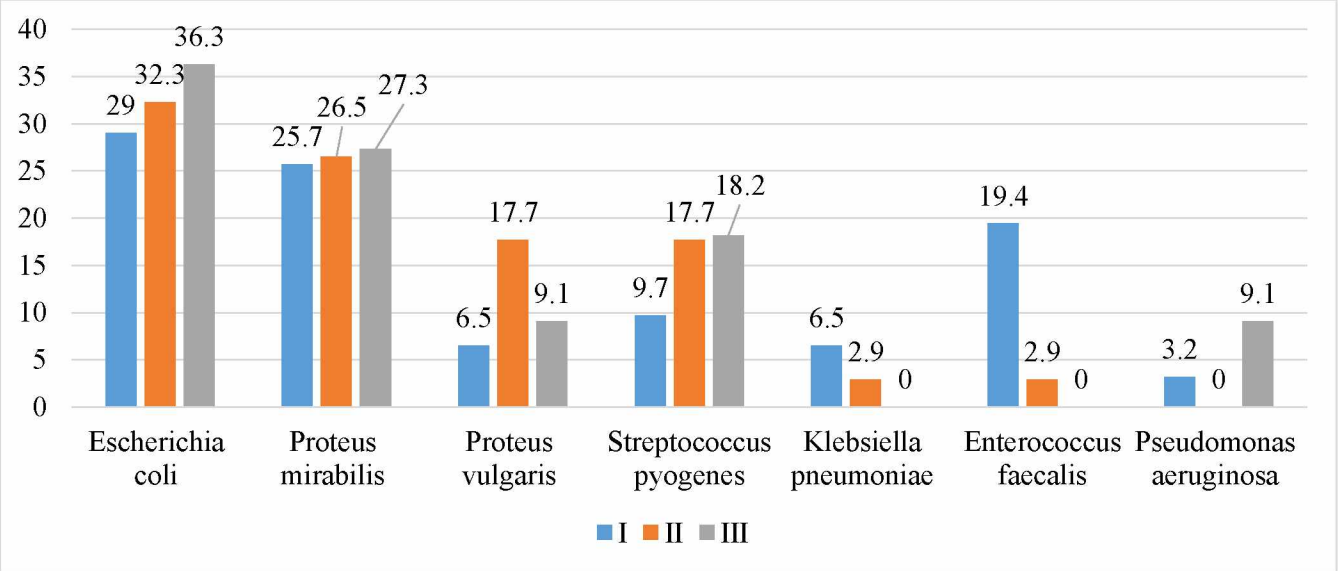

Рис. 3.1. Спектр етіологічних чинників (%) запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності залежно від триместру.

Найважливішим чинником вірулентності уропатогенних штамів є їх здатність прикріплюватися до уроепітелію за рахунок адгезинів та антигенів, що дозволяє бактеріям не тільки колонізувати поверхні слизових оболонок сечових шляхів, а й проникати у тканини, формувати біоплівки, особливо при ослабленні місцевих та загальних захисних механізмів організму вагітної жінки, особливо у II та III триместрах.

До найчастіших ускладнень вагітності при запальних захворюваннях сечостатевої системи під час вагітності було відмічено такі: гестоз у 10 вагітних у III триместрі (13,2%), анемія у 31 вагітної (40,8%), плацентарна дисфункція – у 28 вагітних (36,8%), внутрішньоутробна гіпоксія плода зареєстрована у 8 випадках (10,5%). Передчасний розрив плодових оболонок

стався у 9 (11,8 %) породіль, але у всіх жінок, які взяли участь в анкетуванні, вагітність закінчилася пологами, середній термін гестації достовірно не відрізнявся від контрольної групи.

При вивченні архівного матеріалу історій хвороб та медичних карт дітей (n=76), які в пренатальному періоді піддавалися впливу запального процесу сечостатевої системи, було встановлено, що виникнення захворювань нирок у дітей розрізняється та залежить від вікового та гендерного аспектів. Так, найчастіше захворювання нирок виявлялися у дівчаток у 67,1% випадків (n=51), найчастіше у дівчат старшої вікової категорії (n=22). У хлопчиків найчастіше виявляли нефропатологію у двох вікових категоріях: 4-8 років та 9-16 років – по 40%. Найчастіше захворювання нирок у дітей реєструвалося у старшій віковій категорії від 9 до 16 років – у 42,1% випадків (n=32). У 34,2% випадків (n=26) нефропатії реєструвалися у дітей вікової категорії від 4 до 8 років та у 23,7% випадків (n=18) – у дітей раннього віку (рис. 3.2).

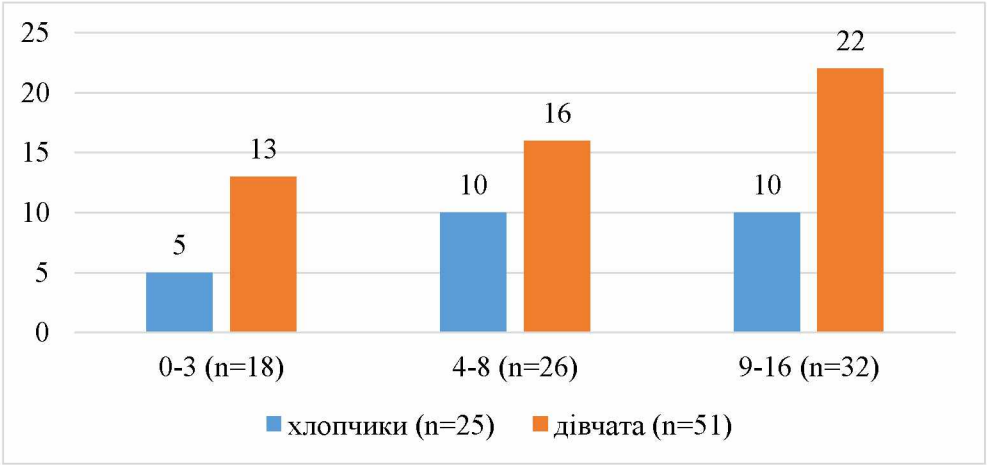

Рис. 3.2. Кількість випадків виникнення нефропатології залежно від віку та статі дитини.

Встановлено, що частота виникнення патології нирок у дитини залежить від уропатогену запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності матері. Так, у дітей вікової групи 0-3 роки у 39% випадків патологія нирок пов'язана з уропатогеном *Proteus mirabilis*, у 33,3% - *Streptococcus pyogenes*, у 16,7% - *Enterococcus faecalis* та по 5,5% випадків - *Escherichia coli* й *Proteus vulgaris*. У дітей вікової групи 4-8 років розвиток нефропатології

пов'язаний з дією факторів патогенності уроізолятів *Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris* – по 26,9%, у 23,1% випадків - *Escherichia coli*, у 15,4% випадків - *Streptococcus pyogenes*, у 7,7% - *Enterococcus faecalis*. А у дітей вікової групи 9-16 років розвиток патології нирок зумовлений дією уропатогену *Escherichia coli* у 53,2% випадків, *Proteus mirabilis* – у 18,8% випадків, *Klebsiella pneumoniae* – у 9,4% випадків, по 6,2% випадків - *Enterococcus faecalis* й *Pseudomonas aeruginosa* та по 3,1% випадків - *Proteus vulgaris* й *Streptococcus pyogenes* (рис. 3.3).

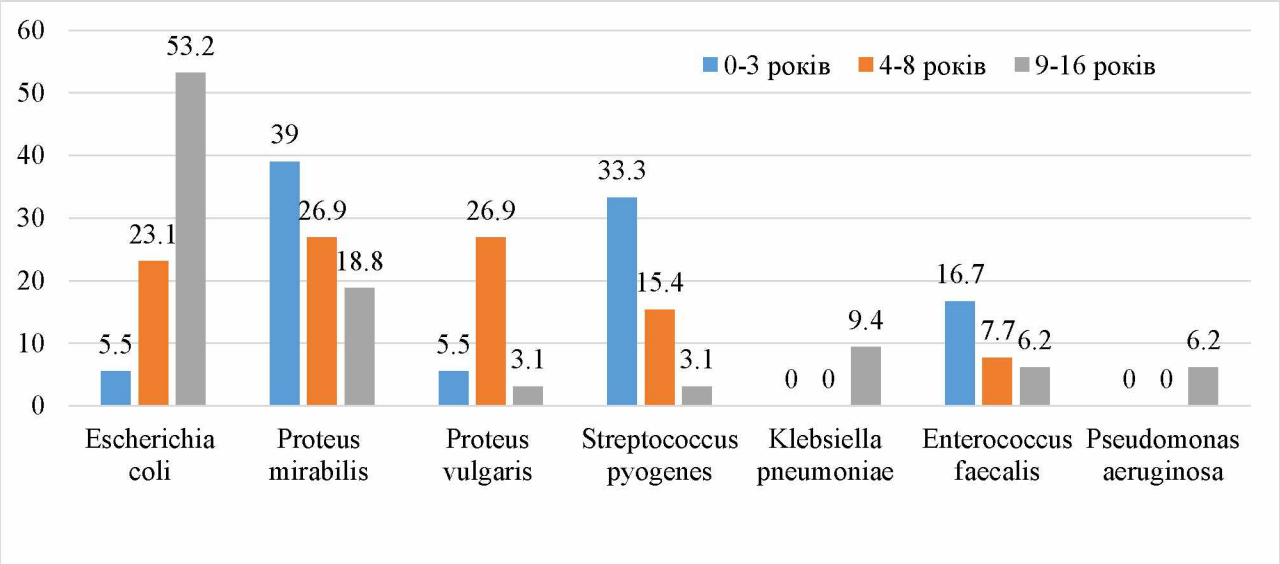

Рис. 3.3. Частота (%) виникнення нефропатології дитини залежно від віку та уропатогену запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності матері.

Причому дебют нефропатії з народження виявлено в 22 (рис. 3.4) випадках (28,4%). Найбільша частота маніфестації серед дітей вікової категорії від 1 місяця до 3 років – серед 18 обстежених виявлено половину (50%) з дебютом при народженні, з яких 55,6% дівчинок та 44,4% хлопчиків. Серед всіх дітей вікової категорії від 4 до 8 років (n=26) вперше діагностовано захворювання нирок при народженні у 6 дітей (23,1%), з яких 55,6% дівчинок та 44,4% хлопчиків. Серед всіх дітей вікової категорії від 9 до 16 років (n=32) дебют захворювання при народженні зареєстровано у 7 дітей (21,9%), з яких 57,1% дівчат та 42,9% хлопчиків.

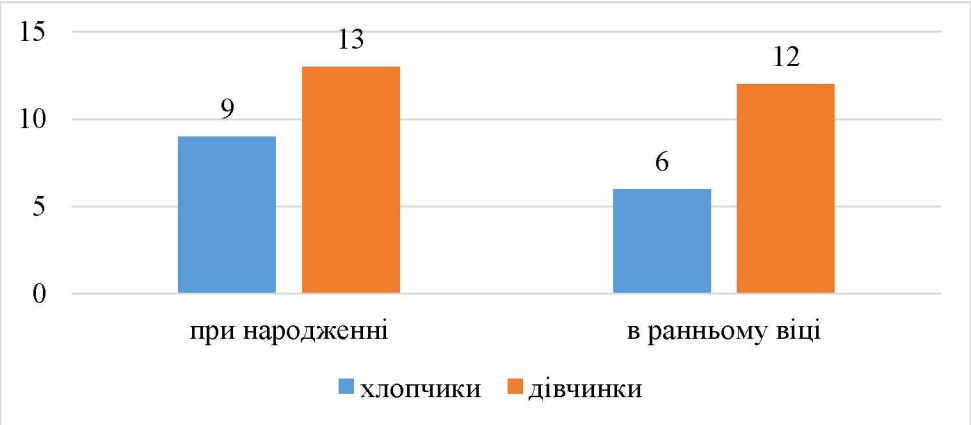

Рис. 3.4. Дебют нефропатології залежно від статі дитини.

Маніфестація захворювання нирок у ранньому віці встановлено у 23,7% випадків (n=18, з яких 66,7% дівчинок та 33,3% хлопчиків). Серед дітей усіх вікових категорій: найбільший показник зареєстровано у дітей вікової категорії від 4 до 8 років – 34,6%, з них 44,4% дівчинок та 55,6% хлопчиків. Дебют нефропатій з раннього віку у дітей вікової категорії від 1 місяця до 3 років спостерігався у 27,8% випадків, з яких 80% дівчинок та 20% хлопчиків. Дебют захворювання нирок у ранньому віці виявлявся серед дітей вікової категорії від 9 до 16 років (n=4 – всі дівчата) (рис. 3.5).

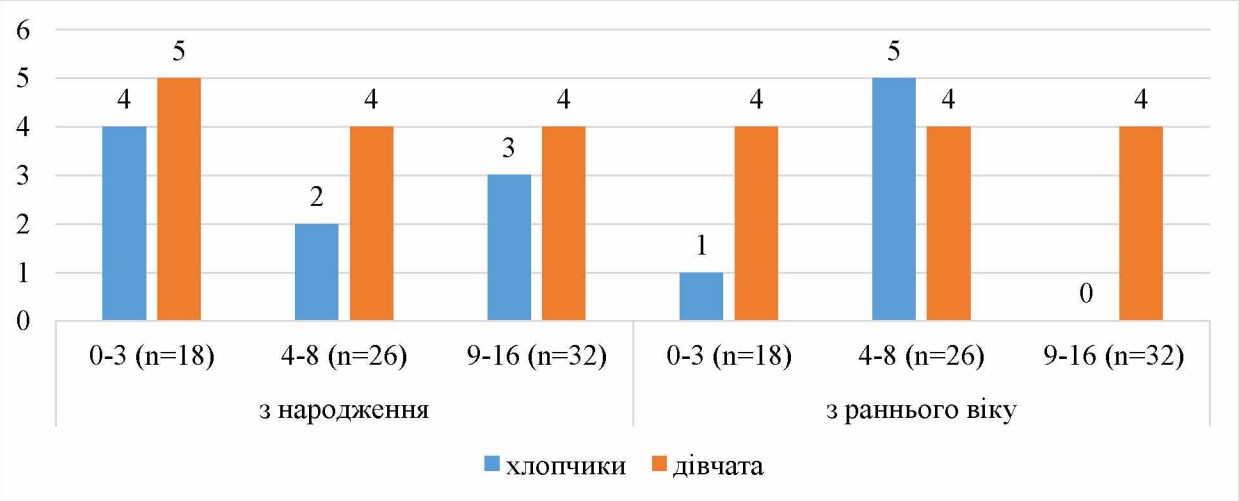

Рис. 3.5. Дебют нефропатології залежно від віку і статі дитини (абс).

В результаті проведеного аналізу щодо співставлення маніфестації захворювання нирок у дитини та етіологічного чинника запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності матері було встановлено, що при народженні виявлено нефропатологію у 36% випадків за дії

уропатогену *Proteus mirabilis*, у 27% випадків - *Streptococcus pyogenes*, у 18% випадків - *Escherichia coli*, у 14% випадків – у *Enterococcus faecalis* та у 5% випадків - *Proteus vulgaris* - етіологічних чинників урогенітальної інфекції матері. Маніфестація патології нирок у дітей в ранньому віці (від 1 місяця до 3 років) була зумовлена дією факторів патогенності збудників запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності матері. У 39% випадків - *Proteus mirabilis*, у 28% випадків - *Proteus vulgaris*, у 17% випадків - *Streptococcus pyogenes*, у 11% випадків - *Escherichia coli* та у 6% випадків - *Enterococcus faecalis*.

Дебют нефропатології у дітей після 3-річного віку спостерігався за умов впливу в пренатальному періоді запального процесу сечостатевої системи матерії, зумовленого уропатогеном: у 50% випадків - *Escherichia coli*, у 14% випадків - *Proteus mirabilis*, по 8% випадків - *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* та по 6% випадків - *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 3.6).

Найчастіше у дітей було встановлено поєднані нефропатології і тільки у 5 випадках встановлено моно-діагноз. У дітей вікової групи 0-3 роки – 3 випадки: дівчинці у віці 11 місяців було встановлено діагноз «дисметаболічна нефропатія», дівчинці у віці 8 місяців – «гострий неускладнений пієлонефрит» та дівчинці у віці 1 рік 4 місяці встановлено діагноз «дисплазія нирок»; у хлопчика у віці 6 років – «хронічне захворювання нирок» та у хлопчика 9 років – «дисплазія нирок». У 93,4% випадків (n=71) у дітей різних вікових груп реєструвалися поєднані патології нирок. Так, у віковій групі 0-3 роки найчастіше реєструвався пієлонефрит, який поєднувався з дисплазією нирок, солітарною кистою нирок, ініціальною фазою сечокам'яної хвороби (СКХ), зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та вродженими вадами нирок та хронічне захворювання нирок (ХЗН), яке поєднувалось із вродженою аномалією нирок (правобічний гідронефроз) зі зниженням ШКФ (табл.3.1).

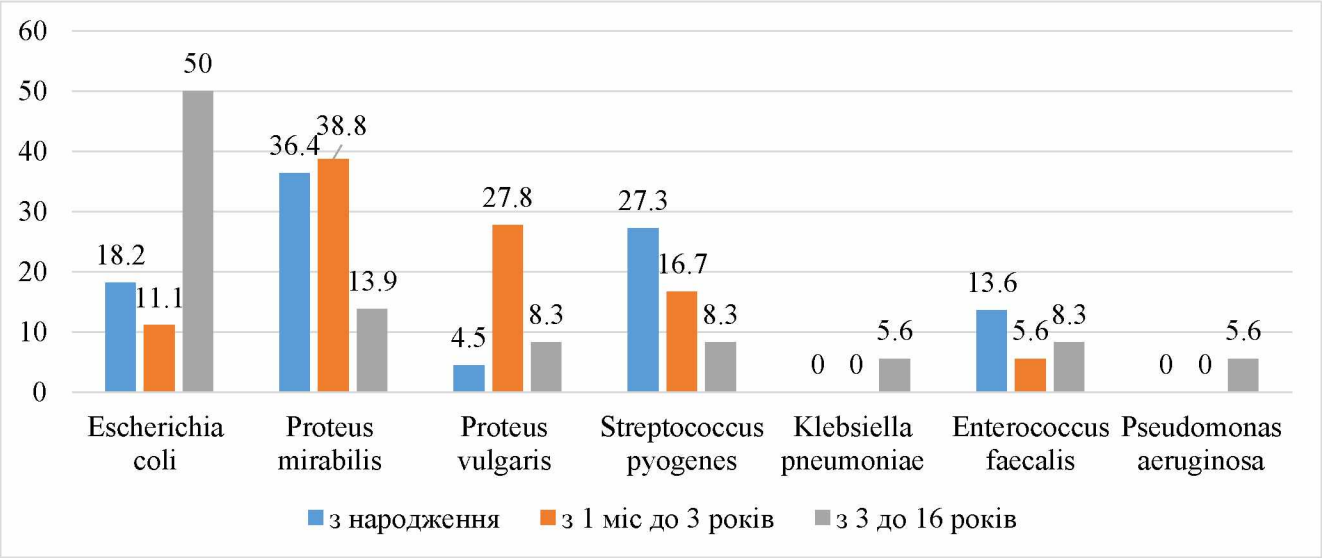

Рис. 3.6. Дебют нефропатології у дитини залежно від уропатогену запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності матері (%).

Таблиця 3.1.

Співвідношення випадків (%) захворювань нирок у дітей вікової групи 0-3 роки (n=18)

діагноз	супутній діагноз /синдром / прояв патології нирок	співвідношення випадків	стать дитини
Гострий пієлонефрит	дисплазія нирок	22,2%	ж
	сечокам'яна хвороба	11,1%	ж
	зниження ШКФ	11,1%	ж
Хронічний пієлонефрит	дисплазія нирок	22,2%	ж
	солітарна киста	5,5%	ч
	зниження ШКФ	22,2%	ж, ч
	вроджена вада	11,1%	ч
Хронічне захворювання нирок	зниження ШКФ	5,5%	ч
	вроджена вада	11,1%	ж, ч

В результаті проведеного ретроспективного дослідження було встановлено, що за пренатального впливу запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології у дітей вікової категорії 0-3 роки розвиток пієлонефриту у поєднанні з дисплазією нирок за пренатального впливу *Streptococcus pyogenes* було виявлено у 44,5% випадків, за впливу *Proteus mirabilis* - 33,3% випадків, за впливу *Escherichia coli* та *Enterococcus faecalis* по 11,1% випадків; розвиток пієлонефриту зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації спостерігався у 50% випадків за пренатального впливу запального процесу сечостатевої системи, зумовленого *Proteus mirabilis* та по 25% випадків за впливу *Streptococcus pyogenes* й *Enterococcus faecalis*.

Розвиток пієлонефриту у поєднанні з вродженою аномалією нирок - уретерогідронефрозом було зареєстровано у 50% випадків за впливу *Proteus mirabilis* та 50% випадків – за впливу *Streptococcus pyogenes*, але розвиток вродженої вади проявився правобічним гідронефрозом. Розвиток дисметаболічної нефропатії був зумовлений впливом *Proteus mirabilis* (монодіагноз) та *Proteus vulgaris* – у поєднанні з хронічним ускладненим пієлонефритом. І єдиний випадок розвитку хронічного пієлонефриту у поєднанні з солітарною кистою нирки був зареєстрований за пренатального впливу *Enterococcus faecalis* (рис. 3.7).

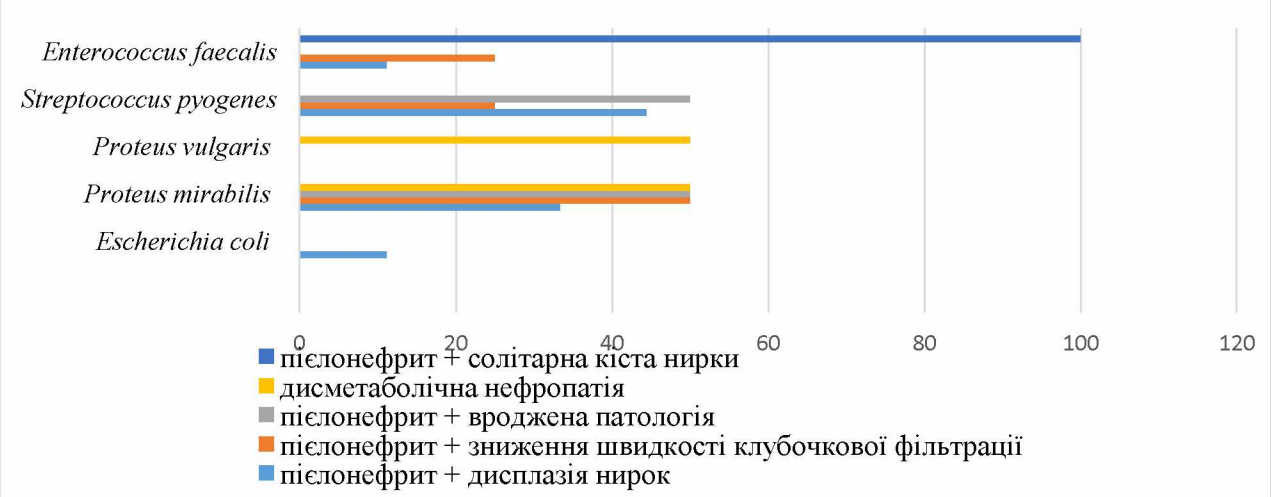

Рис. 3.7. Частота виникнення нефропатології у дітей (вікова група 0-3 років) залежно від уропатогену запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності матері.

При аналізі історій хвороб дітей вікової категорії 4-8 років було виявлено співвідношення випадків патологій нирок залежно від статі. Встановлено, що найчастіше реєструвались випадки поєднання дисметаболічної нефропатії з дисплазією нирок у дівчат (15,4%). Перебіг хронічного пієлонефриту супроводжувався зниженням ШКФ у 15,4% випадків, а у 11,5% випадків – з дисплазією нирок у дівчат.

Звертає на себе увагу те, що ХЗН у 11,5% випадків поєднується з розвитком вроджених вад (аномалій) нирок (табл. 3.2).

Аналіз проведеного дослідження виявив, що за умов пренатального впливу запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології у дітей вікової категорії 4-8 роки розвиток пієлонефриту у поєднанні з дисплазією нирок за пренатального впливу *Escherichia coli* було виявлено у 33,4% випадків, за впливу *Proteus mirabilis* – у 22,2% та *Proteus vulgaris* - у 22,2% випадків, за впливу *Streptococcus pyogenes* – у 11,1% та *Enterococcus faecalis* - у 11,1% випадків; розвиток пієлонефриту зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації спостерігався за пренатального впливу запального процесу сечостатевої системи, зумовленого *Proteus mirabilis*; поєднання пієлонефриту з сечокам'яною хворобою найчастіше зумовлено впливом *Enterococcus faecalis* (50% випадків) та у 25% випадків за умов впливу *Streptococcus pyogenes* й у 25% - *Proteus mirabilis*.

Розвиток хронічної хвороби нирок зумовлений пренатальним впливом уропатогенів *Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris*. Гломерулонефрит у поєднанні з дисплазією нирок, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та вродженими вадами нирок зареєстровано за умов впливу *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, а хронічного тубулоінтерстиціального нефриту – за умов впливу *Streptococcus pyogenes*.

Розвиток дисметаболічної нефропатії з дисплазією нирок був зумовлений впливом *Escherichia coli* (60% випадків) та *Proteus vulgaris* (40% випадків) (рис. 3.8).

Таблиця 3.2

Співвідношення випадків захворювань нирок у дітей вікової групи 4-8 років (n=26)

діагноз	супутній діагноз /синдром / прояв патології нирок	співвідношення випадків, (%)	стать дитини
Гострий пієлонефрит	дисплазія нирок	7,6	ж, ч
	сечокам'яна хвороба	7,6	ж
Хронічний пієлонефрит	дисплазія нирок	11,5	ж
	сечокам'яна хвороба	7,6	ж
	зниження ШКФ	15,4	ж
Гострий гломерулонефрит	дисплазія нирок	3,8	ж
	зниження ШКФ	3,8	ж
Хронічний гломерулонефрит	дисплазія нирок	3,8	ч
	дисметаболічна нефропатія	3,8	ч
	зниження ШКФ	3,8	ч
	вроджена вада	3,8	ч
Хронічне захворювання нирок	дисплазія нирок	7,6	ж, ч
	сечокам'яна хвороба	3,8	ж
	зниження ШКФ	3,8	ч
	вроджена вада	11,5	ч
Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит	зниження ШКФ	3,8	ж
	вроджена вада	3,8	ж
Дисметаболічна нефропатія	дисплазія нирок	15,4	ж
	зниження ШКФ	11,5	ж



Рис. 3.8. Частота виникнення нефропатології у дітей (вікова група 4-8 років) залежно від уропатогену запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності матері.

Аналіз ретроспективних даних дітей вікової групи 9-16 років виявив поєднання хронічного пієлонефриту з дисплазією нирок у дівчат у 18,8% випадків, в поєднанні з ініціальною фазою СКХ – у 15,6% випадків, а із зниженим ШКФ – у 9,4% випадків. У 3,1% випадків у дівчат реєструвалося поєднання перебігу гострого пієлонефриту з СКХ та з дисплазією нирок. У хлопчиків хронічний пієлонефрит поєднувався з вродженою вадою нирок. Перебіг хронічного гломерулонефриту супроводжувався ініціальною СКХ зі зниженням ШКФ, нефротичним синдромом та дисметаболічною нефропатією, як у дівчат, так й у хлопців. Токсико-метаболічна нефропатія у хлопців, а спадковий нефрит у дівчат поєднувались з дисплазією нирок та СКХ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Співвідношення випадків захворювань нирок у дітей вікової групи 9-16 років (n=32)

діагноз	супутній діагноз /синдром / прояв патології нирок	співвідношення випадків, (%)	стать дитини
Гострий пієлонефрит	дисплазія нирок	3,1	ж
	сечокам'яна хвороба	3,1	ж
Хронічний пієлонефрит	дисплазія нирок	18,8	ж
	сечокам'яна хвороба	15,6	ж
	зниження ШКФ	9,4	ж
	вроджена вада	3,1 6,3	ж, ч
Гострий гломерулонефрит	дисплазія нирок	3,1	ч
Хронічний гломерулонефрит	дисплазія нирок	3,1 3,1	ж, ч
	солітарна киста	3,1	ж
	дисметаболічна нефропатія	3,1	ж
	зниження ШКФ	3,1	ч
	нефритичний синдром	3,1	ч
	сечокам'яна хвороба	3,1 3,1	ж, ч
Токсико-метаболічна нефропатія	дисплазія нирок	3,1	ч
	сечокам'яна хвороба	3,1	ч
Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит	вроджена вада	3,1	ж

Продовж. табл.3.3

Дисметаболічна нефропатія	дисплазія нирок	3,1	ч
	сечокам'яна хвороба	3,1 3,1	ж, ч
	вроджена вада	3,1	ж
Спадковий нефрит	дисплазія нирок	3,1	ж
	сечокам'яна хвороба	3,1	ж

Ретроспективний аналіз виявив, що за пренатального впливу запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології у дітей вікової категорії 9-16 років розвиток пієлонефриту у поєднанні з дисплазією нирок за умов пренатального впливу *Escherichia coli* було виявлено у 53,8% випадків, за умов впливу *Proteus mirabilis* – 15,4% випадки та по 7,7% – за умов впливу *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterococcus faecalis*. Розвиток хронічного тубулоінтерстиціального нефриту зумовлений пренатальним впливом *Escherichia coli* та *Proteus vulgaris*.

Розвиток вроджених вад (гідронефроз) нирок зареєстровано за умов впливу *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Розвиток дисметаболічної нефропатії з дисплазією нирок був зумовлений впливом у 71,4% випадків *Escherichia coli* та по 14,3% випадків *Klebsiella pneumoniae* і *Pseudomonas aeruginosa*. Розвиток токсико-метаболічної нефропатії із СКХ спостерігався за пренатального впливу запального процесу сечостатевої системи, зумовленого *Proteus mirabilis*.

Розвиток гломерулонефриту у поєднанні з дисплазією нирок, дисметаболічною нефропатією, нефритичним синдромом, СКХ зумовлено пренатальним впливом у 57,1% випадків *Proteus mirabilis* та по 14,3% випадків – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Klebsiella pneumoniae* (рис. 3.9).

Слід відмітити, що всі матері хворіли під час вагітності на інфекційні захворювання бактеріальної етіології сечостатевої системи. 75% матерів цих

дітей хворіли на пієлонефрит під час вагітності. З них 36,8% - на гострий пієлонефрит та 63,2% - на хронічний пієлонефрит.

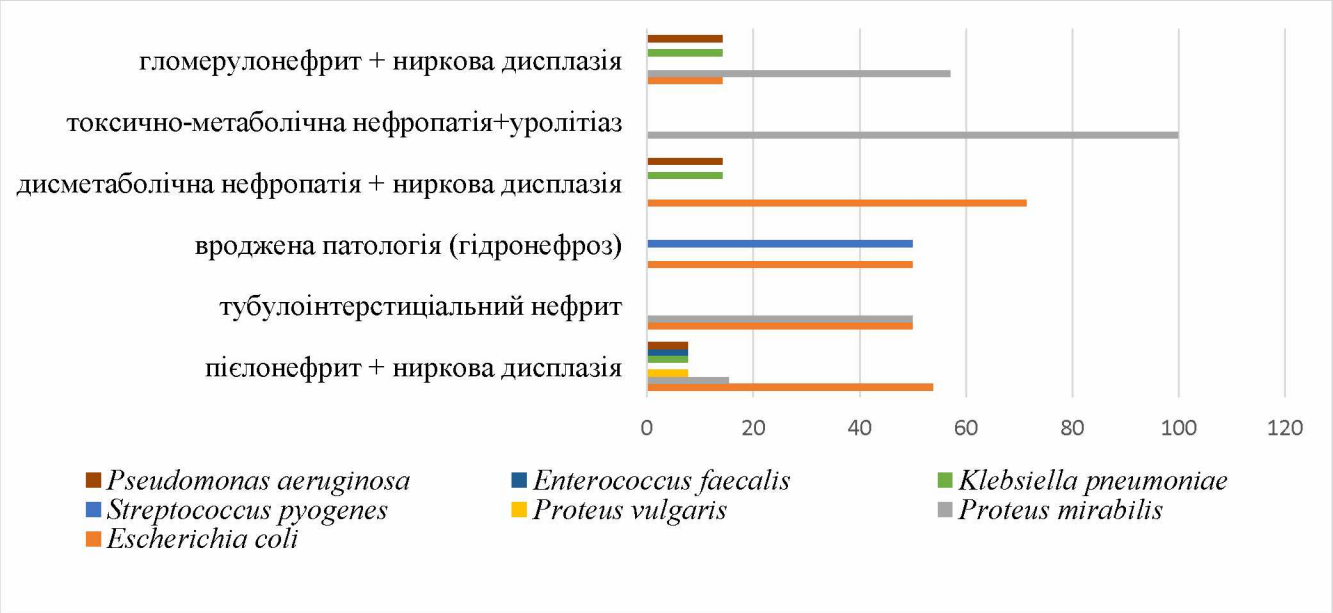

Рис. 3.9. Частота виникнення нефропатології у дітей (вікова група 9 –16 років) залежно від уропатогену запальних захворювань сечостатевої системи під час вагітності матері.

Таким чином, в результаті проведеного ретроспективного дослідження архівного матеріалу медичних карт та історій хвороб дітей з нефропатологією, а також дані анкетування матерів, які під час вагітності хворіли на запальні захворювання сечостатевої системи було встановлено, що провідними критеріями, за якими можна виявити ризик розвитку патології нирок залежно від віку дитини, дебют захворювання та супутній діагноз є: уропатоген, триместр вагітності, в якому відбулося виникнення або загострення захворювання у вагітної та стать дитини.

3.2 Характеристика збудників запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок

Запальні захворювання сечостатевої системи у вагітних жінок посідають провідне місце в структурі екстрагенітальної патології та характеризуються розвитком запального процесу мікробного генезу в будь-якому відділі даної

системи, починаючи від уретри й закінчуючи нирками. Запальні захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології, за даними різних учених, діагностують від 14% до 60% вагітних жінок [38, 169]. Дана патологія у вагітних жінок представлена широким спектром захворювань – безсимптомною бактеріурією, уретритом, циститом, пієлонефритом [91]. Симптоми інфекцій сечостатевої системи у вагітних жінок часто менш специфічні порівняно з невагітними жінками, у яких типових клінічних симптомів даної патології достатньо для її діагностики [205]. Запальні захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології часто починаються як безсимптомна бактеріурія, яка прогресує до інфекцій нижніх шляхів (цистит) у 30% пацієнтів і може призвести до інфекцій верхніх шляхів (пієлонефрит) у понад 50% випадків вагітних жінок [12]. Найчастішими факторами ризику розвитку запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у жінок під час вагітності є багатоплідність, активна статева життя, цукровий діабет, анемія, інфекції сечової системи в анамнезі, імунодефіцитні стани, аномалії сечостатевої системи [13]. В результаті проведеного аналізу випадків запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок з урахуванням топографії запального процесу бактеріальної етіології, було встановлено, що переважна більшість випадків, як зазначено на малюнку 3.10, припадала на безсимптомну бактеріурію та хронічний пієлонефрит.

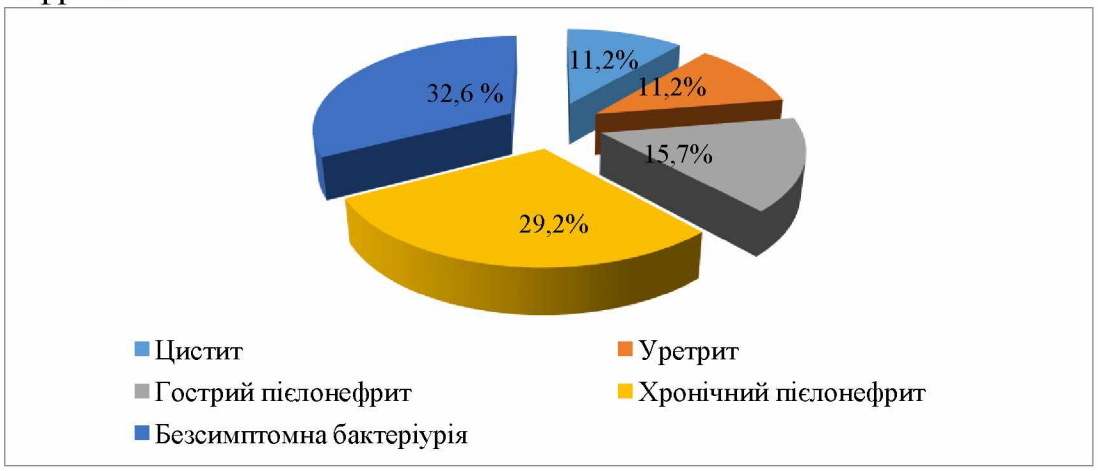

Рис. 3.10. Частота випадків захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок залежно від топографії запального процесу бактеріального генезу.

3.2.1 Етіологічні особливості запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних жінок

Запальні захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології вагітної жінки чинять несприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів, стан здоров'я матері й нащадків [35], що актуалізує проведення комплексних досліджень, спрямованих на вивчення етіопатогенетичних особливостей даної патології, розширення спектра діагностичних критеріїв, удосконалення лікувально-профілактичних заходів. Питання етіології інфекцій сечостатевої системи у вагітних жінок у літературі висвітлені широко, проте відомості є досить суперечливими і дещо застарілими. Запальні захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних найчастіше спричинені грамнегативними мікроорганізмами порівняно з грампозитивними [165]. Відомо, що спектр збудників різних запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології може змінюватися з часом та істотно відрізнятися в різних регіонах. Тому метою даного підрозділу дисертаційного дослідження було визначення етіологічних особливостей запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних жінок Харківської області.

При мікробіологічному дослідженні сечі вагітних жінок із запальними захворюваннями сечостатевої системи було виявилено наступні етіологічні чинники: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 3.11). Серед етіологічної різноманітності збудників запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок 1 рангове місце припало на *Escherichia coli*, (26 випадків, 29,2%), 2 рангове місце – на *Proteus mirabilis* (25 випадків, 28,1%), 3 рангове місце – на *Streptococcus pyogenes* (12 випадків, 13,5%).

Проведений аналіз етіологічної структури запальних захворювань сечостатевої системи у жінок, враховуючи триместр вагітності, виявив, що у I

триместрі 1 рангове місце припало на *Escherichia coli*, 2 місце – на *Proteus mirabilis*, 3 місце – на *Enterococcus faecalis*; у II триместрі вагітності – 1 місце припало на *Escherichia coli*, 2 місце – на *Proteus mirabilis*, 3 місце – на *Proteus vulgaris* та *Streptococcus pyogenes*; у III триместрі вагітності – 1 місце припало на *Proteus mirabilis*, 2 місце – на *Escherichia coli*, 3 місце – на *Streptococcus pyogenes*. Отже, враховуючи триместр вагітності, в етіологічній структурі запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок 1 та 2 рангові місця не відрізнялися, проте 3 рангове місце мало певні відмінності. Проведений порівняльний аналіз випадків запальних захворювань сечостатевої системи, викликаних різними етіологічними чинниками, у вагітних жінок у віці до 30 років та після 30 років не виявив значимих відмінностей, що представлено на рисунку 3.12.

У подальшому було проведено аналіз збудників запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок, враховуючи топографію запального процесу бактеріальної етіології (рис. 3.12). У жінок з безсимптомною бактеріурією серед етіологічних чинників 1 рангове місце припало на *Proteus mirabilis* (11 випадків, 37,9%), 2 місце – *Escherichia coli* (8 випадків, 27,6%), 3 місце – *Proteus vulgaris* (3 випадки, 10,3%) та *Enterococcus faecalis* (3 випадки, 10,3%). У випадках хронічного пієлонефриту 1 рангове місце припало на *Proteus mirabilis* (10 випадків, 38,5%), 2 місце – *Streptococcus pyogenes* (7 випадків, 26,9%), 3 місце – *Escherichia coli* (4 випадки, 15,4%) та *Proteus vulgaris* (4 випадки, 15,4%).

У жінок з гострим пієлонефритом 1 рангове місце припало на *Escherichia coli* (5 випадків, 35,7%), 2 місце – *Streptococcus pyogenes* (3 випадки, 21,4%), 3 місце – *Proteus mirabilis* (2 випадки, 14,3%), *Enterococcus faecalis* (2 випадки, 14,3%), *Klebsiella pneumoniae* (2 випадки, 14,3%).

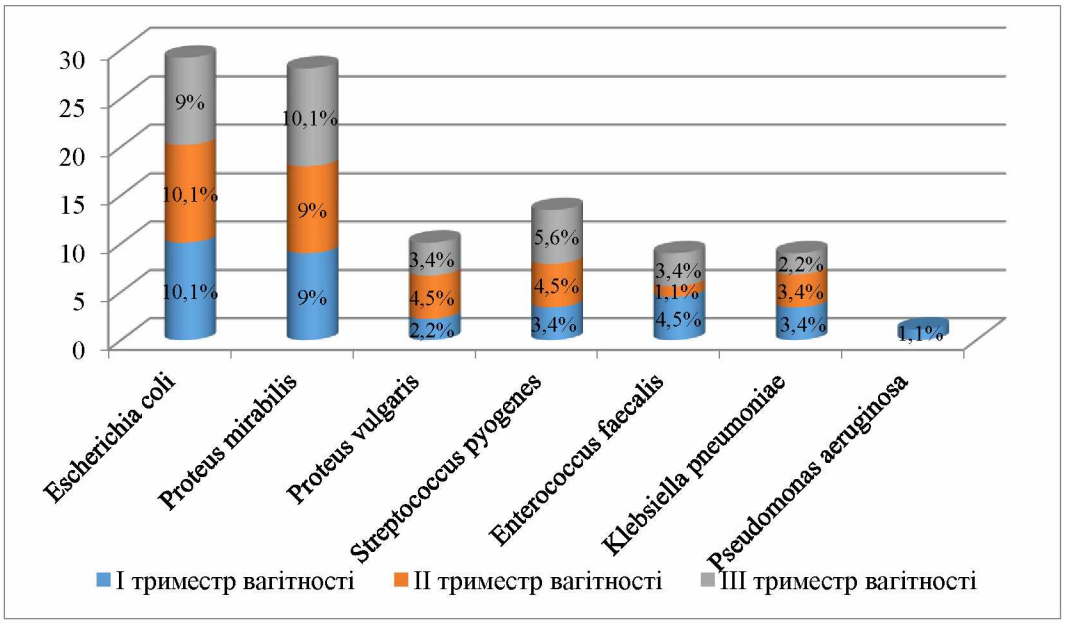

Рис. 3.11. Аналіз етіологічних чинників запальних захворювань сечостатевої системи у жінок у залежності від триместру вагітності (по осі X – назва інфекційного агенту, по осі Y – відносна кількість випадків (%)).

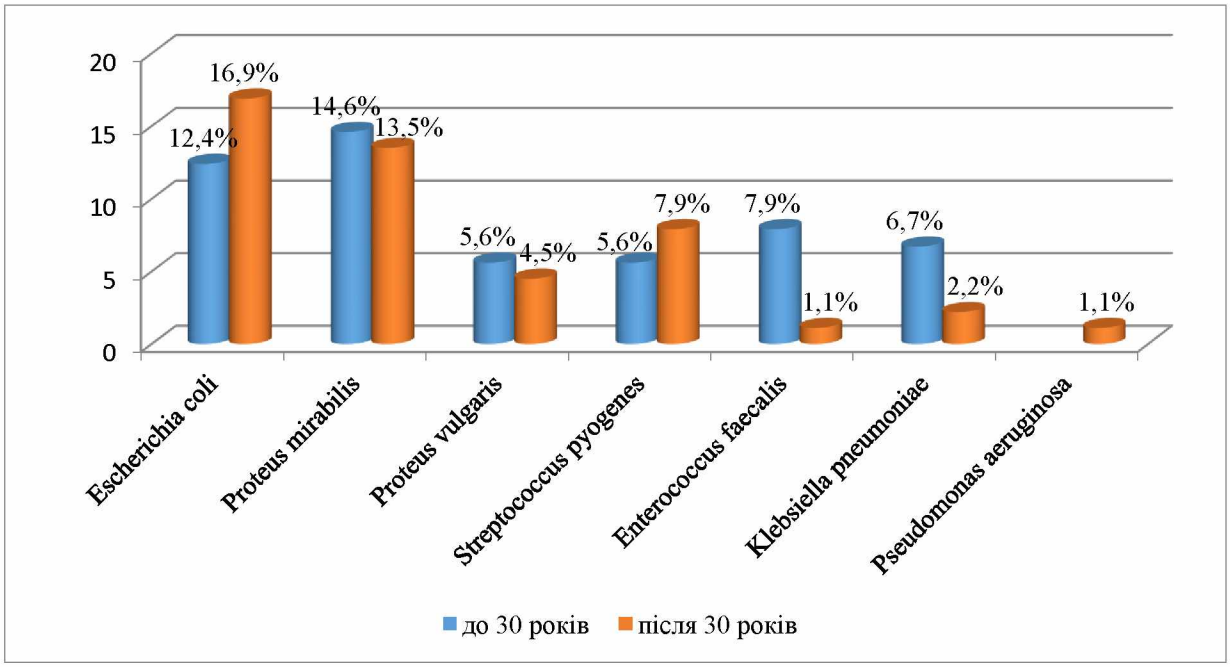

Рис. 3.12. Аналіз етіологічних чинників запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок у залежності від їх віку (по осі X – назва інфекційного агенту, по осі Y – відносна кількість випадків (%)).

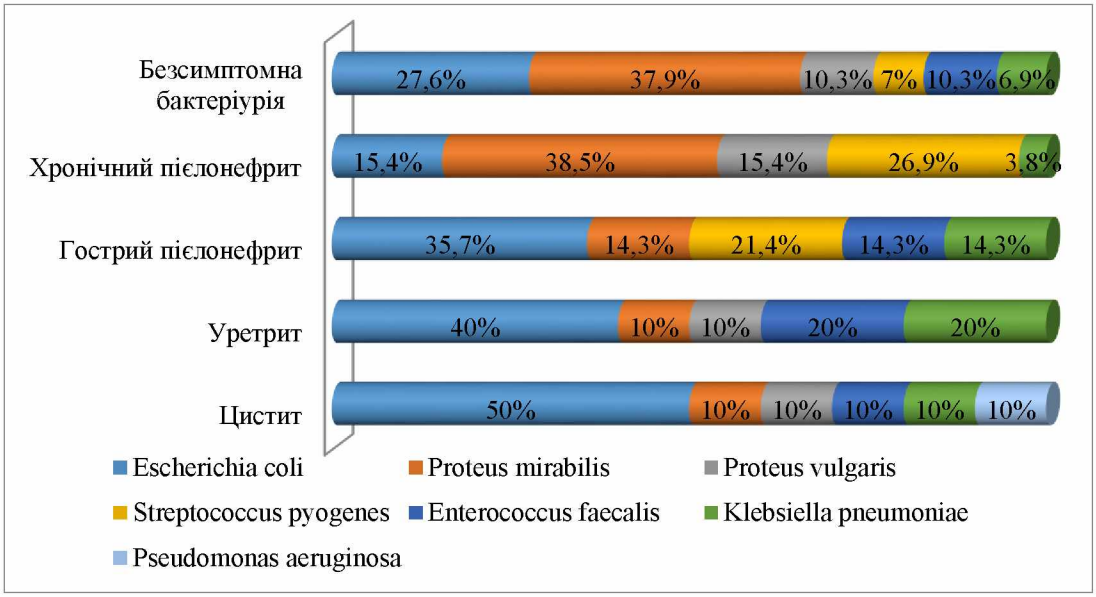

Рис. 3.13. Аналіз етіологічних чинників безсимптомної бактеріурії, гострого та хронічного пієлонефриту, уретриту, циститу у вагітних жінок (по осі X – відносна кількість випадків (%), по осі Y – назва патології).

У вагітних жінок з уретритом 1 рангове місце припало на *Escherichia coli* (4 випадки, 40%), 2 місце – *Enterococcus faecalis* (2 випадки, 20%), *Klebsiella pneumoniae* (2 випадки, 20%), 3 місце – *Proteus mirabilis* (1 випадок, 10%), *Proteus vulgaris* (1 випадок, 10%).

У вагітних жінок з циститом 1 рангове місце припало на *Escherichia coli* (5 випадків, 50%), 2 рангове місце на *Proteus mirabilis* (1 випадок, 10%), *Proteus vulgaris* (1 випадок, 10%), *Enterococcus faecalis* (1 випадок, 10%), *Klebsiella pneumoniae* (1 випадок, 10%), *Pseudomonas aeruginosa* (1 випадок, 10%).

Оскільки найчастіше у вагітних при хронічних запальних захворюваннях сечостатевої системи у вагітних жінок виявляються *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, то надалі для проведення експериментального дослідження щодо встановлення пренатального впливу патогенів на розвиток патології нирок у потомства, слід виявити найбільш патогенні та вірулентні штами за визначенням продукції факторів патогенності.

3.2.2 Характеристика факторів патогенності збудників інфекційного процесу сечостатевої системи вагітних жінок

Як визначено вище, у розвитку запальних процесів бактеріальної етіології великого значення набувають умовно-патогенні мікроорганізми. Реалізація умовної патогенності збудника запального захворювання залежить від резистентності макроорганізму та вірулентності мікроорганізму. Патогенність є видовою ознакою мікроорганізму, а ступінь патогенності є різною і визначає вірулентність усередині штамів одного виду. Основними факторами, що визначають патогенність мікроорганізму, є: здатність до утворення щільних біоплівок та інвазивні властивості, що зумовлені продукцією ферментів агресії, тому вивчення перерахованих факторів патогенності особливо актуально при оцінці етіологічної значущості виділених бактерій для оцінки їх ролі у розвитку захворювання. Досі не встановлено значення факторів патогенності та вірулентності провідних етіологічних чинників *Streptococcus pyogenes* й *Proteus mirabilis* в розвитку нефропатології потомства, що народилося від матерів із ХЗЗСС під час вагітності.

При визначенні ДНК-азної активності *Streptococcus pyogenes* виявлено високу ДНК-азну активність, як при гострому (100%), так й при хронічному пієлонефриті (57,1% – 4 штами з 7) в I триместрі вагітності й в III триместрі вагітності жінок незалежно від віку та у жінок вікової категорії від 22 до 30 років II триместру вагітності при гострому пієлонефриті. Середню ДНК-азну активність виявлено у *Streptococcus pyogenes*, виділеному при хронічному пієлонефриті в II триместрі вагітності жінок молодого віку та зафіксовано слабку ДНК-азну активність у *Streptococcus pyogenes* в II триместрі вагітності у жінок вікової категорії від 31 до 39 років (рис.3.14).

Аналізуючи результати щодо визначення лецитиназної, протеолітичної та гемолітичної активності у дослідних штамів *Streptococcus pyogenes* виявлено, що усі ізоляти володіли високою ферментативною активністю.

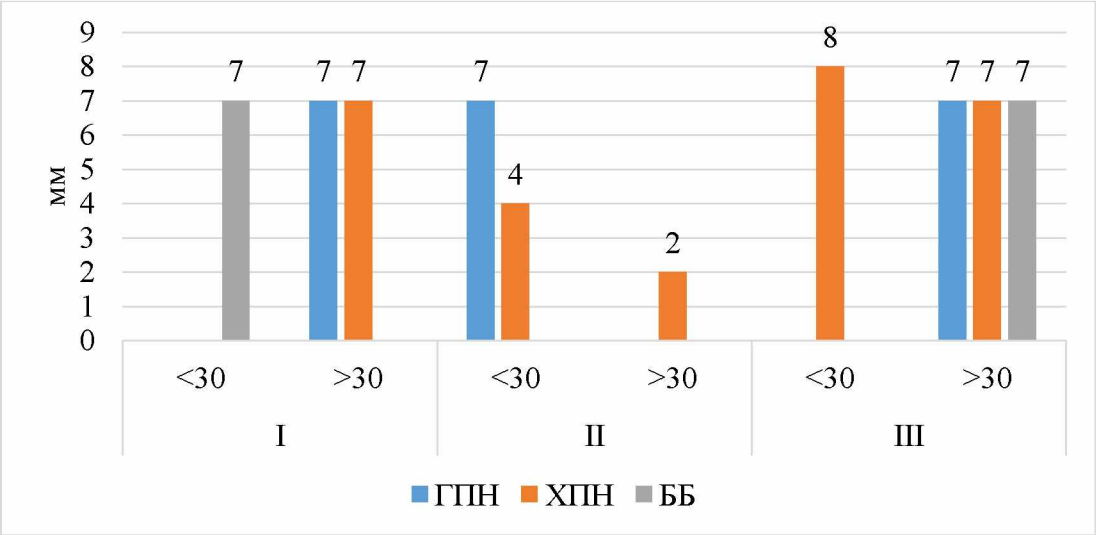

Рис. 3.14. ДНК-азна активність уроізолятів *Streptococcus pyogenes* у вагітних жінок із запальними захворюваннями сечової системи залежно від віку та триместру вагітності (по осі X – кількість випадків (абс), по осі Y – діаметр зони просвітлення навколо колоній уроізолятів).

Фенотипове визначення здатності ізолятів *Streptococcus pyogenes* до біоплівкоутворення показало, що клінічні штами формували виражену біоплівку, однак було встановлено, що у штамів з високою ДНК-азною активністю спостерігалось формування біоплівки високої щільності (рис.3.15).

Методом лазерної скануючої комфокальної мікроскопії були візуалізовані щільні ділянки біоплівок *Streptococcus pyogenes*, в яких спостерігалось скупчення клітин з високим сяйвом (рис.3.16).

В процесі свого розвитку біоплівки [133] уроізолятів *Streptococcus pyogenes* проходять ряд етапів: на першому етапі відбувається адгезія *Streptococcus pyogenes* на поверхні клітини, на другому етапі відбувається фіксація з вивільненням позаклітинних полімерів, на третьому етапі утворюються мікроколонії, які активно продукують фактори патогенності, а виділена матриця утримує разом всю колонію, на чертвертому етапі мікроколонії зливаються і утворюється складна трьомірна структура - біоплівка, а внутрішньоклітинний матрикс захищає її від зовнішніх факторів.

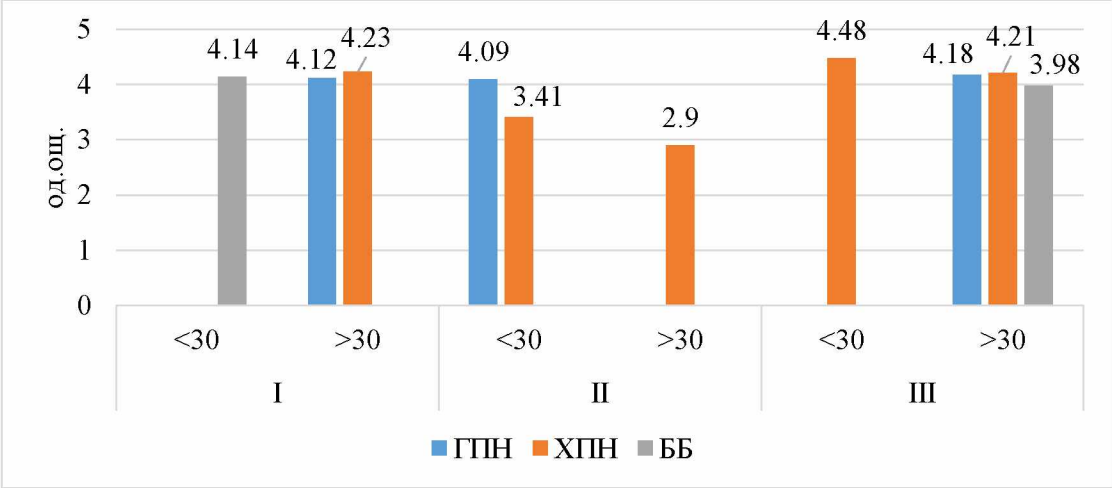

Рис. 3.15. Оптична щільність біоплівок *Streptococcus pyogenes*.

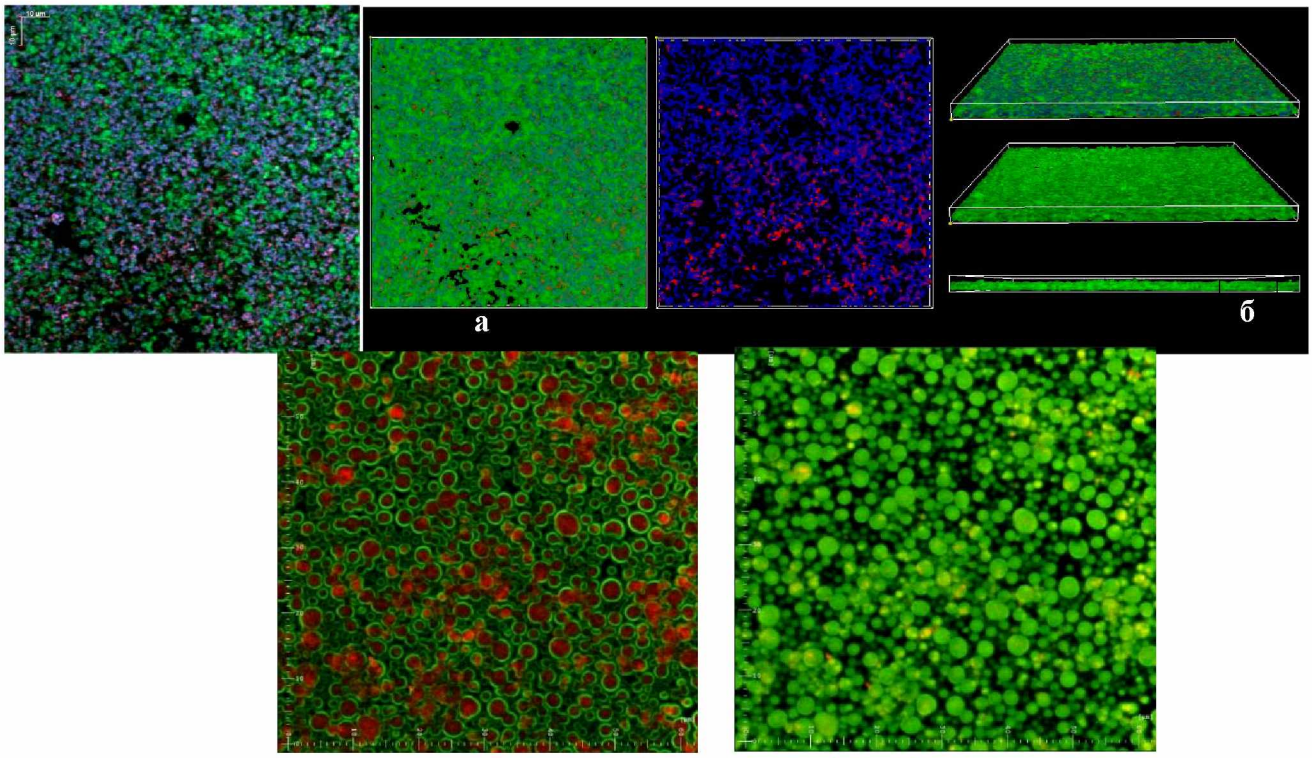

Рис. 3.16. Формування щільних біоплівок *Streptococcus pyogenes* (візуалізація методом лазерної скануючої конфокальної мікроскопії клітин *Streptococcus pyogenes* (а) та тривимірна реконструкція біоплівки (б) на поверхні покривного скла культивованих протягом 24 години. Оптичний зріз товщиною 0,2 мкм. Суміщене зображення за трьома флуоресцентними каналами емісії: зеленим каналом флуоресценції (488 нм); блакитним каналом (405 нм) та червоним каналом (493 нм). Olympus cellSence software. Масштабна лінійка 2 та 4 мкм).

На п’ятому етапі відбувається дисперсія: *Streptococcus pyogenes* здатні покидати біоплівку і переходити в планктонну форму, завдяки чому відбувається дисоціація та колонізація *Streptococcus pyogenes* з подальшим прикріпленням до поверхні клітин і утворенням нової колонії, що призводить до хронізації патологічного процесу.

Визначення ДНК-азної активності дослідних штамів *Proteus mirabilis* показало (рис.3.17), що 83,3% ізолятів (n=10), які були виділені при хронічному пієлонефриті, циститі та уретриті (n=12), проявляли високу активність за цією ознакою незалежно від терміну вагітності та віку жінки.

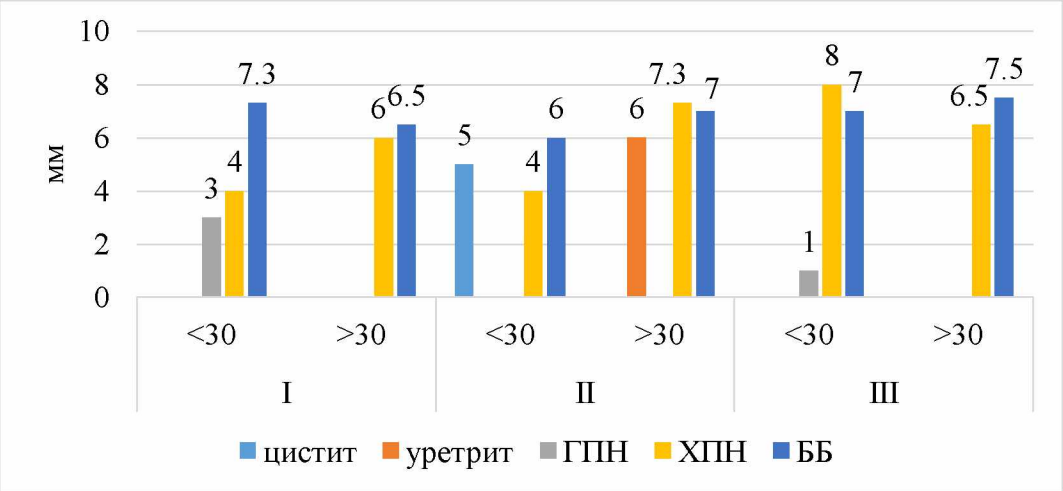

Рис. 3.17. ДНК-азна активність уроізолятів *Proteus mirabilis* у вагітних жінок із запальними захворюваннями сечової системи залежно від віку та триместру вагітності (по осі X – кількість випадків (абс), по осі Y – діаметр зони просвітлення навколо колоній уроізолятів).

Середня ДНК-азна активність встановлена у клінічного штаму *Proteus mirabilis*, виділеного в I триместрі при гострому пієлонефриті у жінки молодого віку. *Proteus mirabilis*, який було ізольовано при гострому пієлонефриті у молодої жінки в III триместрі виявився слабко активним за цією ознакою. В результаті визначення продукції ферментів патогенності штамів *Proteus mirabilis* встановлено, що ізоляти переважно мали високу активність ферментів патогенності.

Визначення здатності *Proteus mirabilis* до формування біоплівки при інфекції сечовивідних шляхів у вагітних жінок показало, що найбільш високі показники оптичної щільності біоплівок зареєстровано при хронічному пієлонефриті у вагітних жінок молодого віку в III триместрі вагітності (рис.3.18).

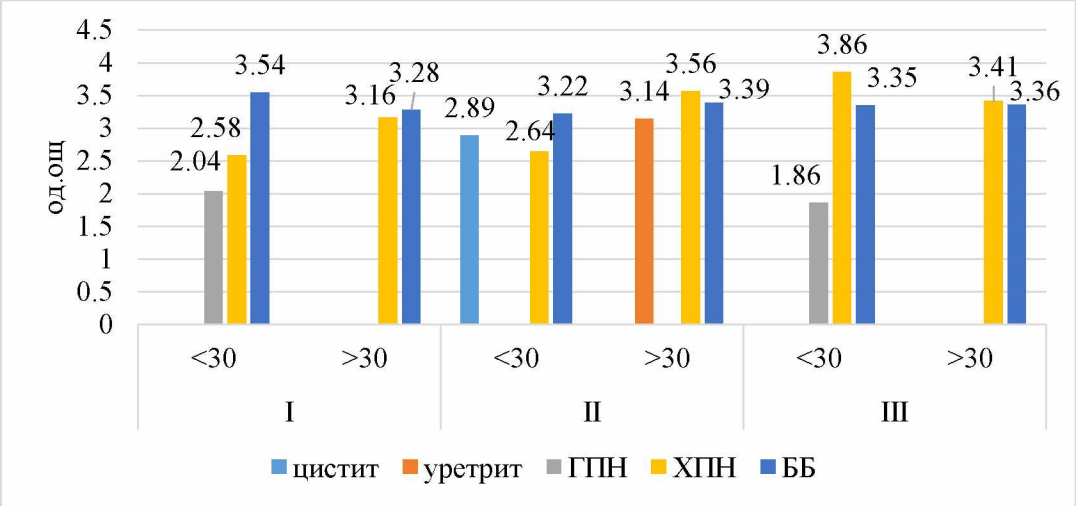

Рис. 3.18. Оптична щільність біоплівок *Proteus mirabilis*.

При вивченні стадій формування біоплівки уроізолятів *Proteus mirabilis* з множинною лікарською стійкістю було виявлено, що через 2 години культивування спостерігалася адгезія бактеріальних клітин до поверхні покривного скла, через 24-36 годин було виявлено формування моношару з ущільненими ділянками біоплівки [82]. Формування мікроколоній забезпечувалося коагрегацією з формуванням міжклітинних зв'язків, їх злиттям з подальшим кластеризацією [79]. Найбільш повний розвиток біоплівки спостерігався в центральній частині мікроколоній. Через 48 годин у деяких ділянках були виявлені процеси руйнування клітинного матриксу з подальшим відділенням планктонних клітин та утворенням нових колоній. Під час мікроскопії (забарвлення Live/Dead) диференціювалися зелені метаболічно активні клітини - життєздатні форми, та червоні нежиттєздатні клітини. За статичних умов фазово-контрастна мікроскопія *Proteus mirabilis* виявила рухомі клітини, що утворюють агрегати, ініціюючи формування біоплівки, але не сприяють збільшенню біомаси зрілої біоплівки (3.19 – 3.20).

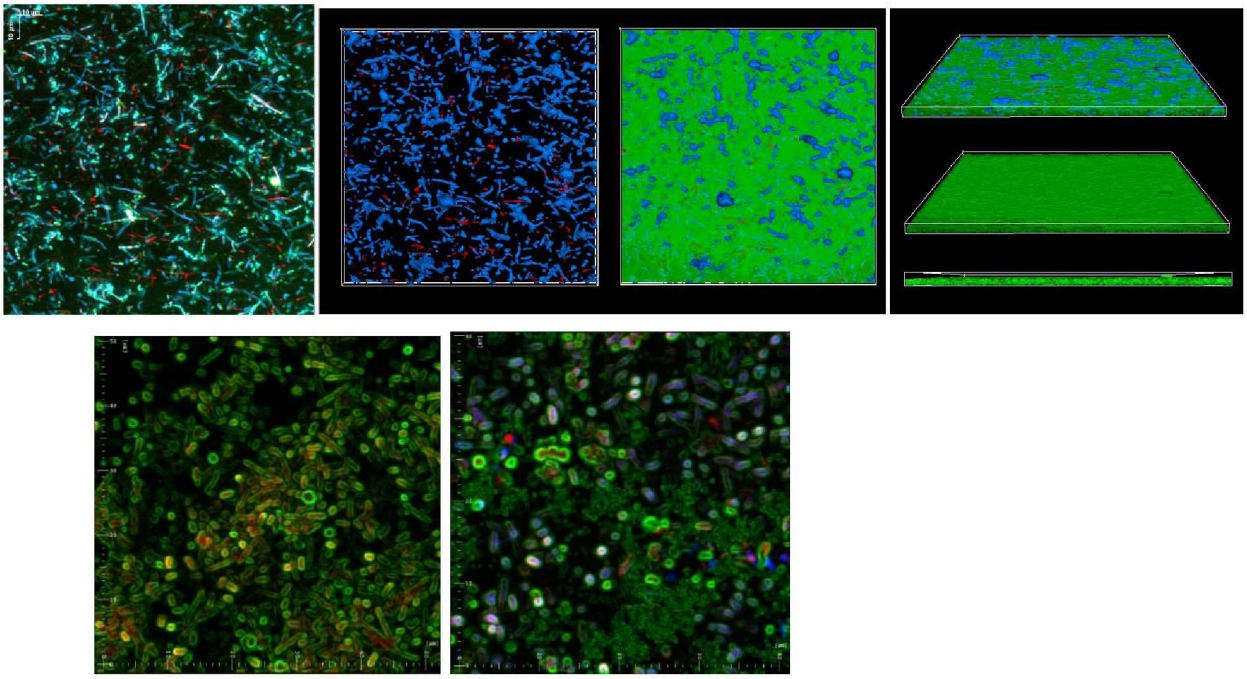

Рис. 3.19. Біоплівки уроізолятів *Proteus mirabilis* (візуалізація методом лазерної скануючої конфокальної мікроскопії клітин *Proteus mirabilis* на поверхні покривного скла культивованих протягом 24 години. Поодинокий оптичний зріз товщиною 0,2 мкм. Суміщене зображення за трьома флуоресцентними каналами емісії: зеленим каналом флуоресценції (аутофлуоресценція поліцукридного матрксу збуджена 488 нм); блакитним каналом флуоресценції (флуоресценція комплексу ДНК нуклеоїда з барвником DAPI збуджена 405 нм) та червоним каналом флуоресценції (флуоресценція комплексу ушкодженої ДНК нуклеоїда з барвником PI збуджена 493 нм). Масштабна лінійка 2 мкм).

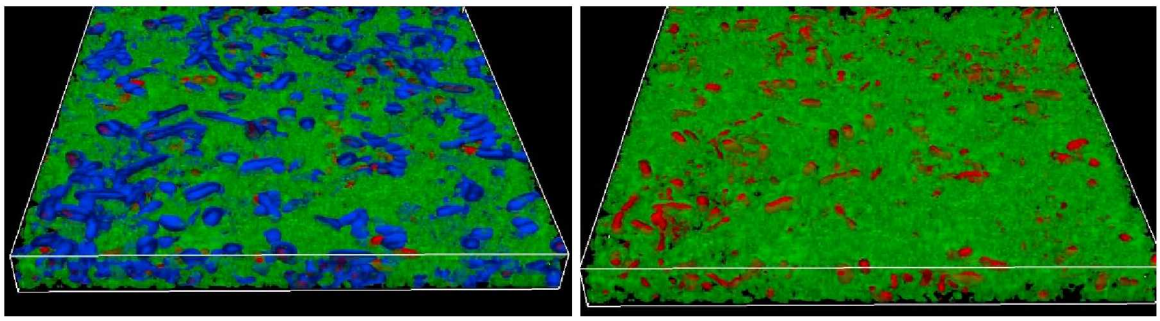

Рис. 3.20. Тримірні структури біоплівок уроізолятів *Proteus mirabilis* (тривимірна реконструкція біоплівки *Proteus mirabilis* на поверхні покривного скла за результатами лазерної скануючої конфокальної мікроскопії клітин з використанням Olympus cellSence software. Масштабна лінійка 4 мкм).

Висновки до розділу 3:

1. Частота виявлення нефропатології у дітей різного віку пов'язана з наявністю запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у матерів під час вагітності, що свідчить про ризик розвитку патології нирок з народження або з раннього віку.

2. Ранній ризик розвитку нефропатології у дітей пов'язаний із запальними захворюваннями сечової системи матері під час вагітності, найчастіше - з гострим та хронічним пієлонефритом.

3. Показано, що маніфестація запального процесу при обтяженому пренатальному анамнезі та вроджених вадах розвитку відбувається при народженні або у ранньому дитячому віці.

4. Провідними збудниками запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок Харківської області виступають *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa,* серед яких превалюючими є *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*.

5. В етіологічній структурі запальних захворювань сечостатевої системи вагітних жінок 1 та 2 рангові місця у I-III триместрах вагітності припадає на *Escherichia coli* і *Proteus mirabilis*; 3 рангове місце у I триместрі припадає на *Enterococcus faecalis*, у II триместрі – *Proteus vulgaris* і *Streptococcus pyogenes*, у III триместрі – *Streptococcus pyogenes*.

6. Етіологічна структура запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок визначається топографією запального процесу бактеріального ґенезу. У жінок з безсимптомною бактеріурією 1 рангове місце припадає на *Proteus mirabilis*, 2 місце – *Escherichia coli*, 3 місце – *Proteus vulgaris* та *Enterococcus faecalis*; при хронічному пієлонефриті 1 рангове місце – *Proteus mirabilis*, 2 місце – *Streptococcus pyogenes*, 3 місце – *Escherichia coli* та *Proteus vulgaris*; при гострому пієлонефриті 1 рангове місце – *Escherichia coli*, 2 місце – *Streptococcus pyogenes*, 3 місце – *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*; при уретриті 1 рангове місце – *Escherichia coli*, 2 місце

– *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, 3 місце – *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; при циститі 1 рангове місце – *Escherichia coli*, 2 місце – *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

7. При визначенні активності факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* встановлено, що переважна більшість уроізолятів характеризувалися високою ферментативною активністю і здатністю до утворення щільних біоплівок. Доведено, що уроізоляти, які характеризувалися високою ДНК-азною активністю утворювали біоплівки дуже високої щільності, що сприяє тривалому й тяжкому перебігу запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок незалежно від терміну вагітності й віку.

Результати ретроспективного аналізу та проспективних експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [20, 129, 130, 224, 230].

РОЗДІЛ 4
РОЗРОБКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ-МАТЕРІВ, СПРИЧИНЕНОГО *STREPTOCOCCUS PYOGENES* Й *PROTEUS MIRABILIS* ТА ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ НИРОК ПОТОМСТВА

4.1 Розробка методики моделювання хронічного запального процесу сечостатевої системи у щурів популяції WAG

Експериментальні моделі урогенітального хронічного інфекційного процесу бактеріальної етіології є ключовими для вивчення механізмів патогенезу розвитку патології нирок потомства, що пов'язано з інфікуванням жінок під час вагітності або ще до вагітності з визначенням тригерних факторів розвитку запального процесу.

Відтворення патологічного процесу на моделі лабораторних тварин використовуються в біомедичних дослідженнях як основа для експериментальних гіпотез у патологічній фізіології [106]. Використання тваринних моделей є надзвичайно важливим експериментальним методом та інструментом у сучасних біомедичних дослідженнях, що сприяє більш зручному та ефективному розумінню закономірностей розвитку захворювань людини, зокрема урогенітального тракту вагітних [167]. У якості піддослідних тварин найчастіше використовують білих щурів, тому що вони мають максимально близький до людського тип взаємовідносин материнського і фетального кровообігу, а морфофункціональна будова плаценти і плацентарного бар'єру між організмами щура та людини близькі до ідентичності. Отже, використання білих щурів, як лабораторних тварин, дозволяє проводити екстраполяцію результатів експерименту [26]. У фаховій літературі є повідомлення про відтворення запального процесу урогенітальної системи, але ці моделі були неоднорідними, найчастіше інфекційними

агентами при моделюванні гострої форми урогенітальної патології [243] лабораторних тварин були *Escherichia coli* та *Proteus mirabilis* в планктонній формі існування [216].

У зв'язку з цим розробка оптимальної моделі ХЗЗСС бактеріального генезу, максимально наближеної до реальних клінічних умов, залишається на сьогодні актуальним завданням експериментальної медицини.

Для відтворення експериментальної моделі ХЗЗСС у статевозрілих щурів-самиць популяції WAG були використані уроізоляти *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* з урахуванням здатності до формування біоплівок, як провідного фактору патогенності зазначених збудників. Штами були обрані на підставі результатів попередніх досліджень, в яких було встановлено, що провідними збудниками ХЗЗСС у вагітних жінок Харківської області є *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes,* який має особливий феномен - антигенну мімікрію з антигенами клітин клубочків нефрону нирок, що призводить до розвитку аутоімунного процесу, і це сприяє хронічному перебігу урогенітальної інфекції. Розвиток урогенітальної інфекції, зокрема хронічної форми, зумовлено безперервною дією факторів патогенності збудників, провідними з яких є здатність до формування біоплівок, які є рухливими спільнотами, що захищають бактерії від негативного впливу факторів зовнішнього середовища [98, 134].

Оскільки здатність до утворення біоплівок, які спроможні продукувати нові планктонні клітини з подальшим формуванням нових (вторинних) біоплівок, є фактором адаптації та колонізації мікроорганізмів [71], тому для моделювання експериментальної модели було обрано ізоляти *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*, які утворювали біоплівки найбільшої щільності.

Таким чином, при розробці методики відтворення хронічної форми запального процесу сечостатевої інфекції було обрано саме два провідних урологічних штами, які володіли найбільшим ступенем патогенності й вірулентності за визначенням продукції ферментів агресії, з високою

щільністю сформованих біоплівок: з грампозитивних бактерій – це *Streptococcus pyogenes*, а з грамнегативних – це *Proteus mirabilis*.

Обгрунтуванням вибору щурів-самиць популяції WAG під час проведення експериментальних досліджень слугували такі аргументи: природна чутливість до інфекцій, що дає можливість виконання пролонгованого експерименту на значній кількості тварин; простота повторного прижиттєвого забору сечі катетером у достатній кількості для мікробіологічних досліджень. Бактеріальна культура відповідної концентрації вводилася щурам за допомогою стерильного катетера для дрібних тварин, що попереджало провідникову контамінацію та дозволила виключити інфікування урогенітального тракту тварин мікроорганізмами з навколишнього середовища, оскільки інфікуюча доза уроізолятів знаходилась у замкнутій системі (шприці). Крім того, використання даного катетера попереджало обсіменіння навколишнього середовища високовірулентними ізолятами, які використовувались в експерименті.

Хронічний запальний процес сечостатевої системи був відтворений шляхом трансуретрального та вагінального введення катетером (catheter 3FR/1,0*130mm. Code:00003 cmuimed, buster, Німеччина) в сечовий міхур та вагінально по 0,2 мл добової бульйонної культури уроізолятів *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, які були виділені від вагітних жінок хронічним пієлонефритом. Для експериментального дослідження було відібрано уроізоляти, які характеризувалися найбільшою здатністю до формування щільних біоплівок (рис.4.1): *Proteus mirabilis* – 3,86 од.ощ., та *Streptococcus pyogenes* – 4,48 од.ощ.

Для здійснення катетеризації сечового міхура самку щура іммобілізували на спині, що супроводжувалося актом сечовипускання. Це свідчило про те, що сечовий міхур випорожнений і дозволяє ввести до нього певний об'єм рідини. Щоб уникнути ініціації повторного рефлекторного сечовипускання у щура за рахунок подразнення терморецепторів стінки сечового міхура, температуру шприца, його вмісту (бактеріальну культуру) та

катетера за допомогою термостата підтримували на рівні температури внутрішніх органів щура (37^0C).

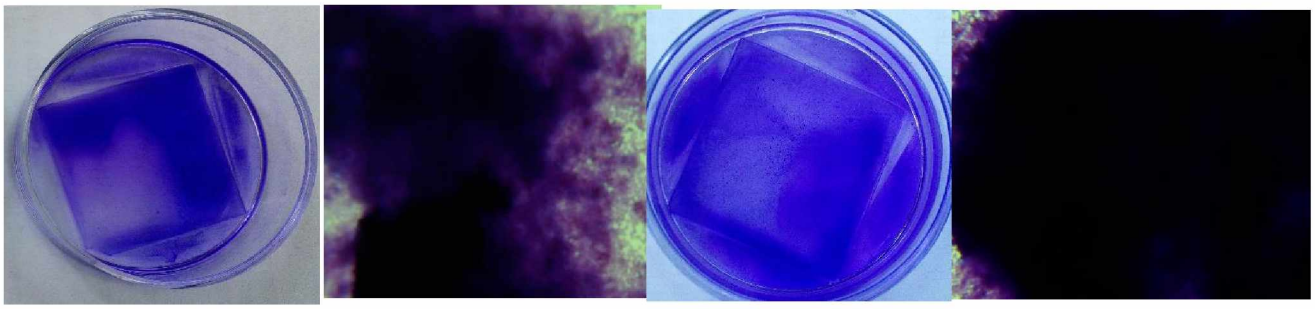

Рис. 4.1. Формування щільних біоплівок *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* (мікроскопія біоплівок – мікроскоп «Granum» з масляною імерсією. Цифрові зображення біоплівок уроізолятів – відеоокуляр «ToupCam 3.1»).

Крім того, щоб уникнути подразнення механорецепторів стінки сечового міхура з ініціацією повторного рефлекторного сечовипускання використовували малий об'єм рідини – 0,1 мл на 100 г маси тіла щура, тобто 0,2 мл. Аналогічну дозу вводили вагінально.

Лабораторним тваринам I групи вводився уроізолят *Proteus mirabilis* у концентрації 10^8 КУО/мл, а II групи – уроізолят *Streptococcus pyogenes* в концентрації 10^6 КУО/мл один раз на добу три дні поспіль. Через добу після третього введення уроізолятів проводилося дослідження сечі, під час якого у щурів I та II дослідних груп були виявлені характерні для інфекцій сечовивідних шляхів зміни запального характеру (бактеріурія та лужна реакція), що зберігалися протягом усього експерименту (табл. 4.1).

На 10 добу експериментального дослідження інтраперитонеально одноразово вводили: I групі лабораторним тваринам - референтний штам *Proteus mirabilis* (ГІСК 160208 = SS F403) в концентрації 10^{10} КУО/мл; II групі – референтний штам *Streptococcus pyogenes* (653; ІВС №1 ГІСК 130001) в концентрації 10^8 КУО/мл. На 20 добу експерименту до щурів-самиць усіх груп були підсаджені самці з розрахунку 1 самець на 4 самиці. Через 19-22 доби після підсадки самців самиці народжували нащадків.

Таблиця 4.1

Бактеріологічний аналіз та показники pH сечі дослідних щурів

Назва групи	Доба	pH	Бактеріурія
I група (тварини, інфіковані *Proteus mirabilis*)	5	7,4±0,2	+
	10	7,6±0,4	+
	15	7,7±0,3	+
II група (тварини, інфіковані *Streptococcus pyogenes*)	5	7,2±0,1	+
	10	7,4±0,2	+
	15	7,5±0,1	+
III група (інтактні тварини, контрольна група)	5	6,3±0,2	-
	10	6,3±0,2	-
	15	6,3±0,2	-

Для подальшого комплексного морфологічного дослідження з кожної групи було виведено з експерименту по 8 самиць, що народили нащадків.

При оглядовій мікроскопії в обох дослідних групах у слизовій і м'язовій оболонках піхви, шийки матки та матки, в яєчниках реєструвалася помірно виражена вогнищево-дифузна поліморфна клітинна інфільтрація, представлена лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, поодинокими нейтрофілами та еозинофілами, що свідчило про розвиток проміжного (інтерстиційного) запалення, яке, як відомо, є одним із різновидів продуктивного (хронічного) запалення (рис.4.2, 4.3-а).

На тлі запальних змін в піхві, шийці матки, матці та яєчниках були виявлені вогнищеві помірно виражені склеротичні зміни та гемодинамічні порушення, представлені набряком, повнокрів'ям судин та формуванням дрібновогнищевих крововиливів. В яєчниках дослідних груп щурів порівняно з яєчникам щурів контрольної групи на тлі вище зазначених загальнопатологічних процесів було виявлено зменшення кількості фолікулів, що свідчить про зниження оваріального резерву та може привести до зниження або повної втрати фертильності [41, 215].

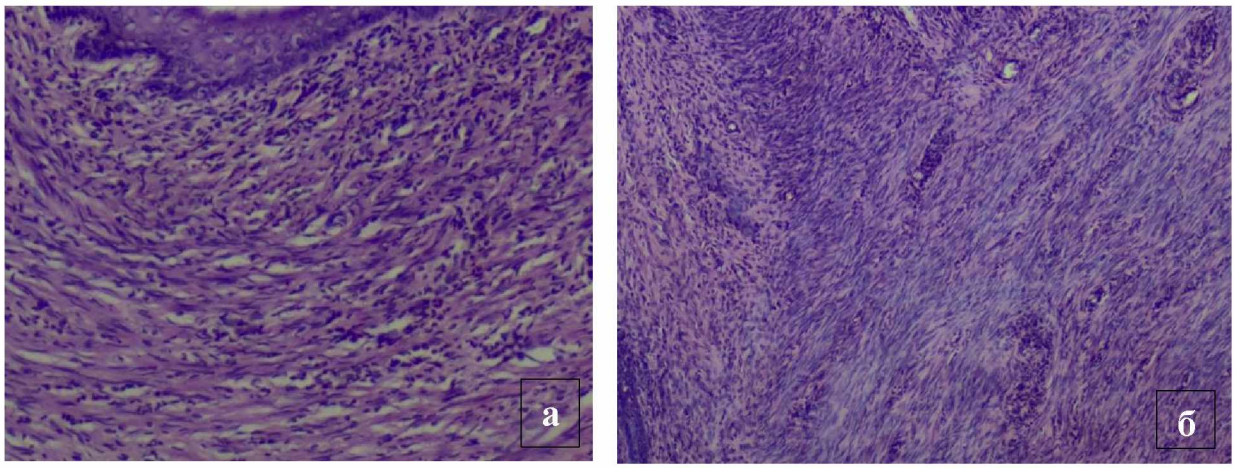

Рис. 4.2. Вогнищеві помірні склеротичні зміни та дифузна поліморфна запальна клітинна інфільтрація в м'язовій оболонці шийці матки самки групи I (а) та матці самки групи II (б). Забарвлення гематоксиліном та еозином, а) ×200, б) ×100.

При дослідженні мікропрепаратів в органах сечостатевої системи дослідних груп щурів також були виявлені різні загальнопатологічні процеси. Так, у сечоводах, сечовому міхурі та сечівнику в епітеліальному шарі були виявлені вогнищеві альтеративно-десквамативні та запальні зміни, що характеризувалися наявністю поліморфної клітинної інфільтрації, представленої лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, поодинокими нейтрофілами та еозинофілами.

У власній пластинці слизової оболонки, підслизовій основі, м'язовій та серозних оболонках зазначених органів були виявлені помірні вогнищеві склеротичні зміни, ознаки порушення кровообігу, що маніфестували набряковими змінами, повнокрів'ям судин та дрібновогнищевими крововиливами, поліморфна запальна клітинна інфільтрація (рис.4.3-б).

Остання була дифузною у власній пластинці слизової оболонки, підслизовій основі, м'язовому шарі, вогнищевою у серозній оболонці та характеризувалася наявністю лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин, поодиноких нейтрофілів та еозинофілів.

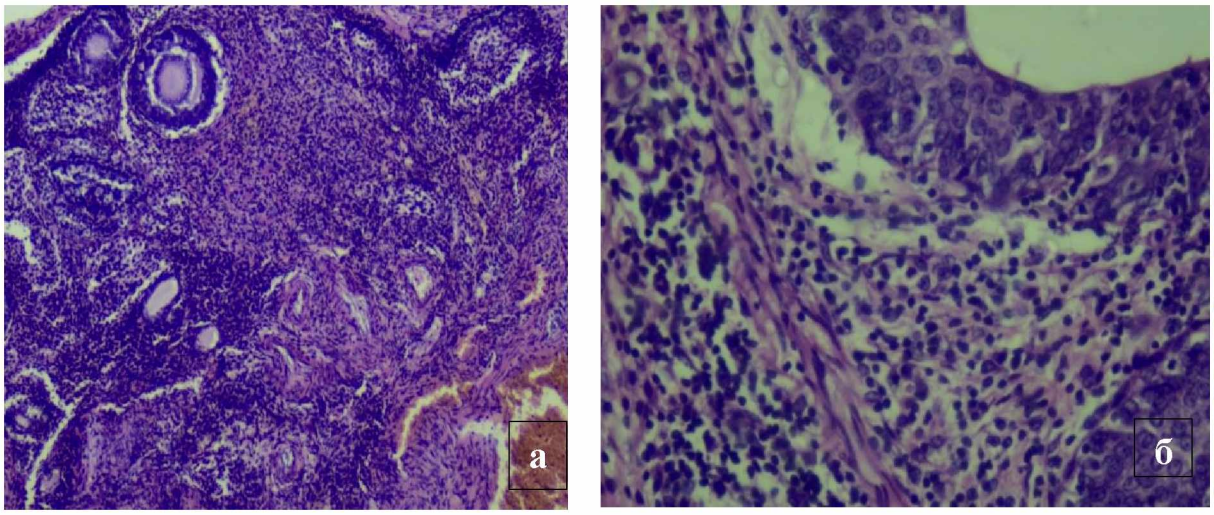

Рис. 4.3. Дифузна поліморфна запальна клітинна інфільтрація, склеротичні та гемодинамічні порушення, зменшення кількості фолікулів в яєчнику щура групи II (а). Запальна поліморфна клітинна інфільтрація у слизовій оболонці та підслизовій основі сечоводу самки щура групи I (б). Забарвлення гематоксиліном та еозином, а) ×400, б) ×400.

У щурів груп I та II порівняно з групою III було виявлено збільшення кількості полів зору з наявністю у слизовій оболонці сечоводу та сечового міхура вогнищевих скупчень імунних клітин. Останні, як відомо, відносяться до лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками, що здійснює місцеві захисні реакції [102].

У гломерулярному апараті нирок було виявлено поліморфну запальну клітинну інфільтрацію, представлену лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, поодинокими нейтрофілами та еозинофілами; помірно виражену або виражену проліферацію ендотеліальних та мезангіальних клітин; потовщення стінок капілярних петель; формування «лапчатості». Навкруги деяких клубочків також було виявлено перигломерулярний склероз з запальною поліморфною клітинною інфільтрацією. У кірковому і мозковому шарах нирок щурів груп I та II були виявлені загальнопатологічні процеси різного характеру як у паренхіматозному, так і в стромальному компонентах (рис.4.4 - 4.5).

В стромі нирок були виявлені помірні склеротичні зміни; гемодинамічні порушення, представлені набряком, повнокрів'ям судин та дрібновогнищевими крововиливами; запальна поліморфна клітинна інфільтрація. Остання була вогнищевою в кірковому шарі, дифузною в мозковому шарі та характеризувалася наявністю лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин, поодиноких нейтрофілів, еозинофілів. Деякі судини строми мали потовщену стінку за рахунок склеротичних змін. В стінці мисок та чашок були виявлені помірні склеротичні зміни, гемодинамічні порушення та дифузна поліморфна запальна клітинна інфільтрація, представлена лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, поодинокими нейтрофілами і еозинофілами.

У канальцевому апараті нирок відмічалися помірні дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів. Просвіти деяких канальців виглядали розширеними з наявністю в них еозинофільних колоїдоподібних мас. В останніх епітелій був атрофований.

Отже, у щурів груп I та II морфологічне дослідження виявило в органах статевої системи хронічний вагініт, хронічний цервіцит, хронічний ендометрит та міометрит, хронічний оофорит, а в органах сечової системи – хронічний уретрит, хронічний цистит та хронічний пієлонефрит.

Для підтвердження розвитку хронічної інфекції сечостатевої системи проводили ідентифікацію збудників запального процесу, що введені в сечостатеві шляхи. За допомогою методу відбитків на поверхню поживного середовища робили посів стінки матки, плаценти та нирки. Посів навколоплідних вод здійснювали шляхом втирання в поверхню поживного середовища.

В результаті було ідентифіковано збудників запального процесу, які були введені в урогенітальний тракт для відтворення хронічного запального процесу та висівалася наприкінці вагітності з нирки.

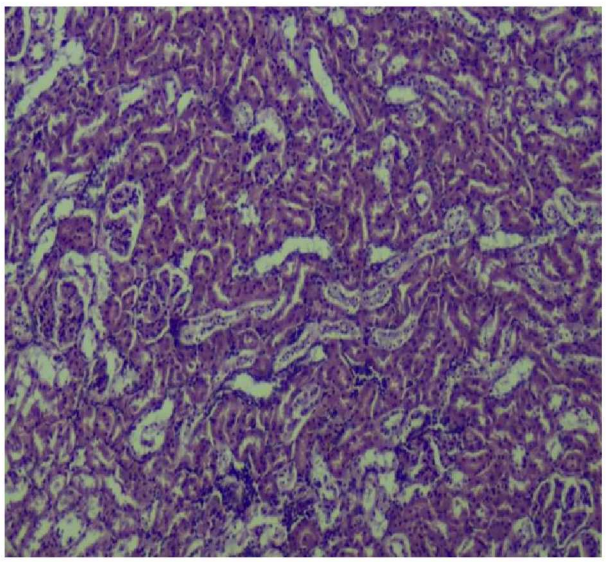

Рис. 4.4. Поліморфна запальна клітинна інфільтрація в гломерулах з проліферацією ендотеліальних та мезангіальних клітин, потовщенням стінок деяких капілярних петель, формуванням місцями «лапчатості». Перигломерулярний склероз у частині клубочків. Альтеративні зміни епітелію канальців. Вогнищева запальна клітинна інфільтрація в стромі нирки щура групи І. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×100.

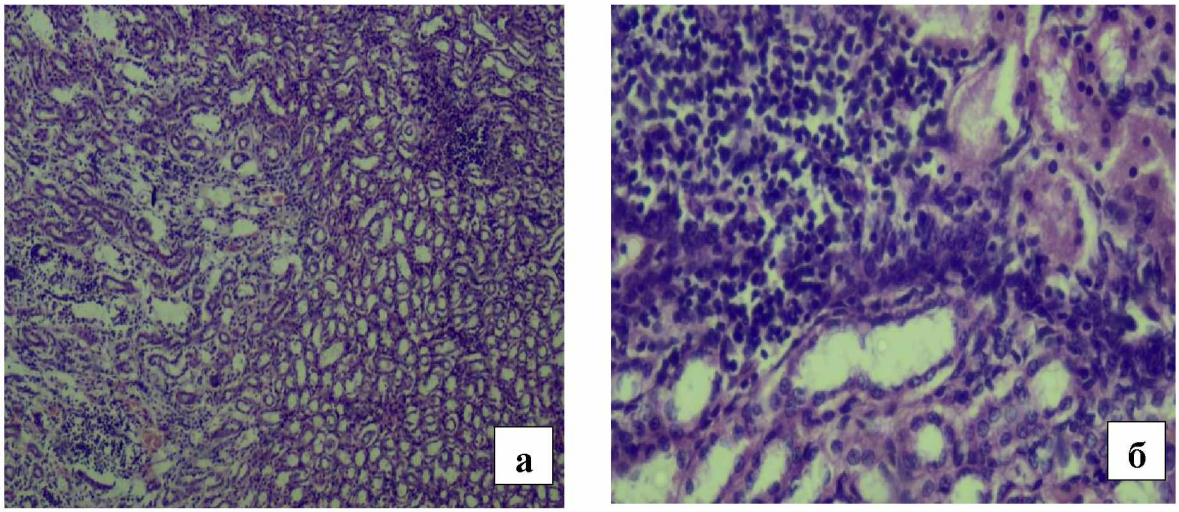

Рис. 4.5. Дистрофічно-некротичні зміни епітелію канальців; склеротичні зміни, гемодинамічні порушення, дифузна запальна поліморфна клітинна інфільтрація в стромі нирки щура групи І (а) та групи ІІ (б). Забарвлення гематоксиліном та еозином, а) ×100, б) ×400.

Таким чином, комплексний підхід до встановлення провідних патофізіологічних ланок в патогенезі хронічного перебігу урогенітальної інфекції бактеріального генезу сприятиме попередження розвитку ниркової недостатності, зменшення випадків рецидивів та ефективного проведення заходів профілактики серед вагітних жінок з данною патологією. Все це дозволить попередити розвиток нефропатології у немовлят, що народилися від матерів з данною патологією та знизити ризик виникнення ускладнень, розробити алгоритми обстеження та лікування вагітних, прогнозування та профілактики сечостатевої інфекції бактеріальної етіології, зменшити ризик прогресування захворювання та розвитку рецидивів.

4.2 Ультразвукові особливості нирок потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології

В результаті УЗД було виявлено, що товщина паренхіми нирок знижувалась у дослідній групі тварин, які піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *S. pyogenes* (Іа-підгрупа) та *Proteus mirabilis* (Іб-підгрупа). При вивченні поздовжнього (довжина) та поперечного (ширина) розмірів нирок (табл. 4.2) достовірні зміни були виявлені тільки у І групі 2-місячних щурів Іа-підгрупи порівняно з контрольною групою тварин (рис. 4.6).

У 7-добових щурят, що піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, було визначено тенденцію до зменшення розмірів нирок та потоншення ниркової паренхіми порівняно з групою контролю (рис.4.7-а).

Таблиця 4.2

Параметри нирок тварин дослідної та контрольної груп при ультразвуковому дослідженні нирок у В-режимі, M±m.

Група		Параметри §	Показник		
			RK, (мм)	LK, (мм)	Ехогенність паренхіми нирок
Дослідна група – I група					
Ia підгрупа (*Streptococcus pyogenes*)	7-добові	A	3,09±0,08	3,1±0,07	підвищена
		B	5,0±0,17	4,9±0,19	
		C	0,9±0,05	0,9±0,08	
	1-місячні	A	3,98±0,11	4,05±0,12	підвищена
		B	7,16±0,15	7,21±0,17	
		C	1,14±0,05	1,14±0,05	
	2-місячні	A	4,91±0,09*#	4,84±0,09*#	підвищена
		B	8,1±0,08*#	8,03±0,1*#	
		C	1,3±0,07	1,3±0,08	
Iб підгрупа (*Proteus mirabilis*)	7-добові	A	3,2±0,13	3,28±0,1	норма
		B	5,34±0,16	5,4±0,16	
		C	1,1±0,09	1,08±0,09	
	1-місячні	A	4,06±0,07	4,06±0,07	норма
		B	7,75±0,13	7,74±0,11	
		C	1,17±0,08	1,18±0,06	
	2-місячні	A	5,5±0,09	5,6±0,13	норма
		B	11,0±0,16	11,1±0,14	
		C	1,5±0,08	1,5±0,08	

Продовж.табл.4.2

Контрольна група - II група					
Інтактні тварини	7-добові	A	3,49±0,08	3,59±0,09	норма
		B	5,79±0,06	5,89±0,08	
		C	1,09±0,01	1,09±0,01	
	1-місячні	A	4,34±0,05	4,35±0,08	норма
		B	8,4±0,08	8,5±0,07	
		C	1,2±0,05	1,2±0,07	
	2-місячні	A	7,21±0,08	7,2±0,13	норма
		B	11,85±0,16	11,97±0,15	
		C	1,6±0,08	1,7±0,08	

*Примітка: § - А параметр - поперечний розмір нирок (ширина), В параметр - поздовжній розмір нирок (довжина), С параметр - товщина паренхіми нирок (мм); позначка RK - правої нирки (right kidney), LK - лівої нирки (left kidney). * - відмінність дослідної групи від контрольної (p≤0,001).*

 # - відмінність дослідних підгруп: Іа від Іб (p≤0,05).

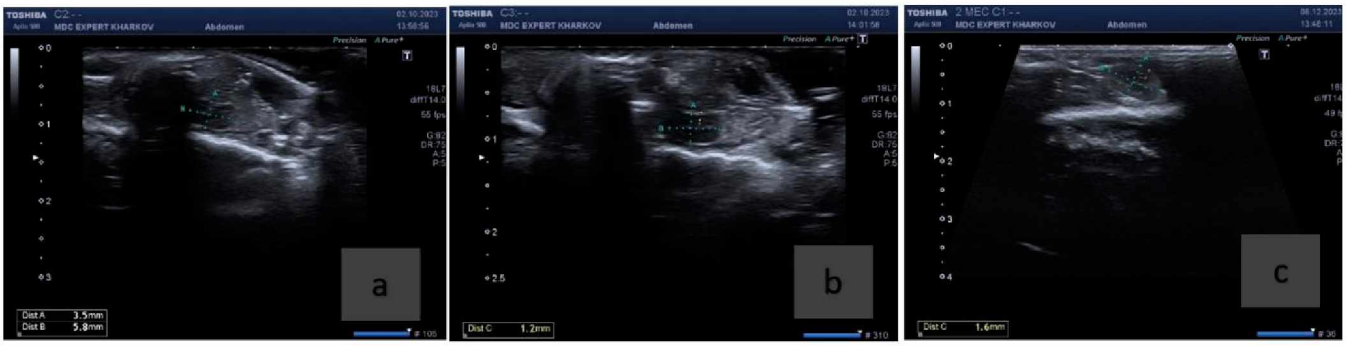

Рис. 4.6. Ехограма нирок 7-добового (a), 1-місячного (b) та 2-місячного (c) щурів групи контролю (курсори). УЗД, В-режим.

У 7-добових щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*, було визначено, як і в підгрупі Іа - зменшення розмірів нирок порівняно з групою контролю, але товщина паренхіми суттєво не відрізнялася від контрольної групи (рис.4.7-b).

У дослідній підгрупі 1-місячних щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, було визначено достовірне зменшення розмірів нирок ($p<0,001$), стоншення та підвищення ехогенності паренхіми нирок порівняно з групою контролю (рис.4.8-а). Аналогічна картина щодо зменшення розмірів нирок (табл.4.2) спостерігалась і у дослідній підгрупі 1-місячних щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*, але відмічалося незначне стоншення паренхіми, ехогенність паренхіми в межах норми (рис.4.8-b).

У дослідній підгрупі 2-місячних щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, товщина паренхіми була достовірно ($p<0,001$) менш (рис. 4.9-а) ніж у групі контролю та у підгрупі 2-місячних щурят, що піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis* (рис. 4.9-b). Також відзначалося значне підвищення ехогенності паренхіми у щурят дослідної підгрупи Іа (*Streptococcus pyogenes*) порівняно з групою контролю та дослідною підгрупою Іб (*Proteus mirabilis*).

Розміри нирок у дослідних підгрупах були зменшені порівняно з групою контролю, але достовірне зменшення визначалося у 2-місячних щурят, що піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, порівняно як з групою контролю ($p<0,001$), так й з підгрупою Іб ($p<0,05$).

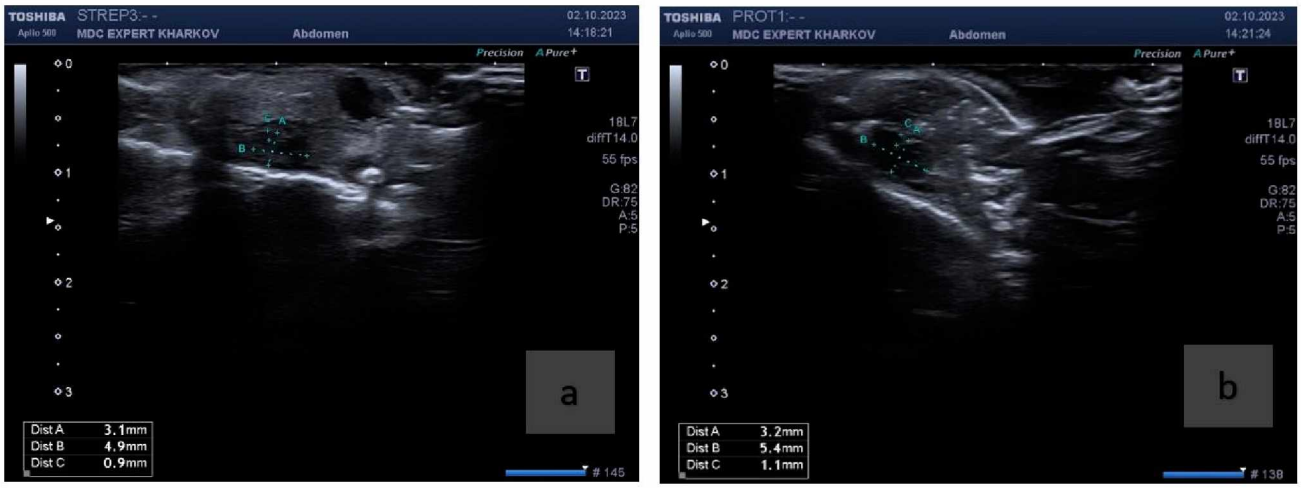

Рис. 4.7. Ехограма нирок 7-добових щурів дослідних груп: Іа-підгрупа (*Streptococcus pyogenes*) – курсори (a): зменшення розмірів нирок, потоншення ниркової паренхіми та Іб-підгрупа (*Proteus mirabilis*) – курсори (b): зменшення розмірів нирок, товщина паренхіми відповідає нормальним значенням. УЗД, В-режим.

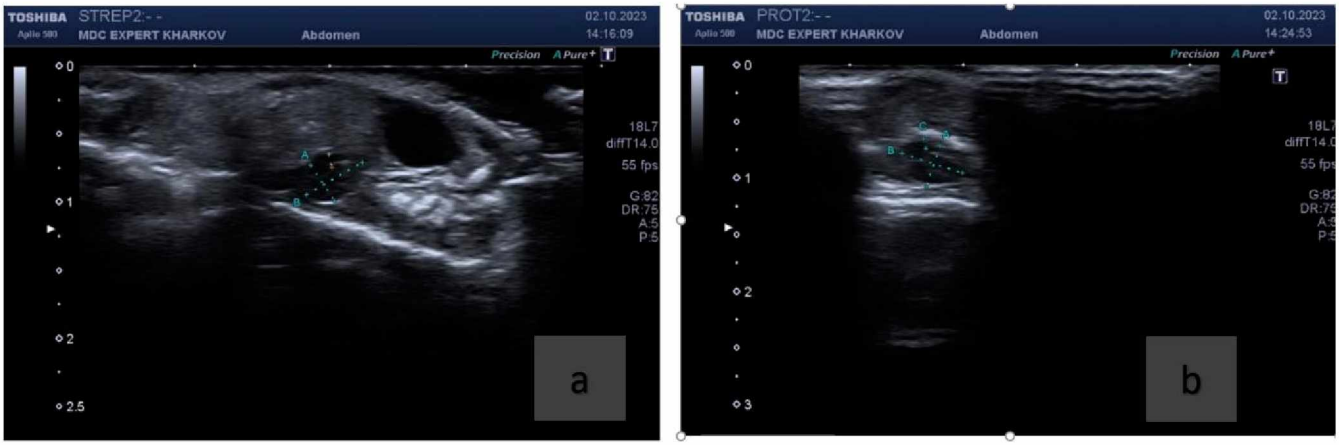

Рис. 4.8. Ехограма нирок 1-місячних щурів дослідних груп: Іа-підгрупа (*Streptococcus pyogenes*) – курсори (a): підвищення ехогенності паренхіми та її стоншення, зменшення розмірів нирки та Іб-підгрупа (*Proteus mirabilis*) – курсори (b): ехогенність паренхіми в межах норми, стоншення паренхіми, зменшення розмірів нирки. УЗД, В-режим.

Ехогенність паренхіми була підвищена тільки у щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes* у всіх вікових групах.

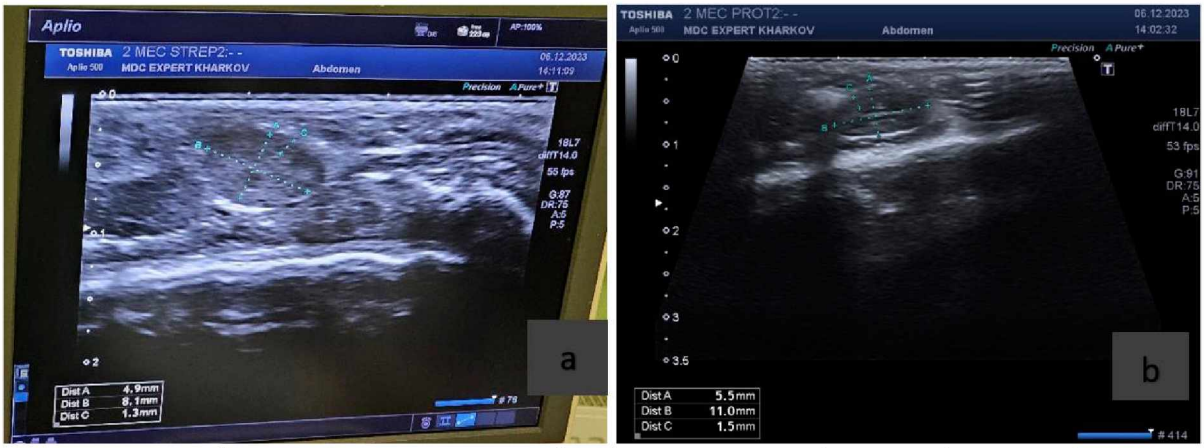

Рис. 4.9. Ехограма нирок 2-місячних щурів дослідних підгруп: Іа-підгрупа (*Streptococcus pyogenes*) – курсори (a): підвищення ехогенності паренхіми та її стоншення, зменшення розмірів нирки та Іб-підгрупа (*Proteus mirabilis*) – курсори (b): стоншення паренхіми, зменшення розмірів нирки. УЗД, В-режим.

Таким чином, результати УЗД нирок свідчать про те, що у щурят, які піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, були виявлені наступні зміни: зменшення параметрів нирок у всіх вікових групах порівняно з групою контролю та дослідною підгрупою щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*; прогресивне стоншення паренхіми нирок у всіх вікових групах порівняно з групою контролю, підвищення ехогенності парехіми нирок визначалося тільки у щурят, що піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, у всіх вікових групах порівняно з групою контролю, що свідчить про патологічні зміни у паренхімі, розвиток рубцювання, фіброзу та хронічне

запалення. У підгрупах щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*, було виявлено тільки тенденцію до зменшення розмірів нирок та невелике стоншення паренхіми порівняно з групою контролю, а ехогенність паренхіми суттєво не відрізнялися між собою у всіх вікових категоріях та групою контролю.

4.3 Морфологічні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології

4.3.1. Морфологічні особливості нирок потомства, яке народилося від щурів-матерів з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група)

Мікроскопічно нирки 7-добових щурів контрольної групи були вкриті тонкою фіброзною капсулою, яка при забарвленні за ван Гізоном була помірно фуксинофільною, при забарвленні за Малорі була темно-синього кольору. Тканина органів поділена на кірковий та мозковий шари, межа між якими не завжди була чітко виражена (рис.4.10-а). У шарах нирок визначалися стромальний та паренхіматозний компоненти. У корковому шарі паренхіматозний компонент був представлений клубочковим та канальцевим апаратами, у мозковому – канальцевим. У корковому шарі субкапсулярно візуалізувалася нефрогенна зона, в якій були дифузно розташовані малодиференційовані клітини, клітини ряду фібробластів, імунні клітини (рис.4.10-б). Також серед клітин визначалися тонкі сполучнотканинні волокна, недиференційовані судини, зачатки гломерул та канальців. Середнє значення ширини нефрогенної зони становило 125,5±2,87 мкм. Гломерули у кірковому шарі поза нефрогенною зоною були більших розмірів, рівномірно розташовані. Судинний клубочок складався з 2-5 компактно розташованих помірно кровонаповнених капілярних петель з помірною кількістю мезангіальних та ендотеліальних клітин. Просвіт капсул Боумена добре візуалізувався, парієтальний листок був представлений сплощеним епітелієм,

вісцеральний - кубічної форми подоцитами. Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) складає 17,10±0,31. Канальці поза нефрогенною зоною були більших розмірів, мали виражений просвіт, вистелені кубічним епітелієм, що розташовувався на тонкій базальній мембрані. В окремих полях зору зустрічалися нечисленні недиференційовані канальці. Базальна мембрана судинного клубочка, базальна мембрана епітелію капсули Боумена та базальна мембрана епітелію канальців при PAS-реакції була тонкою, безперервною. Строма була представлена рихлою сполучною тканиною, в складі якої візуалізувалися тонкі колагенові волокна, нечисленні клітини фібробластичного ряду та імунні клітини (рис.4.11-а). Міжканальцеві капіляри були вистелені сплощеної форми ендотеліоцитами, мали добре виражений просвіт з помірною кількістю формених елементів крові. Середнє значення ширини коркового шару становило 394,0±10,71 мкм. У мозковому шарі канальці та збиральні трубочки, які мали частіше добре виражений просвіт, були вистелені відповідно кубічним та призматичним епітелієм. У стромальному компоненті візуалізувалися тонкі колагенові волокна, інтерстиціальні клітини. Міжчасточкові та дугові артерії та вени були помірно кровонаповненні, вистелені сплощеної форми ендотеліоцитами. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

У 1-місячних щурів нирки були з декілька потовщеною фуксинофільною фіброзною капсулою у порівнянні з групою 7-добових тварин. Кірковий шар виглядав більш широким переважно за рахунок збільшення канальцевого апарату. Гломерули мали більші розміри у юкстамедулярних нефронах, менші – у кіркових і найменші, що поки що не досягли повного розвитку, – у субкапсулярних. Вони мали рівномірне розташування, щільність їх знижувалася, а розміри клубочків збільшувалися у порівнянні з попереднім терміном (рис.4.11-б). Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) складала 10,8±0,42. Судинний клубочок гломерул складався з 3-5 компактно розташованих помірно кровонаповнених судинних петель, містив помірну кількість мезангіоцитів та ендотеліоцитів. Просвіт капсули Боумена був добре

вираженим, парієтальний листок був представлений декілька сплощеним епітелієм, вісцеральний – кубічної форми подоцитами. Судинна базальна мембрана та базальна мембрана епітелію гломерул були тонкими, безперервними, PAS-позитивними. Канальці мали добре виражений просвіт, їх епітелій був кубічним з тонкою PAS-позитивною базальною мембраною (рис.4.12-а). У міжканальцевій стромі візуалізувалися тонкі фуксинофільні колагенові волокна, помірна кількість клітин фібробластичного ряда та нечисленні імунні клітини. Міжканальцеві капіляри мали добре виражений просвіт трикутної форми з нечисленними клітинами крові, переважно еритроцитами (рис.4.12-б). Ендотеліоцити були сплощеної форми з довгастим ядром, судинна базальна мембрана тонка, PAS-позитивна. Середнє значення ширини коркового шару – 785,6±17,10 мкм. У мозковому шарі канальці, збиральні трубочки мали виражений просвіт, були вистелені кубічним та призматичним епітелієм відповідно. Базальна мембрана епітелію канальців та трубочок була тонкою, безперервною при PAS-реакції. Міжчасточкові, дугові вени та артерії були помірно кровонаповненні, вистелені сплощеної форми ендотеліоцитами, які були розташовані на тонкій PAS-позитивній судинній базальній мембрані.

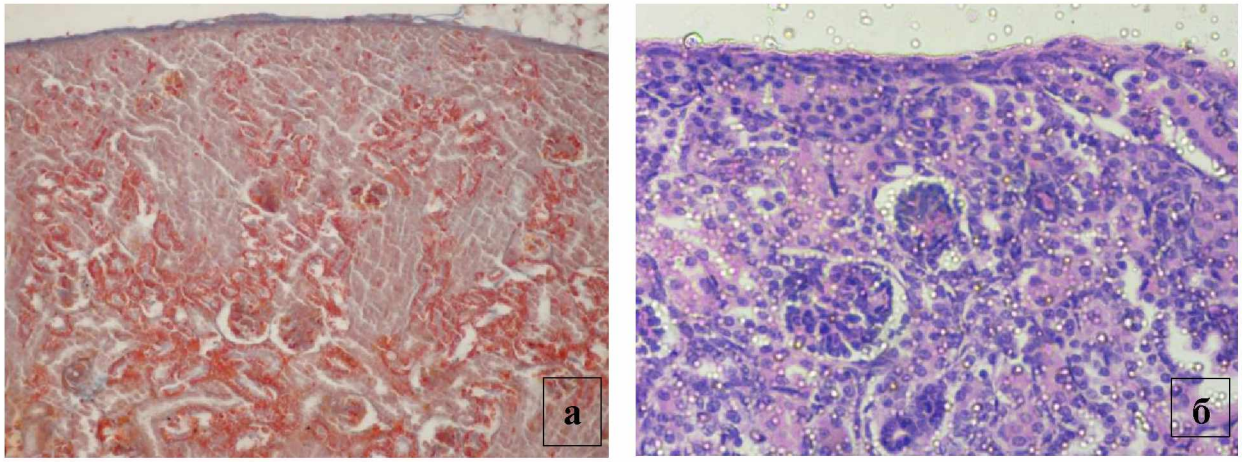

Рис. 4.10. Тонка фіброзна капсула нирки. Нечітке розмежування кіркового та мозкового шарів. Забарвлення за Малорі, ×200 (а). Вузька нефрогенна зона у кірковому шарі нирки. Група контролю, 7-добовий щур. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×400 (б).

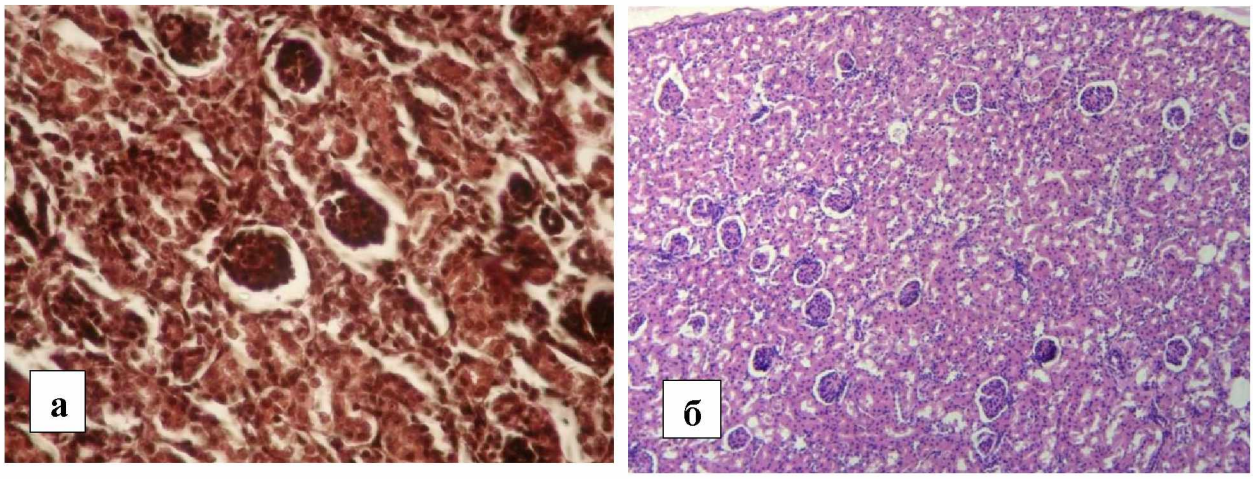

Рис. 4.11. Тонкі фуксинофільні колагенові волокна у складі стромального компоненту кіркового шару нирки. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, ×400 (а). Нормальна гістологічна будова нирки щура. Група контролю, 1-місячний щур. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×100 (б).

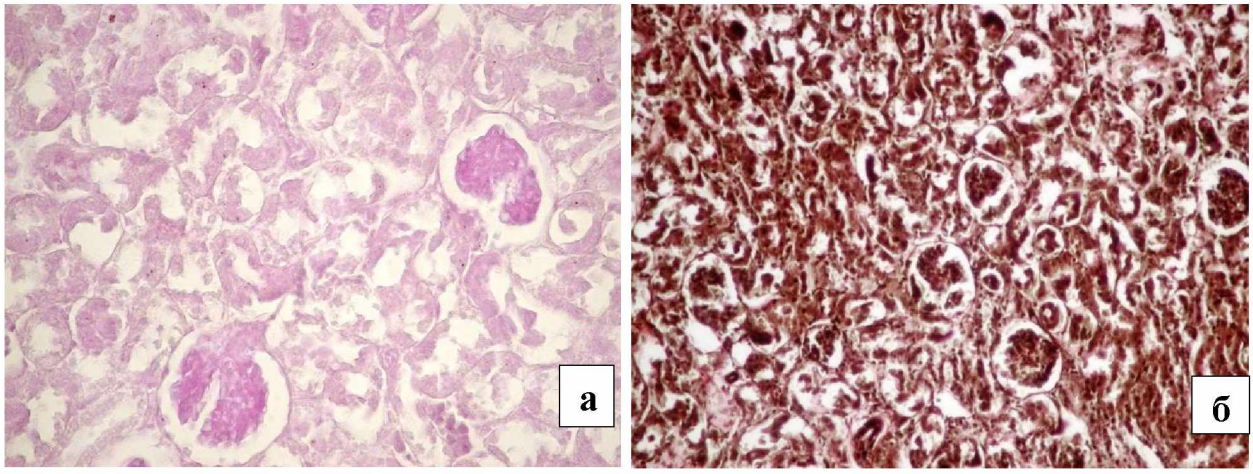

Рис. 4.12. Тонкі безперервні PAS-позитивні базальні мембрани судинних клубочків, епітелію парієтального листка Боуменової капсули гломерул, епітелія канальців нирки. PAS-реакція, ×400 (а). Виражені просвіти капсули Боумена, канальців та міжканальцевих капілярів нирки. Група контролю, 1-місячний щур. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, ×200 (б).

Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

Нирки 2-місячних щурів при мікроскопічному дослідженні були вкриті фуксинофільною фіброзною капсулою, яка при забарвленні по Малорі набувала синього кольору. Товщина кіркового шару по відношенню до попереднього терміну збільшена за рахунок паренхіматозного компоненту. Гломерули у всіх зонах коркового шару були зрілими, мали рівномірне розташування (рис.4.13-а). Чисельна щільність гломерул на одиницю площі зрізу знижувалася у порівнянні з попереднім строком, а розміри гломерул збільшувалися. Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) становила 9,1±0,27. У складі судинного клубочку гломерул візуалізувалися 3-4 компактно розташовані судинні петлі, які були помірно кровонаповненні. Кількість мезангіоцитів та ендотеліоцитів була помірною. Просвіт капсули Боумена добре візуалізувався, парієтальний листок був вистелений декілька сплощеним епітелієм, вісцеральний – кубічної форми подоцитами. При PAS-реакції базальна мембрана судинного клубочка, епітелія парієтального листка капсули Боумена була тонкою, безперервною. У канальцевих структурах нефрону визначався добре виражений просвіт, їх епітелій був кубічним з тонкою PAS-позитивною базальною мембраною (рис.4.13-б). У міжканальцевій стромі візуалізувалися тонкі колагенові волокна, клітини фібробластичного ряда та окремі імунні клітини. При забарвленні за ван Гізоном сполучнотканинні волокна були помірно фуксинофільні, при забарвленні за Малорі набували синього кольору. Трикутної форми міжканальцеві капіляри мали виражений просвіт з нечисленними еритроцитами. Ендотеліоцити капілярів мали сплощену форму, судинна базальна мембрана була тонка, безперервна, PAS-позитивна.

Середнє значення ширини коркового шару – 1216,2±32,09 мкм. У мозковому шарі канальці, збиральні трубочки як і у попередньому терміні мали виражений просвіт, були вистелені кубічним та призматичним епітелієм відповідно (рис.4.14-а). Помірно кровонаповненні міжчасточкові, дугові вени та артерії були, вистелені сплощеної форми ендотеліоцитами, останні лежали

на тонкій PAS-позитивній базальній мембрані. В стінці судин візуалізувалася помірна кількість колагенових волокон (рис.4.14-б). Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

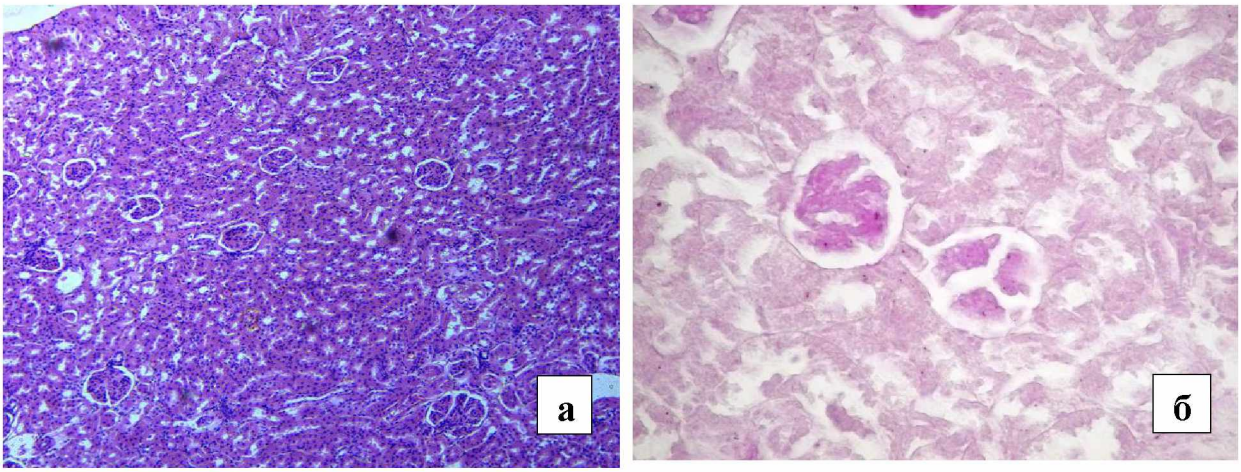

Рис. 4.13. Нормальна гістологічна будова кіркового шару нирки щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×100 (а). Тонкі безперевні базальні мембрани судинних клубочків, епітелію капсули Боумена та нефротелію канальців нирки. Група контролю, 2-місячний щур. PAS-реакція, ×400 (б).

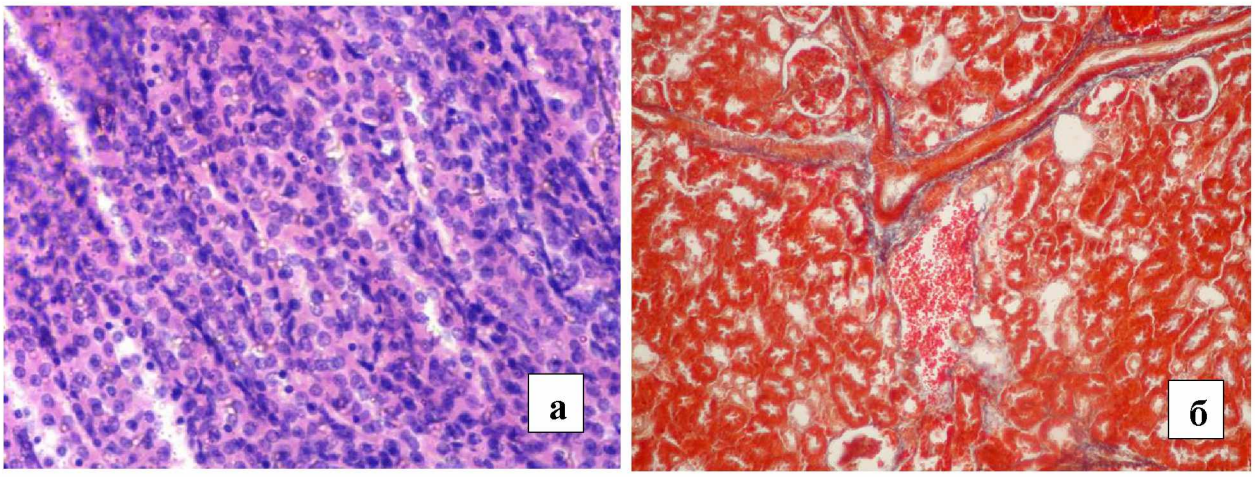

Рис. 4.14. Нормальна гістологічна будова мозкового шару нирки щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×400 (а). Помірне кровонаповнення судин нирки. Колагенові волокна в стінці судин. Група контролю, 2-місячний щур. Забарвлення за Малорі, ×200 (б).

Таким чином, мікроскопічна картина вище описаних препаратів нирок, дані морфометрічного дослідження відповідають їх нормальній гістологічній будові у післянатальному періоді онтогенезу, що дозволяє вважати досліджувану групу правильно підібраною у якості контрольної.

4.3.2 Морфологічні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у 7-добових щурів дослідної Іа підгрупи нирки мали тонку фуксинофільну фіброзну капсулу, під якою візуалізувалися кірковий та мозковий шари, межа між ними була виражена нечітко. У кірковому шарі субкапсулярно виявлялася широка нейрогенна зона, у складі якої візуалізувалися незрілі гломерули та канальці, дифузно розташовані малодиференційовані клітини, імунні та клітини ряду фібробластів, колагенові волокна, недиференційовані судини (рис.4.15-а). Середнє значення ширини нефрогенної зони – 169,2±4,04 мкм (табл.4.3). У кірковому шарі поза нефрогенною зоною гломерули були переважно зрілими, розміри їх були найбільшими у юкстамедулярній зоні. Гломерули – нерівномірно розташовані, судинний клубочок мав 2-4 повнокровні капілярні петлі, у окремих капілярах з ознаками стазу. Судинні капіляри не завжди мали компактне розташування. У мезангії визначалась помірна кількість мезангіальних клітин. Просвіт капсул Боумена у більшості гломерул був розширений, епітелій парієтального листка був стоншений з осередками десквамації (рис.4.15-б).

Канальці були невеликих розмірів зі звуженим або щілинним просвітом внаслідок набухання цитоплазми, дистрофічних та некротичних змін з осередковою десквамацією епітелію з накопиченням злущених клітин у просвітах. Окремі канальці мали кістоподібну форму, епітелій їх був стоншеним.

Епітеліальна базальна мембрана у канальцях була нерівномірно потовщеною. Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) складала 24,91±0,43. У всіх спостереженнях у полі зору візуалізувалися групи недиференційованих канальців. Середнє значення ширини коркового шару – 248,22±6,74 мкм. У мозковому шарі канальці мали більші розміри та розширені просвіти. При PAS-реакції базальні мембрани судинного клубочка, епітелію парієтального листка капсули Боумена та епітелію канальців була тонкою з локусами потовщення та деструкції (рис.4.16-а).

Міжканальцева строма характеризувалася нерівномірним накопиченням помірно фуксинофільних, при забарвленні за Малорі синіх колагенових волокон з проліферацією клітин фібробластичного ряду та підвищенням кількості імунних клітин (рис.4.16-б). Міжканальцеві капіляри у більшості полей зору мали звужений або щілинний просвіт внаслідок набухання ендотеліоцитів. Окремі ендотеліоцити були злущені, судинна базальна мембрана потовщена PAS-позитивна. У частині капілярів були ознаки стазу.

Міжчасточкові та дугові вени мали нерівномірно розширений просвіт, який був заповнений переважно еритроцитами. Периваскулярно у частині полів зору візуалізувалися осередкові крововиливи. Артерії були нерівномірно повнокровні. Ендотелій у венозних судинах був сплощений, у артеріальних – набухлий з ділянками десквамації та проліферації. При PAS-реакції судинна базальна мембрана була з локусами потовщення та деструкції. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

У 1-місячних щурів фіброзна капсула нирок була потовщеною. У її складі при забарвленні за ван Гізоном визначалися фуксинофільні колагенові волокна, які при забарвленні за Малорі набували синього кольору. Товщина кіркового шару збільшувалась у порівнянні з попереднім терміном за рахунок переважно канальцевого апарату. Середнє значення ширини коркового шару – 589,20±12,83 мкм. Щільність гломерули була нижчою, а розміри їх більшими у порівнянні з нирками 7-добових щурів дослідної Іа підгрупи.

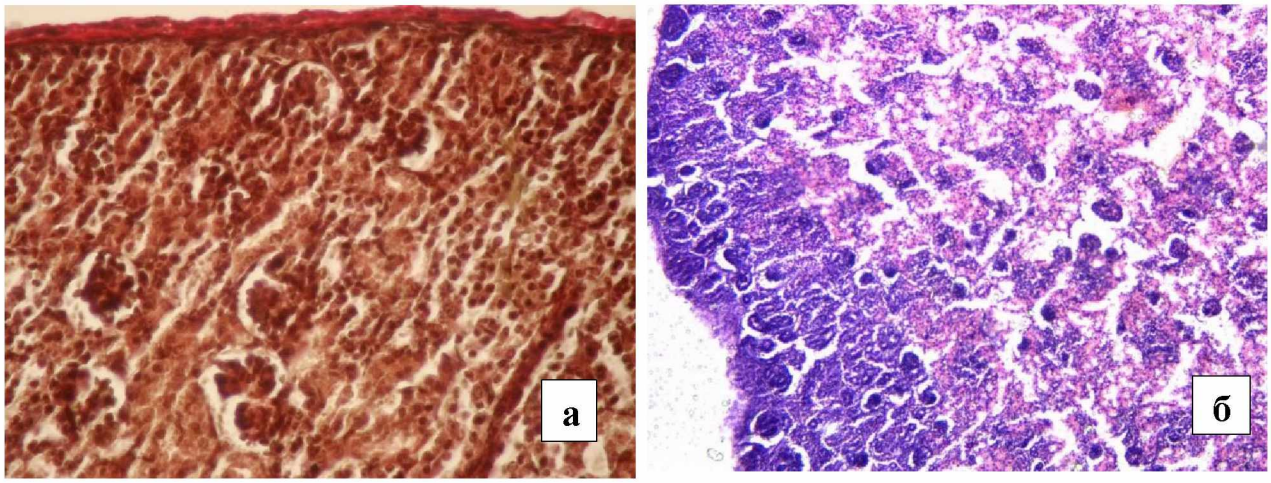

Рис. 4.15. Незрілі клубочки та канальці нефрогенної зони нирки. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, ×400 (а). Широка нефрогенна зона у кірковому шарі нирки. Розширення просвіту капсули Боумена у більшості гломерул. Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes*), 7-добовий щур. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×100 (б).

Таблиця 4.3

Морфометричні показники нирок потомства (M±m)

Група		Показник		
		Ширина нефрогенної зони (мкм)	Ширина коркового шару (мкм)	Чисельна щільність гломерул (екземпляр)
Контрольна група	7-добові	125,5±2,87	394,0±10,71	17,10±0,31
	1-місячні	-	785,6±17,10	10,8±0,42
	2-місячні	-	1216,2±32,09	9,1±0,27
Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes)*	7-добові	156,82±3,43*	248,22±6,74*	24,91±0,43*
	1-місячні	-	589,20±12,83*	15,15±0,26*
	2-місячні	-	960,798±25,35*	13,21±0,23*

*Примітка: *p<0,05 – порівняно з контрольною групою.*

У юкстамедулярній зоні гломерули були найбільшого розміру, у кірковій – меншого, у субкапсулярній зоні – найменшого – ті, що не досягли повного розвитку. У більшості випадків відмічалося рівномірне розташування гломерул, але в окремих полях зору зустрічалися агломерулярні ділянки. У більшості полів зору гломерули та канальці мали звичайну будову: їх судинний клубочок містив 3-5 компактно розташованих судинних петель з помірною кількістю мезангіоцитів у мезангії, вираженим просвітом капсули Боумена. Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) складала 15,15±0,26. Канальці мали добре виражений просвіт, їх епітелій був кубічним. У окремих полях зору у гломерулах капіляри судинних клубочків були нерівномірно повнокровні, подекуди з ознаками стазу, порушенням компактності (рис.4.17-а). Окремі гломерули мали поширений просвіт капсули Боумена, осередкові дистрофічні та некробіотичні зміни нефротелію. Навколо окремих клубочків або їх груп відбувалося накопичення колагенових волокон, проліферація клітин фібробластичного ряду та імунних клітин.

У деяких полях зору в епітелії канальців коркового та мозкового шарів зустрічалися дистрофічні те некробіотичні зміни з локусами десквамації клітин, просвіти канальців були звужені. Базальна мембрана нефротеліоцитів була нерівномірно потовщена. Збиральні трубочки мали розширений просвіт.

При PAS-реакції базальні мембрани судинного клубочка, нефротелію парієтального листка капсули Боумена (рис.4.17-б), канальців та збиральних трубочок була тонкою з ділянками потовщення, іноді з локусами деструкції.

Міжканальцева строма була з ділянками нерівномірного потовщення з осередковою проліферацією клітин фібробластичного ряду, збільшенням вмісту імунних клітин та накопиченням колагенових волокон (рис.4.18-а). У деяких міжканальцевих капілярах визначалася нерівномірно потовщена PAS-позитивна базальна мембрана, набухання, осередкова десквамація та проліферація клітин зі звуженням просвіту судин. Венозні судини були розширені, повнокровні (рис.4.18-б).

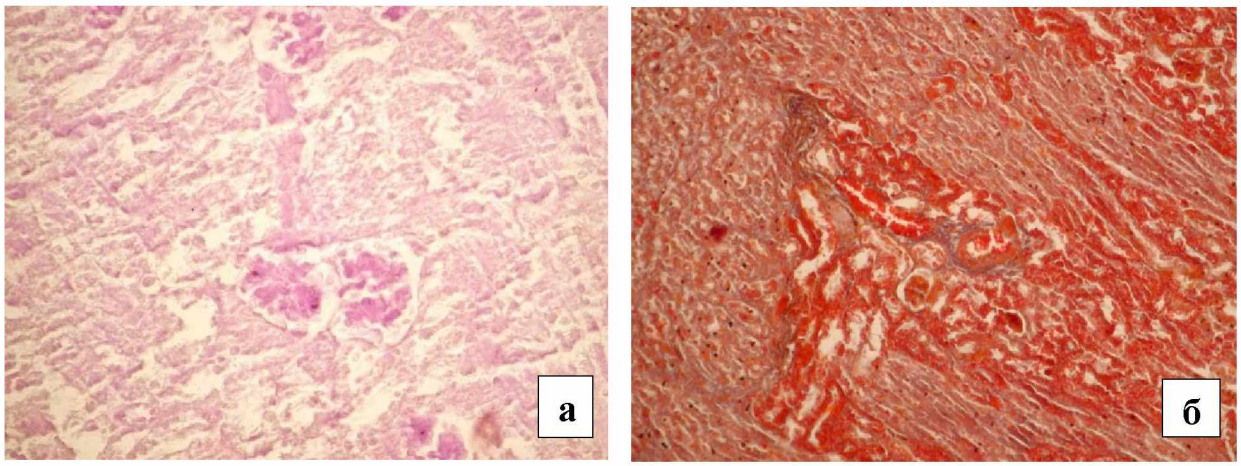

Рис. 4.16. Нерівномірно виражені базальні мембрани судинних клубочків, епітелію парієтального листка капсули Боумена та епітелію канальців нирки. PAS-реакція, ×400 (а). Помірно виражений периваскулярний та осередковий інтерстиціальний фіброз строми нирки. Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes*), 7-добовий щур. Забарвлення за Малорі, ×200 (б).

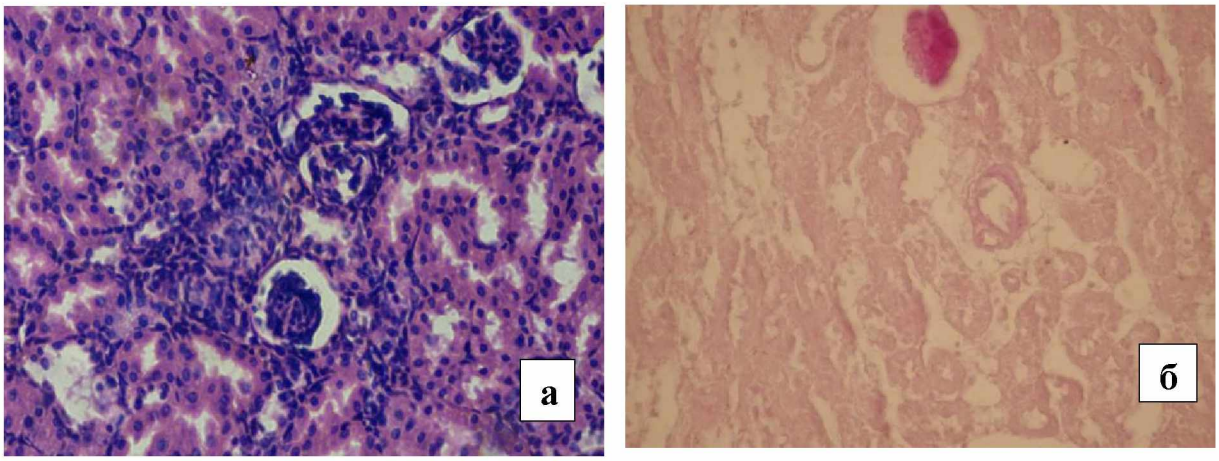

Рис. 4.17. Порушення компактності судинних петель гломерул. Помірний перигломерулярний фіброз. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×400 (а). Нерівномірно виражені базальні мембрани судинного клубочка, нефротелію парієтального листка капсули Боумена та канальців нирки. Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes*), 1-місячний щур. PAS-реакція, ×400 (б).

В артеріях кровонаповнення було нерівномірно виражено, у деяких з них визначалася нерівномірно потовщена PAS-позитивна базальна мембрана, осередкова десквамація набухлого ендотелію. Периваскулярно зустрічалися осередкові крововиливи. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

У 2-місячних щурів мікроскопічно у нирках збільшувалася ширина коркового шару за рахунок зростання переважно канальців. Середнє значення ширини коркового шару – 960,798±25,35 мкм. У більшості полів зору гломерули були рівномірно розташовані, зрідка зустрічалися агломерулярні ділянки. Знижувалася чисельна щільність їх у корковій та юкстамедулярній зонах. Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) складала 13,21±0,23.

Гломерули більш великих розмірів у порівнянні з попереднім терміном. До судинного клубочку гломерул входило 3-5 компактно розташованих помірно кровонаповнених судинних петель. У мезангії візуалізувалися помірна кількість мезангіоцитів. Капсула Боумена мала оптично порожній просвіт, парієтальний листок був вистелений декілька сплощеним епітелієм в окремих гломерулах з дрібними локусами десквамації. Канальці були вистелені кубічним епітелієм, подекуди з осередковими дистрофічними змінами, просвіт канальців, як правило, був добре вираженим. Базальні мембрани судинного клубочка, епітелію парієтального листка капсули Боумена та канальців при PAS-реакції були тонкою, безперервною. У частині гломерул спостерігалося порушення компактності, відмічалося повнокров'я судинних капілярів, іноді з явищами стазу. Просвіт капсули Боумена був розширеним в окремих гломерулах. У таких гломерулах вісцеральний листок був декілька стоншеним, іноді з локусами десквамації нефротелію. В ниркових канальцях подекуди в епітелії розвивалися дистрофічні, рідше некробіотичні зміни з набуханням та фрагментацією цитоплазми, внаслідок чого просвіт канальців звужувався. В таких випадках базальні мембрани судинного клубочка, епітелію парієтального листка капсули Боумена та канальців при PAS-реакції були нерівномірно потовщені (рис.4.19-а). Базальна мембрана

нефротелію була нерівномірно потовщена. У міжканальцевій стромі нерівномірно зростав вміст колагенових волокон, візуалізувалися осередки проліферації клітин фібробластичного ряду та імунних клітин (рис.4.19-б). Такі осередки також траплялися навколо гломерул або їх груп, а також у периваскулярних просторах, при забарвленні за ван Гізоном в них візуалізувалися фуксинофільні колагенові волокна, що набували синього кольору при забарвленні за Малорі (рис.4.20-а). В частині полів зору міжканальцеві капіляри мали звужений просвіт, набухлі ендотеліоцити осередково були десквамовані, PAS-позитивна судинна базальна мембрана мала локуси потовщення. У мозковому шарі канальці, збиральні трубочки мали нерівномірно виражений просвіт. Канальці мали добре виражений або звужений просвіт внаслідок набухання та дистрофічних змін нефротелію, просвіт частини трубочок був нерівномірно розширеним. Міжчасточкові, дугові вени мали розширений просвіт, заповнений форменими елементами крові, переважно еритроцитами (рис.4.20-б).

Артерії були нерівномірно повнокровні. У судинах ендотеліальні клітини були сплощені, в деяких артеріях мали набухлий вигляд, зустрічалися дрібні локуси десквамації (рис.4.21).

Судинна базальна мембрана в таких випадках при PAS-реакції мала нерівномірно потовщений вигляд. Навколо судин подекуди візуалізувалися осередкові крововиливи, надмірне утворення колагенових волокон. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

Таким чином, наявність у щурів-матерів ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, обумовлює у нащадків комплекс патологічних змін у всіх компонентах ниркової тканини. У всіх вікових групах спостерігається достовірне зменшення ширини коркового шару в цілому, збільшення чисельної щільності гломерул у полі зору, а у 7-добових щурят відзначається достовірно більша ширина нефрогенної зони порівняно з відповідними показниками контрольної групи, що свідчить про тяжке гальмування нефрогенезу.

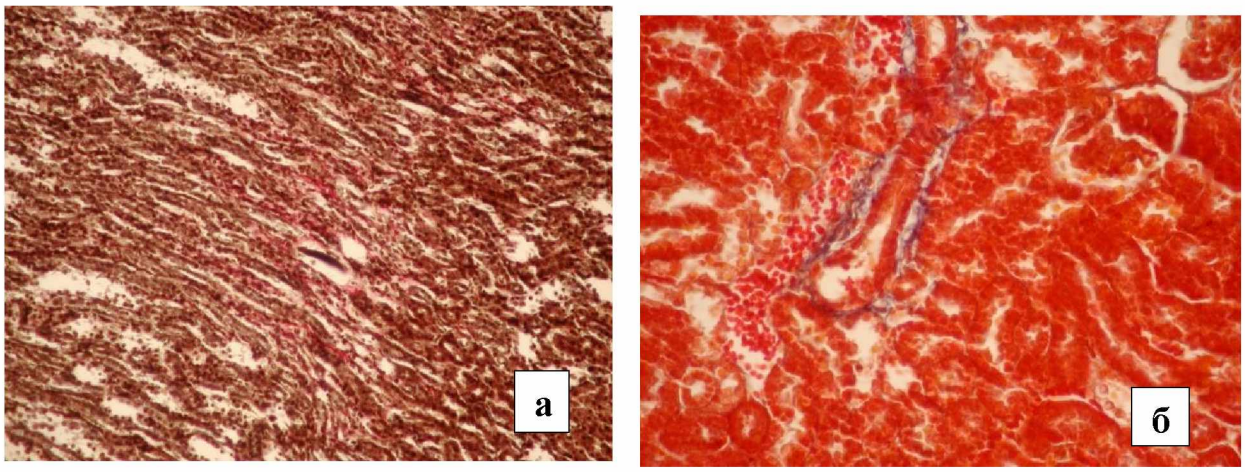

Рис. 4.18. Розширення просвітів збиральних трубочок. Помірний фіброз строми мозкового шару нирки. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, ×200 (а). Повнокров'я судин нирки. Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes*), 1-місячний щур. Забарвлення за Малорі, ×400 (б).

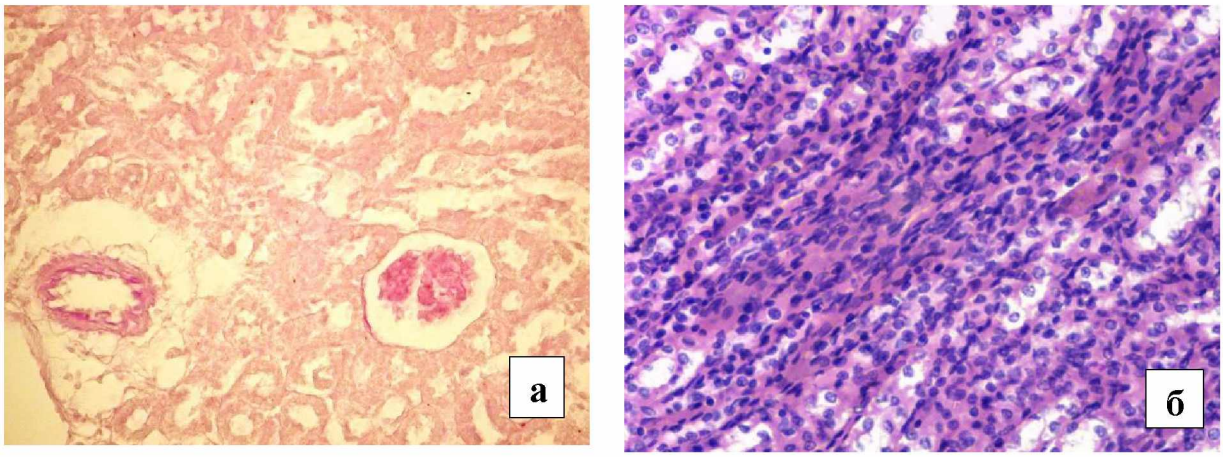

Рис. 4.19. PAS-позитивні базальні мембрани судинного клубочка, епітелію парієтального листка капсули Боумена та канальців з локусами потовщення. PAS-реакція, ×400 (а). Осередковий фіброз міжканальцевого інтерстицію. Проліферація клітин фібробластичного ряду. Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes*), 2-місячний щур. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×400 (б).

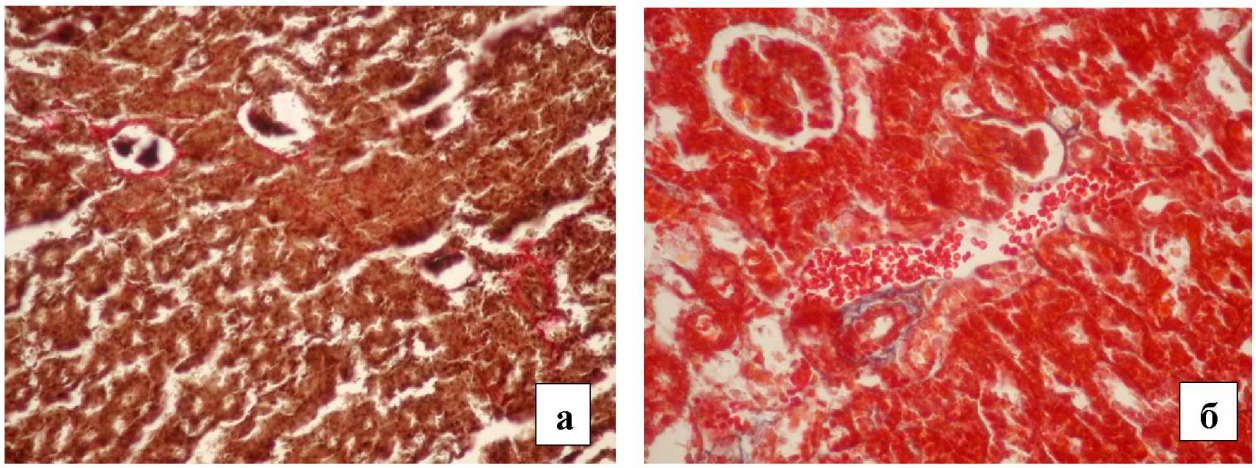

Рис. 4.20. Помірний перигломерулярний та периваскулярний фіброз, осередковий фіброз строми нирки. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, ×200 (а). Помірне повнокров'я венозних судин нирки. Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes*), 2-місячний щур. Забарвлення за Малорі, ×400 (б).

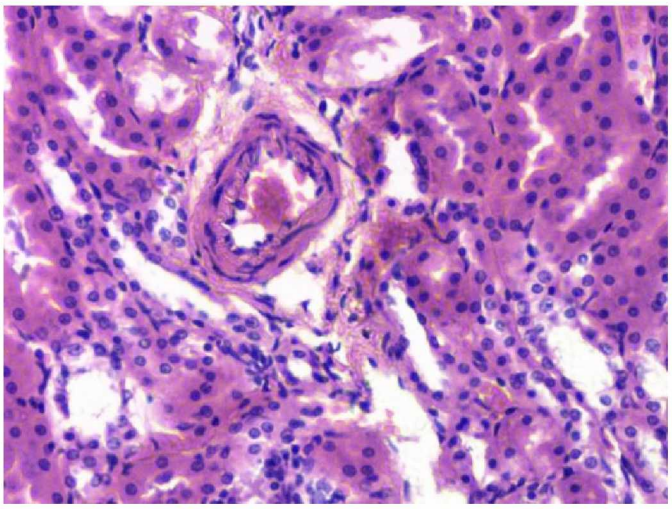

Рис. 4.21. Осередковий периартеріальний фіброз. Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes*), 2-місячний щур. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×400.

Характер патологічних змін у гломерулярному, канальцевому апаратах та стромальному компоненті нирок - однотиповий, разом з тим ступінь вираженості альтеративних, дисциркуляторних, запально-проліферативних змін зменшується із збільшенням віку тварин, але фіброзні зміни у стромальному компоненті набувають більш поширеного характеру.

4.3.3 Морфологічні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*

При мікроскопічному дослідженні у 7-добових щурів нирки мали тонку фіброзну капсулу, фуксинофільну при забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном, яка при забарвленні за Малорі набувала синього кольору. Межа між кірковим та мозковим шарами була місцями виражена нечітко. У паренхіматозному компоненті коркового шару нирок визначалися клубочковий та канальцевий апарат. У субкапсулярній нефрогеної зони коркового шару визначалися незрілі гломерули та канальці, між якими визначалися дифузно розташовані малодиференційовані клітини, клітини ряду фібробластів, імунні клітини, колагенові волокна, недиференційовані судини. Середнє значення ширини нефрогенної зони становило 156,82±3,43 мкм. У корі та юкстамедулярній зоні гломерули мали більші розміри, особливо юкстамедулярні. Гломерули у більшості спостережень мали рівномірне розташування. У більшості випадків судинний клубочок мав 2-4 компактно розташовані помірно повнокровні капілярні петлі, іноді з ознаками стазу у окремих капілярах. У мезангії визначалась помірна кількість мезангіальних клітин. Просвіт капсул Боумена, як правило, був добре вираженим, епітелій був сплощеної форми у парієтальному листку та кубічної у подоцитів вісцерального листка. Базальні мембрани судинного клубочка та епітелію парієтального листка капсули Боумена при PAS-реакції була тонкою,

безперервною. Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) складала 21,92±0,38 (табл.4.4).

У 50% спостережень зустрічалися нечисленні гломерули, що не містили судинного клубочка. Частина гломерул мала менш компактне розташування капілярних петель, зменшення судинного клубочка з поширенням просвіту капсули Боумена, дистрофічними змінами у нефротелії парієтального листка, іноді з локусами його десквамації (рис.4.22-а). Базальні мембрани судинного клубочка та епітелію парієтального листка капсули Боумена була іноді з локусами деструкції або потовщенням с посиленням інтенсивності PAS-реакціїї. У цих же спостереженнях канальці мали невеликі розміри, просвіт їх був звужений або мав щілинний просвіт внаслідок дистрофічних змін. Виявлялися локуси некрозу нефротелія канальців з їх десквамацією та нагромадженням загиблих клітин у просвітах. Поодинокі канальці мали різко розширений просвіт внаслідок чого набували кістоподібну форму, епітелій їх сплощувався (рис.4.22-б).

Базальна мембрана епітелію мала осередки потовщення з посиленням в них інтенсивності PAS-реакції та локуси деструкції. У решті спостережень канальці мали виражений просвіт, дистрофічні зміни носили осередковий характер. У всіх випадках в частині полів зору зустрічалися нечисленні групи недиференційованих канальців. Середнє значення ширини коркового шару становило 307,32±8,35мкм. У мозковому шарі канальці мали більші розміри, просвіти їх були розширені.

У міжканальцевій стромі кіркового та мозкового шарів відзначалося осередкове потовщення колагенових волокон з посиленням їх фуксинофілії, накопичення клітин фібробластичного ряду, підвищення кількості імунних клітин (рис.4.23-а). Ендотеліальні клітини міжканальцевих капілярів були набухлі за рахунок чого просвіт їх звужувався, зустрічалися локуси десквамації, та проліферації ендотеліальних клітин с потовщенням судинної базальної мембрани та посиленням інтенсивності PAS-реакції в ній.

Таблиця 4.4

Морфометричні показники нирок потомства (M±m)

Група		Показник		
		Ширина нефрогенної зони (мкм)	Ширина коркового шару (мкм)	Чисельна щільність гломерул (екземпляр)
Контрольна група	7-добові	125,5±2,87	394,0±10,71	17,10±0,31
	1-місячні	-	785,6±17,10	10,8±0,42
	2-місячні	-	1216,2±32,09	9,1±0,27
Дослідна Іб підгрупа (*Proteus mirabilis*)	7-добові	156,82±3,43*	307,32±8,35*	21,92±0,38*
	1-місячні	-	659,904±14,36*	13,33±0,29*
	2-місячні	-	1070,26±28,24*	11,09±0,26*

*Примітка: *p<0,05 – порівняно з контрольною групою.*

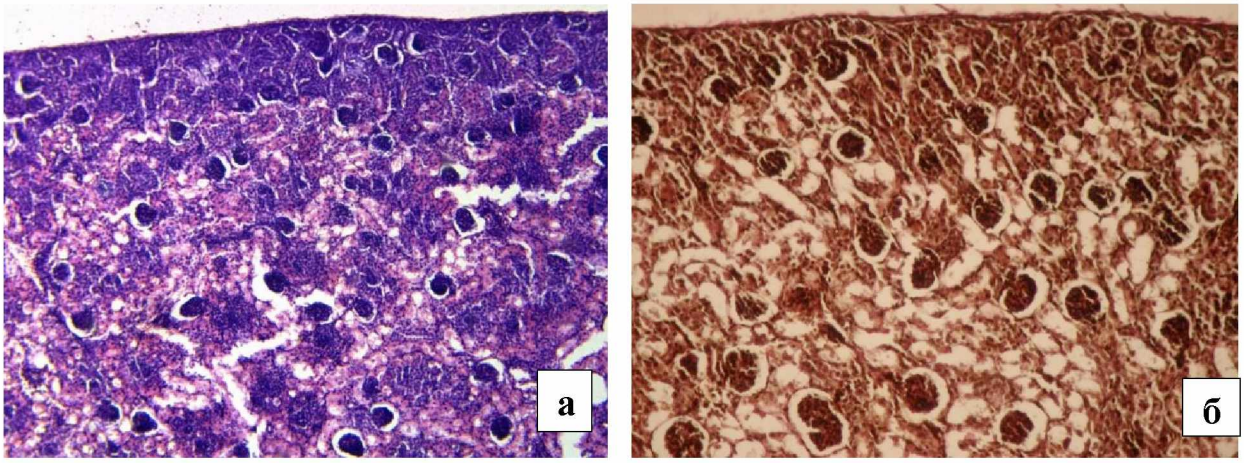

Рис. 4.22. Субкапсулярна нефрогенна зона у кірковому шарі нирки. Розширення просвіту капсули Боумена. Групи незрілих канальців. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×100 (а). Дистрофічні та некробіотичні зміни епітелію ниркових канальців. Кістоподібна форма окремих канальців. Дослідна Іб підгрупа (*Proteus mirabilis*), 7-добовий щур.Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, ×200 (б).

Капіляри були повнокровні, іноді з ознаками стазу. Міжчасточкові та дугові вени були розширені, повнокровні, подекуди з периваскулярними крововиливами, вистелені сплощеної форми ендотеліоцитами. У артеріях ендотеліоцити були дещо набряклі з осередками десквамації та проліферації. Судинна базальна мембрана в них була нерівномірно потовщена, іноді з локусами деструкції, що визначалося при реакції PAS-реакції (рис.4.23-б). Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

Нирки 1-місячних щурів мали декілька потовщену фіброзну капсулу. При забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном фіброзна капсула складалася з фуксинофільних колагенових волокон, які при забарвленні за Малорі були синього кольору. У порівнянні з попереднім терміном кірковий шар був потовщений за рахунок збільшення розмірів канальців та гломерул. Середнє значення ширини коркового шару становило 659,904±14,36 мкм. Гломерули більшого розміру візуалізувалися у юкстамедулярній зоні, меншого у кірковій, та найменші, незрілі у субкапсулярному відділі (рис.4.24-а). Щільність гломерул була нижчою, а розміри більшими порівняно з нирками 7-добових щурів. У більшості полів зору гломерули розподілялися рівномірно, їх судинний клубочок містив 3-5 компактно розташовані судинні петлі з помірною кількістю мезангіоцитів у мезангій, вираженим просвітом капсули Боумена, парієтальний листок якої був представлений декілька сплощеним епітелієм, вісцеральний – кубічної форми подоцитами. Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) складала 13,33±0,29. Канальці мали добре виражений просвіт, їх епітелій був кубічним. При PAS-реакції базальна мембрана епітелію парієтального листка капсули Боумена та ниркових канальців, судинна базальна мембрана клубочків були тонкими, безперервними. В окремих полях зору мало місце повнокров'я капілярів судинних клубочків, подекуди з порушенням їх компактності, поширенням просвіту капсули Боумена, дистрофічними змінами нефротелію вісцерального листка. Канальці мали звужений просвіт за рахунок дистрофії епітелію та набухання його цитоплазми. Візуалізувалися локуси некробіотичних змін

епітеліоцитів з їх десквамацією та проліферацією. Базальна мембрана нефротеліоцитів була нерівномірно потовщена, PAS-позитивна, іноді з дрібними локусами деструкції (рис.4.24-б). У міжканальцевій стромі зустрічалися осередки потовщення за рахунок накопичення колагенових волокон, ділянки проліферації клітин фібробластичного ряду та збільшення вмісту імунних клітин (рис.4.25-а). Такі осередки частіше локалізувалися навколо артерій та груп гломерул, при забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном колагенові волокна були фуксинофільними, при забарвленні за Малорі – синіми (рис.4.25-б). Міжканальцеві капіляри в частині полів зору мали нерівномірно потовщену PAS-позитивну судинну базальну мембрану, були вислані набухлим ендотелієм, зустрічалися локуси десквамації та проліферації клітин, просвіти таких капілярів були звужені. У мозковому шарі збиральні трубочки мали розширений просвіт. Венозні судини були розширені та повнокровні. Артерії були нерівномірно повнокровні, з нерівномірно потовщеною PAS-позитивною базальною мембраною, осередковою десквамацією набухлого ендотелію. Зустрічалися осередкові периваскулярні крововиливи. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

У 2-місячних щурів мікроскопічно нирки були вкриті фуксинофільною фіброзною капсулою. Порівняно з попереднім терміном зростала ширина коркового шару за рахунок канальцевого та гломерулярного апарату. Середнє значення ширини коркового шару становило 1070,256±28,24 мкм. У більшості полів зору гломерули були рівномірно розподілені, правильно сформованими.

Чисельна щільність їх у корковому шарі та юкстамедулярній зоні у порівнянні з попереднім терміном знижувалася, а розміри гломерул збільшувалися. До судинного клубочку гломерул входило 3-5 компактно розташованих помірно кровонаповненних судинних петлі. У мезангії візуалізувалася помірна кількість мезангіоцитів. Капсула Боумена мала оптично порожній просвіт, парієтальний листок був вистелений декілька сплощеним епітелієм, в окремих гломерулах з дрібними локусами десквамації. Чисельна щільність гломерул у полі зору (×200) складала 11,09±0,26.

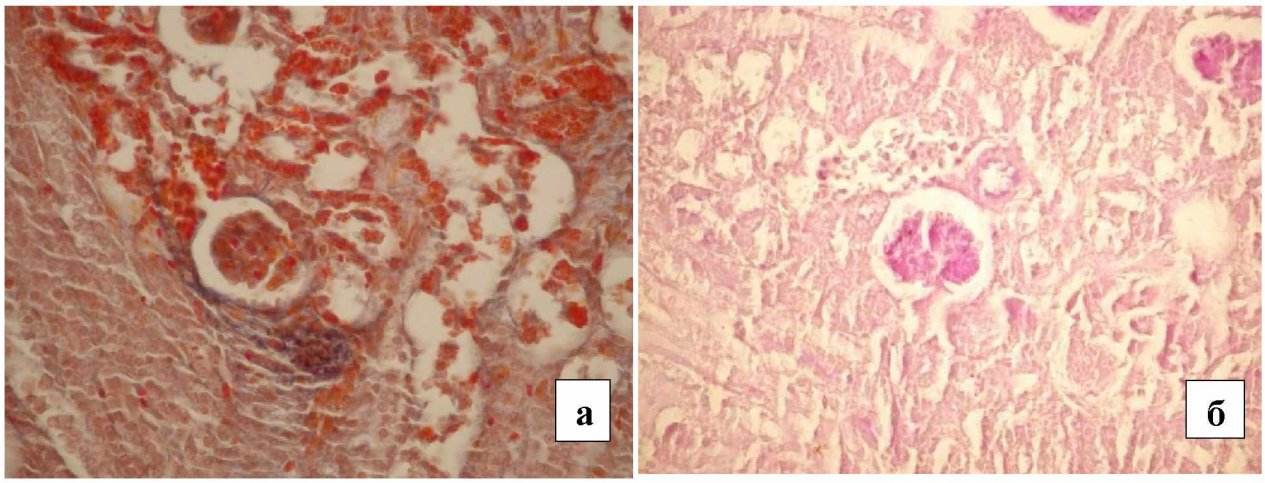

Рис. 4.23. Дрібноосередкова проліферація імунних клітин та клітин фібробластичного ряда з посиленням колагеноутворення. Забарвлення за Малорі, ×400 (а). Базальні мембрани епітелію парієтального листка капсули Боумена, судинного клубочка гломерули та дрібної артерії з локусами потовщення та деструкції. Дослідна Іб підгрупа (*Proteus mirabilis*), 7-добовий щур. PAS-реакція, ×400 (б).

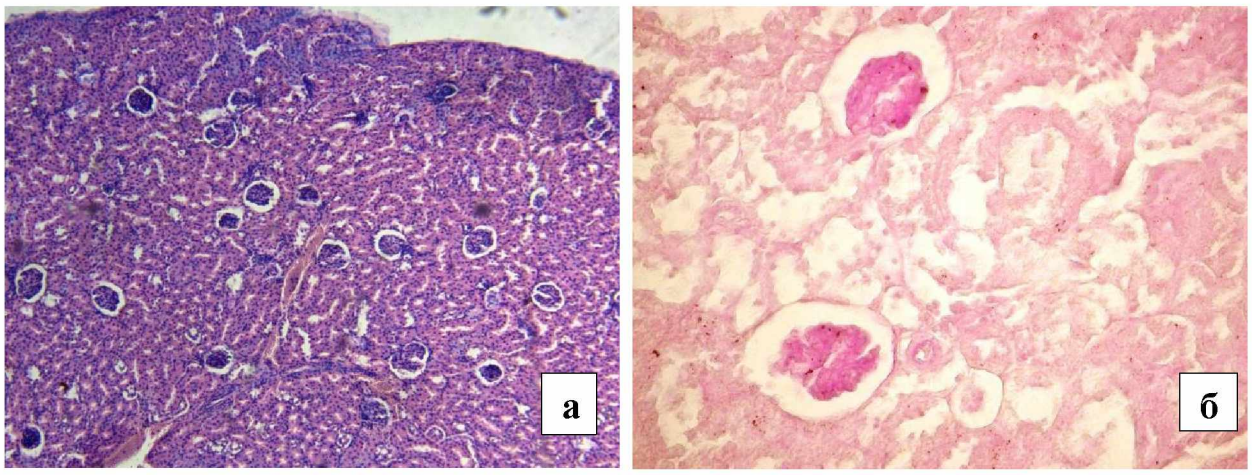

Рис. 4.24. Незрілі дрібні гломерули у субкапсулярній зоні. Повнокрів'я венозних судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×100 (а). Нерівномірно виражені базальні мембрани нефротелію парієтального листка капсули Боумена та канальців, судинної базальної мембрани артерії нирки. Дослідна Іб підгрупа (*Proteus mirabilis*), 1-місячний щур. PAS-реакція, ×400 (б).

Канальці були вистелені кубічним епітеліем, подекуди з осередковими дистрофічними змінами, просвіт канальців, як правило, був добре вираженим. При PAS-реакції базальні мембрани нефротелію парієтального листка капсули Боумена та канальців, судинна базальна мембрана судинного клубочка були тонкими безперервними (рис.4.26-а). У деяких полях зору зустрічалися гломерули з порушенням компактності, відмічалося повнокров'я судинних капілярів, іноді з явищами стазу (рис.4.26-б).

Просвіт капсули Боумена був розширеним. У таких гломерулах вісцеральний листок був з локусами десквамації нефротелію. В епітеліїї ниркових канальців візуалізувалися помірні дистрофічні, рідше некробіотичні зміни з набуханням та фрагментацією цитоплазми, що призводило до звуження просвіту канальців. В окремих канальцях візуалізувалися локуси десквамації епітелію. При PAS-реакції базальні мембрани нефротелію парієтального листка капсули Боумена та канальців, судинна базальна мембрана судинного клубочка були нерівномірно потовщені з дрібними локусами деструкції. Осередково у міжканальцевій стромі периартеріально та перивaскулярно нерівномірно зростав вміст фуксинофільних колагенових волокон, візуалізувалися осередки проліферації клітин фібробластичного ряда та імунних клітин (рис.4.27-а). В частині полів зору міжканальцеві капіляри мали звужений просвіт, набухлі ендотеліоцити осередково були десквамовані, PAS-позитивна судинна базальна мембрана мала локуси потовщення та деструкції.

У мозковому шарі канальці, збиральні трубочки мали нерівномірно виражений просвіт. Деякі канальці мали звужений просвіт внаслідок набухання та дистрофічних змін, просвіт трубочок навпаки був нерівномірно розширеним. Міжчасточкові, дугові вени мали розширений просвіт, заповнений форменими елементами крові (рис.4.27-б), переважно еритроцитами.

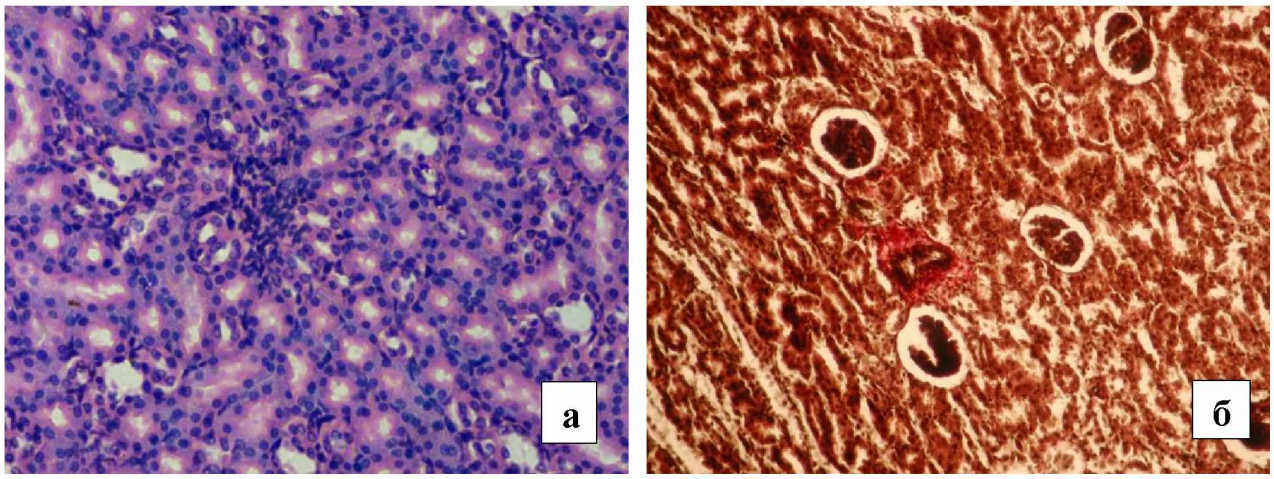

Рис. 4.25. Осередкова гіперплазія клітин фібробластичного ряду та імунних клітин у міжканальцевому інтерстиції. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×400 (а). Осередковий періартеріальний фіброз у кірковому шарі нирки. Дослідна Іб підгрупа (*Proteus mirabilis*), 1-місячний щур. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, ×400 (б).

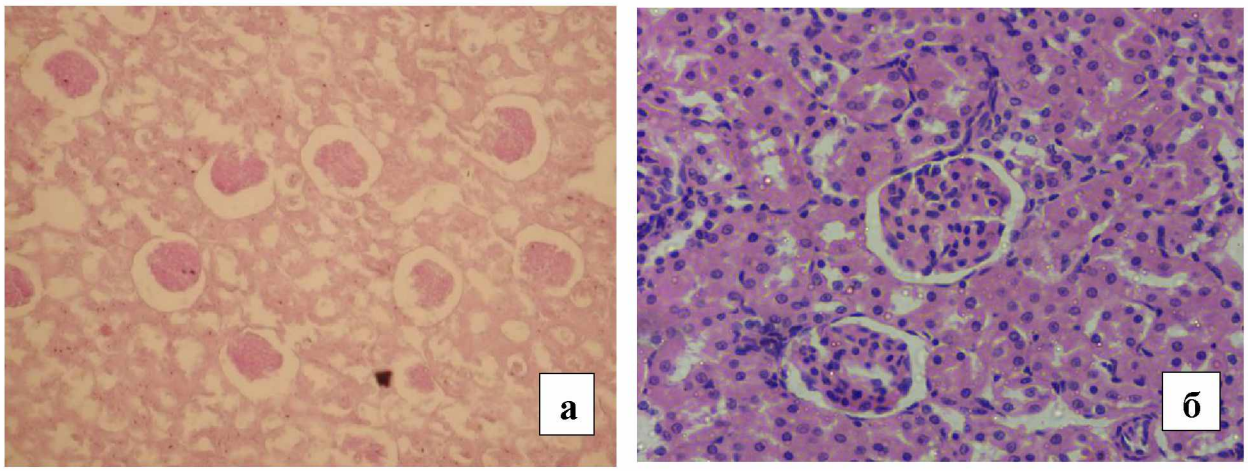

Рис. 4.26. Тонкі PAS-позитивні базальні мембрани нефротелію парієтального листка капсули Боумена та канальців, судинного клубочка гломерул. PAS-реакція, ×200 (а). Правильно сформована гломерула та гломерула з порушенням компактності судинного клубочка. Помірні дистрофічні зміни епітелію канальців. Дослідна Іб підгрупа (*Proteus mirabilis*), 2-місячний щур. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×400 (б).

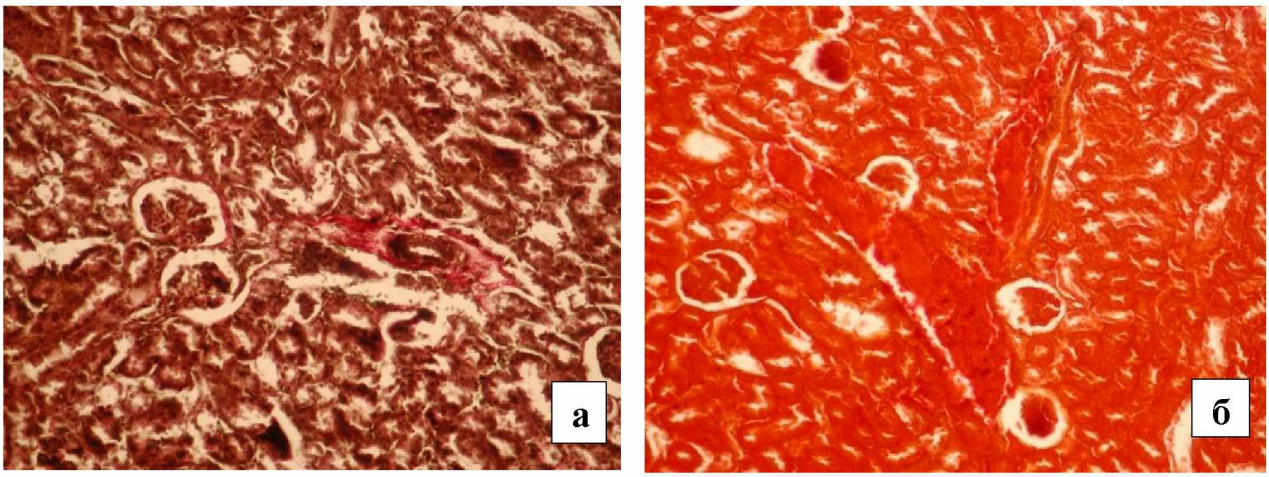

Рис. 4.27. Помірний перигломерулярний та периартеріальний фіброз строми нирки. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, ×200 (а). Повнокров'я вен нирки. Дослідна Іб підгрупа (*Proteus mirabilis*), 2-місячний щур. Забарвлення за Малорі, ×200 (б).

Артерії були нерівномірно повнокровні. У венах ендотеліальні кліти були сплощені, в артеріях мали набухлий вигляд, зустрічалися дрібні локуси десквамації його. При PAS-реакції судинна базальна мембрана була з локусами потовщення та дрібними осередками пошкодження. Навколо судин подекуди візуалізувалися осередкові крововиливи. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

Таким чином, при експериментальному ХЗЗСС у щурів-матерів, спричиненому *Proteus mirabilis*, у нащадків відбувається затримка вікового нефрогенезу, що підтверджується наявністю більш широкої нефрогенної зони у 7-добових щурів, достовірним зменшенням ширини кіркового шару та збільшення щільності розташування гломерул в ньому. У гломерулярному апараті нирок 7-добових щурів спостерігаються гемодінамічні розлади у судинних клубочках, зниження кількості та розташування капілярних петель, розширення просвіту капсул Боумена з наявністю безсудинних гломерул, нерівномірне розташування гломерул у кірковому шарі. У канальцевому апараті нирок 7-добових щурів превалюють ознаки затримки розвитку, осередкові дистрофічні та некробіотичні зміни нефротелію з нерівномірним потовщенням базальної мембрани. У стромальному компоненті нирок 7-

добових щурів спостерігаються нерівномірно виражені фіброзні зміни з осередковою гіперплазією клітин фібробластичного ряда та інфільтрацією імунними клітинами, дистрофічними та десквамативними змінами ендотелію, нерівномірним потовщенням судинної базальної мембрани з осередковими дисциркуляторними проявами.

У 1- та 2-місячних нащадків, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*, зберігаються ознаки гальмування нефрогенезу, що підтвержується достовірним зниженням ширини кіркового шару та достовірним збільшенням щільності розташування гломерул у порівнянні з показниками у відповідні терміни у тварин групи контролю. У клубочковому апараті зміни спостерігалися у нечисленних гломерулах у вигляді гемодинамічних розладів та збільшення просвітів капсули Боумена. У канальцевому апараті зустрічалися осередкові дистрофічні та некробіотичні зміни нефротелію з нервномірним потовщенням базальної мембрани. У стромальному компоненті спостерігалося нерівномірне фіброзування міжканальцевого інтерстицію, осередкове пошкодження ендотеліальних кліти з нерівномірним потовщенням судинної базальної мембрани та помірно вираженими дисциркуляторними розладами. Вираженість цих змін зменшувалася зі збільшенням віку тварин.

Висновки до розділу 4:

1. Розроблено та описано оригінальну модель хронічного запального процесу сечостатевої системи в експерименті на самках щурів з введенням уроізолятів *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* трансуретрально та вагінально за допомогою катетеру. Через 10 діб внутрішньочеревно було введено референтні штами для посилення антигенного навантаження, зниження активації локальної імунної відповіді. Для розробки методики використовувалися уроізоляти, які найчастіше викликали хронічний перебіг інфекцій сечостатевої системи у вагітних жінок в різні терміни, а саме *Proteus*

mirabilis та *Streptococcus pyogenes*. Дану оригінальну методику відтворення хронічного запального процесу сечостатевої системи доцільно застосовувати при вивченні розвитку патологічних процесів у нащадків, що народились від матерів із ХЗЗСС.

2. В експерименті виявлено особливості змін параметрів нирок потомства залежно від виду збудника захворювання та віку нащадків, що піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, в пренатальному періоді та встановлено, що розміри нирок у дослідних підгрупах були зменшені порівняно з групою контролю, але достовірні ($p<0,001$) зміни параметрів нирок визначалися у 2-місячних щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*.

3. Ехогенність паренхіми була підвищена тільки у щурят, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes* у всіх вікових групах, що свідчить про патологічні зміни у паренхімі, розвиток рубцювання, фіброзу та хронічне запалення.

4. Встановлено, що у 7-добових щурів за умов пренатального впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, було виявлено тяжке гальмування нефрогенезу, тоді як за умов впливу *Proteus mirabilis* виявлено затримку вікового нефрогенезу. У 1- та 2-місячного потомства за умов впливу *Streptococcus pyogenes* – фіброзні зміни у стромальному компоненті набували поширеного характеру, а у 1- та 2-місячних щурів за умов впливу *Proteus mirabilis* – у стромальному компоненті виявлено помірно виражені дисциркуляторні розлади.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [140, 233, 236, 238].

РОЗДІЛ 5
ДИНАМІКА ЗМІН ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАНУ, ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ Й АКТИВНІСТЬ ОСНОВНИХ НИРКОВОСПЕЦИФІЧНИХ ФЕРМЕНТІВ У ПОТОМСТВА ЩУРІВ-МАТЕРІВ, ВАГІТНІСТЬ ЯКИХ ПЕРЕБІГАЛА НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

5.1 Показники клінічного аналізу крові у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*

До показників клінічного аналізу крові, які відображають характер перебігу запального процесу, відносяться вміст лейкоцитів у крові, лейкограма, індекс ядерного зсуву та швидкість зсідання еритроцитів. У сучасному вигляді клінічний аналіз крові при грамотній його інтерпретації фактично є найпростішим методом оцінки імунного статусу та характеру перебігу запального процесу, зокрема при розвитку патології у нирках [55].

Враховуючи малочисельні повідомлення в науковій літературі на прогностичну значущість лейкоцитарної реакції при визначенні ризику розвитку патології нирок у нащадків, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, необхідно з'ясувати, яку інформаційну чи прогностичну роль цьому відіграють показники лейкоцитарної формули. У доступній фаховій літературі не було виявлено повноцінних досліджень на цю тему.

Результати цього дослідження допоможуть поглибити розуміння причини виникнення нефропатології у плода та забезпечити основу для діагностики ушкодження нирок нащадків під час вагітності матері на підставі визначення особливостей змін показників клінічного аналізу крові.

В результаті проведеного дослідження було встановлено розвиток запального процесу з характерним зниженням вмісту еозинофілів, зниженням відсоткового вмісту лімфоцитів і підвищенням числа нейтрофілів, але відзначалися певні особливості (табл.5.1). Так, вміст еозинофілів було знижено у всіх дослідних групах, окрім 7-добових щурів Іа підгрупи, де абсолютна кількість еозинофілів була підвищена у 4 рази. Лейкоцитоз здебільшого обумовлений підвищенням кількості нейтрофілів на тлі зниження відсоткового вмісту лімфоцитів. Спостерігався зсув лейкоцитарної формули ліворуч. До наявних зрушень приєднується підвищення відсоткового вмісту моноцитів у 7-добових та 1-місячних щурів обох дослідних підгруп, у 2-місячних щурів вміст моноцитів знижується, особливо в Іб підгрупі. Лейкоцитоз досягає максимальної виразності, особливо у щурів 1-місячних та 2-місячних Іа підгрупи, у тому числі за рахунок зниження рівня лімфоцитів, зсув паличкоядерних нейтрофілів вліво зберігається та посилюється у 2-місячних щурів обох дослідних підгруп і зростає швидкість зсідання еритроцитів у всіх вікових категоріях щурів Іб підгрупі та 1-місячних щурів Іа підгрупи.

Під час диференціювання лейкоцитів було встановлено, що кількість лімфоцитів в крові всіх лабораторних тварин дослідних груп було знижено порівняно з контрольними значеннями: кількість лімфоцитів у 7-добових та 1-місячних тварин Іа підгрупи та 1-місячних щурів Іб підгрупи було знижено у 1,5 рази, у 2-місячних тварин Іа підгрупи – у 1,3 рази, у 7-добових та 2-місячних щурів Іб підгрупи – у 1,2 рази. Кількість базофілів у всіх групах тварин була в межах контрольних значень. Кількість нейтрофілів у 7-добових щурів Іа та Іб підгруп збільшувалась у 2,3 рази та 1,4 рази відповідно порівняно з контролем. У 1-місячних щурів Іа підгрупи кількість нейтрофілів була підвищена у 1,3 рази. Відмінністю було те, що рівень сегментоядерних нейтрофілів залишався нижче контрольних значень у 7-добових та 2-місячних щурів Іа підгрупи та у 2-місячних щурів Іб підгрупи за рахунок підвищеного вмісту паличкоядерних нейтрофілів.

Таблиця 5.1

Динаміка показників клінічного аналізу крові у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes* (M±m).

показник	I група (дослідна)						II група (контрольна)		
	Іа підгрупа (*S. pyogenes*)			Іб підгрупа (*P. mirabilis*)					
	7-доб.	1-міс.	2-міс.	7-доб.	1-міс.	2-міс.	7-доб.	1-міс.	2-міс.
Лейкоцити (WBC,10^9/л)	4,2 ±0,6	4,3 ±0,1	4,6 ±0,4	11,7 ±0,8	13,8 ±0,4	14,1 ±0,2	9,1 ±0,4	11,8 ±0,6	12,3 ±0,2
Лімфоцити (LY,%)	71±2	73±4	78±3	49±2*	48,0 ±3*	58±4	60±5	49±2*	63±3
Лімфоцити (LYM, 10^9/л)	2,47 ±0,1	2,75 ±0,8	2,83 ±0,6	2,02 ±0,2*	1,82 ±0,4	2,34 ±0,2*	2,1 ±0,2*	0,86 ±0,1*	1,42 ±0,1*
Нейтрофіли (NEV, %)	25±2	41±4	43±4	26±2	45±4	46±3*	33±2	42±4	46±3
Нейтрофіли (NEV, 10^9/л)	0,92 ±0,01	1,35 ±0,2	1,52 ±0,4	2,11 ±0,8*	1,72 ±0,6*	1,14 ±0,4	1,29 ±0,6	0,74 ±0,02*	0,72 ±0,04*
Моноцити (MO, %)	3,4 ±0,2	5,6 ±0,8	8,3 ±0,4	4,1 ±0,2	5,8 ±0,3	5,1 ±0,6	6,2 ±0,4	7,6 ±0,8	3,1 ±0,5
Моноцити (MO, 10^9/л)	0,12 ±0,06	0,17 ±0,01	0,29 ±0,04	0,47 ±0,06*	0,22 ±0,04	0,21 ±0,03	0,26 ±0,02*	0,13 ±0,06	0,07 ±0,002
Базофіли (BAS, %)	0	0,6 ±0,04	0,8 ±0,02	0	0,5 ±0,02	0,7 ±0,01	0	0,3 ±0,01	0,4 ±0,02

Продовж.табл.5.1

Базофіли (BAS, 10^9/л)	0,13 ±0,02	0,1 ±0,01	0	0	0,1 ±0,01	0	0,1 ±0,01	0,1 ±0,01	0
Еозинофіли (ЕО, %)	0,5 ±0,02	0,4 ±0,06	1,0 ±0,02	2,0 ±0,04*	0	1,0 ±0,02	1,0 ±0,06	0,3 ±0,04	1,0 ±0,02
Еозинофіли (ЕО, 10^9/л)	0,03 ±0,001	0,03± 0,004	0,04 ±0,002	0,12 ±0,03*	0	0,04 ±0,006	0,01 ±0,003	0,01 ±0,006	0,02 ±0,004
Паличко-ядерні нейтрофіли, %	1,1 ±0,2	1,2 ±0,6	1,4 ±0,8	2,4 ±0,4	3,1 ±0,8	4,3 ±0,2	1,1 ±0,4	2,6 ±0,2	3,4 ±0,6
Сегменто ядерні, %	24,1 ±1,8	39,3 ±2,2	42,4 ±2,6	15,2 ±1,4*	44,3 ±2,5*	35,4 ±2,1	32,1 ±1,9*	41,2 ±2,8	32,4 ±2,1*
Швидкість зсідання еритроцитів (ШОЕ, мм/год)	1,1 ±0,6	1,1 ±0,8	1,2 ±0,4	1,1 ±0,2	2,2 ±0,9*	1,1 ±0,2	2,2 ±0,8*	2,8 ±0,6*	2,9 ±0,4*

*Примітка: *$p<0,05$ – порівняно з контрольною групою.*

Механізми, що лежать в основі розвитку патології нирок у нащадків, ще є не достатньо вивченими [143, 199]. Імунні клітини відіграють важливу роль у захисті проти уропатогенних бактерій за допомогою різних механізмів, однак, серед багатьох факторів вродженого імунітету саме нейтрофіли є тими імунними клітинами, які найбільш реагують на зміни у внутрішньоутробного середовищі та при народженні [184, 203]. Тому визначення кілінгової активності нейтрофілів потомства, що піддавалося в пренатальному періоді

впливу експериментального материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології, є актуальним.

В результаті проведеного статистичного аналізу даних НСТ-тесту встановлено, що показники спонтанного НСТ-тесту у всіх щурів дослідних груп були знижені (рис.5.1).

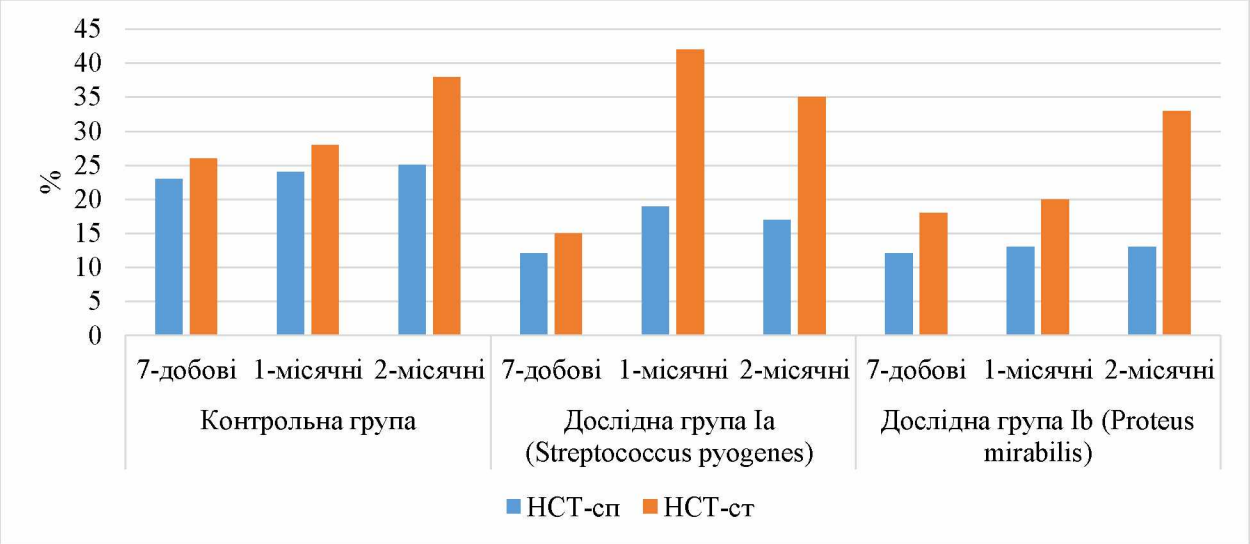

Рис. 5.1. Показники НСТ-тесту периферичної крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу хронічного материнського запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

Так, у щурів, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненому *Streptococcus pyogenes*, показники спонтанного НСТ-тесту знижувались у 1,9 рази у 7-добових щурів, у 1,2 рази – у 1-місячних та 2-місячних щурів, а у щурів, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненому *Proteus mirabilis*, показники спонтанного НСТ-тесту знижувались 7-добових та 2-місячних щурів – у 1,9 рази, у 1-місячних – у 1,8 рази порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Слід зазначити, що контрольні значення спонтанного НСТ-тесту були нижче за аналогічні при стимульованому. Показники стимульованого НСТ-тесту у всіх щурів, що піддавалися в пренатальному

періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненому *Proteus mirabilis*, були зниженими: у 7-добових щурів – у 2 рази, у 1-місячних – у 1,3 рази, у 2-місячних щурів – у 1,2 рази порівняно з контролем. У щурів, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненому *Streptococcus pyogenes*, показники стимульованого НСТ-тесту знижувались у 7-добових щурів – у 1,7 рази та у 2-місячних щурів – у 1,1 рази порівняно з показниками контрольної групи, а у 1-місячних щурів – зростали у 1,5 рази, що свідчить про функціональну готовність нейтрофілів в крові 1-місячних щурів до протистояння мікробному впливу *Streptococcus pyogenes*.

5.2 Динаміка змін показників еритропоезу у потомства за пренатального впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*

В результаті проведеного дослідження було встановлено зниження показників еритропоезу в дослідній групі 7-добових нащадків в обох підгрупах. Показники щурів, які піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *S. pyogenes* (Іа підгрупа), знижувались НСТ, MCV й МСНС – у 1,1 рази; sFe та ЗЗЗС – у 1,2 рази; НВ, ЕРО й Ret – у 1,4 рази та RDW – у 1,9 рази. Показники щурів, які піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* (Іб підгрупа), знижувались порівняно із еталонними значеннями: MCV й МСНС – у 1,2 рази; sFe та ЗЗЗС – у 1,3 рази; Ret – у 1,6 рази; НСТ й ЕРО – у 1,7 рази; НВ – у 2,2 рази та RDW – у 2,8 рази (табл.5.2).

Слід зазначити, що показники еритропоезу щурів Іб підгрупи знижувались більш значно порівняно з аналогічними Іа підгрупи. Показник МСН був знижений в обох дослідних підгрупах однаково – у 1,5 рази.

Таблиця 5.2

Показники еритропоезу 7-добових щурів, що піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes*, в пренатальному періоді розвитку (M±m)

№	Показники	I група (дослідна)		II група (контрольна)
		Іа підгрупа (*S. pyogenes*)	IIб підгрупа (*P. mirabilis*)	
1	HB, g/L	79,0±1,3*	52,0±1,3*#	113,2±0,48
2	RDW, 10^{12}/L	2,4±0,21*	1,6±0,88*#	4,6±0,24
3	HCT, %	23,7±0,54	15,1±0,26*#	26,1±0,23
4	EPO, пкг/мл	16,8±0,34*	14,1±0,28*#	23,7±0,21
5	MCV, fL	98,9±1,88	93,6±0,37*	112±1,31
6	MCH, pg	32,9±0,24*	32,2±0,28*	49,6±0,16
7	sFe, мкМ/л	26,3±0,35*	24,1±0,27*	30,2±0,29
8	ЗЗЗС, мкМ/л	84,9±0,54*	78,3±0,22*#	101,1±1,58
9	MCHC, g/L	333,0±1,69	324,3±2,19*	373,4±1,06
10	RDW- SD, %	106,6±1,63*	101,9±0,29*	84,2±1,51
11	RDW-CV, fL	25,8±0,88	24,1±0,23	22,1±1,36
12	Ret, %	3,1±0,83	2,62±0,52*	4,2±0,11

*Примітка: * - відмінність дослідної групи від контрольної ($p \leq 0,001$).*

 # - відмінність дослідних підгруп: Іб від Іа ($p \leq 0,05$).

Одночасно з цим спостерігається збільшення значень показників ширини розподілу еритроцитів в абсолютних одиницях та за об'ємом, причому зміни RDW-SD й RDW-CV в Іа підгрупі були виражені більше, ніж в Іб підгрупі 7-добових щурів (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Показники еритропоезу 1-місячних щурів, що піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes*, в пренатальному періоді розвитку (M±m)

№	Показники	I група (дослідна)		II група (контрольна)
		Іа підгрупа (*S. pyogenes*)	IIб підгрупа (*P. mirabilis*)	
1	HB, g/L	93,6±1,1*	65,0±1,31*#	122,5±1,2
2	RDW, 10^{12}/L	5,0±0,93	3,5±0,53*#	6,1±0,83
3	HCT, %	26,4±0,16	18,2±0,26*#	31,7±1,28
4	EPO, пкг/мл	14,2±0,23*	12,6±0,21*#	24,6±0,59
5	MCV, fL	52,7±0,25	53,5±0,28	50,5±0,55
6	MCH, pg	18,7±0,23	19,1±0,27	16,1±0,29
7	sFe, мкМ/л	28,9±0,24*	26,1±0,24*	36,8±0,38
8	ЗЗЗС, мкМ/л	89,1±0,25*	84,4±0,29*	113,5±0,93
9	MCHC, g/L	356,0±1,31	356,9±1,73	318,4±1,41
10	RDW- SD, %	31,4±0,32	31,9±0,17	26,2±0,35
11	RDW-CV, fL	15,3±1,04*	14,6±0,20*	23,1±0,25
12	Ret, %	7,4±0,52	6,4±0,52*#	8,6±0,52

*Примітка: * - відмінність дослідної групи від контрольної (p≤0,001).*

 # - відмінність дослідних підгруп: Iб від Іа (p≤0,05).

Аналізуючи показники еритропоезу 1-місячних нащадків, які піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *S. pyogenes* та *P. mirabilis,* було встановлено, що у щурят Іа підгрупи показники RDW, HCT, MCH й Ret знижувались у 1,2 рази; HB, sFe та ЗЗЗС – у 1,3 рази; RDW-CV – у 1,5 рази та EPO – у 1,7 рази. MCV відповідав значенням контрольної групи, а показники MCHC та RDW-SD мали тенденцію до збільшення. У щурят Iб підгрупи рівень HB знижується у 1,9 рази; EPO – у 2 рази; показники RDW та HCT – у 1,7 рази; RDW-CV – у 1,6 разів; sFe – у 1,4

рази; Ret та ЗЗЗС – у 1,3 рази та МСН – у 1,2 рази. Показники МСНС та RDW-SD мали тенденцію до збільшення, як і в Іа підгрупі.

В результаті оцінки показників еритропоезу 2-місячних нащадків, які піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *S. pyogenes* та *P. mirabilis,* було встановлено, що у щурят дослідної групи обох підгруп показник НВ знижувався у 1,2 рази; RDW, НСТ та ЗЗЗС – у 1,3 рази; а показник sFe знижувався – у 1,3 рази у щурят Іа підгрупи та 1,4 рази – Іб підгрупи; Ret – у 1,1 та 1,2 рази відповідно; ЕРО – у 2 рази (Іа підгрупа) та 2,4 рази (Іб підгрупа). Показники МСНС в обох дослідних підгрупах відповідали аналогічним контрольної групи. Слід звернути увагу на той факт, що в обох дослідних підгрупах показники МСН та MCV мали тенденцію до збільшення, а значення RDW-CV та RDW-SD підвищувались у 1,4 та 1,8 рази відповідно для Іа підгрупи та у 1,4 й 1,2 рази – для Іб підгрупи порівняно із значеннями контрольної групи і залишилися на рівні аналогічної дослідної групи 1-місячних нащадків (табл.5.4).

Порівняльний аналіз показників еритропоезу показав достовірні відмінності між дослідними підгрупами, так і дослідних підгруп від контролю. Найбільш значущі зміни відбувалися за рівнем еритропоетину (рис.5.2), кількістю еритроцитів та вмісту гемоглобіну крові у 7-добових тварин дослідної групи, особливо Іб підгрупи, де показники були достовірно знижені порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,001$) та аналогічними показниками у 1-місячних та 2 місячних щурів ($p \leq 0,05$).

Зниження вмісту гемоглобіну крові щодо кількості еритроцитів свідчить, що анемія має компенсаторний характер, виявлена тенденція збільшення значень середнього об'єму еритроцитів (MCV) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН) характерне для активації компенсаторних механізмів у 2-місячних нащадків.

Таблиця 5.4

Показники еритропоезу 2-місячних щурів, що піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes,* в пренатальному періоді розвитку (M±m)

№	Показники	I група (дослідна)		II група (контрольна)
		Ia підгрупа (*S. pyogenes)*	IIб підгрупа (*P. mirabilis)*	
1	HB, g/L	108,0±1,07*	103,0±1,31*	126,5±1,2
2	RDW, 10^{12}/L	6,6±0,52*	6,5±0,53*	8,5±0,53
3	HCT, %	33,4±0,29*	32,8±0,21*	43,4±0,25
4	EPO, пкг/мл	13,7±0,18*	11,2±0,24*#	26,9±0,17
5	MCV, fL	53,2±0,25	53,2±0,22	50,1±0,17
6	MCH, pg	17,2±0,19	13,8±0,18	16,1±0,76
7	sFe, мкМ/л	32,4±0,21*	30,1±0,29*	40,5±0,21
8	ЗЗЗС, мкМ/л	96,3±0,29*	92,9±1,13*	123,8±0,18
9	MCHC, g/L	323,9±1,81	314,0±1,6	326,3±1,67
10	RDW- SD, %	49,3±0,29*	23,3±0,2#	27,5±0,27
11	RDW-CV, fL	34,6±0,23*	18,4±0,22*#	25,5±0,3
12	Ret, %	9,5±0,53	8,6±0,52	10,4±0,52

*Примітка: * - відмінність дослідної групи від контрольної (p≤0,001).*

 # - відмінність дослідних підгруп: Iб від Ia (p≤0,05).

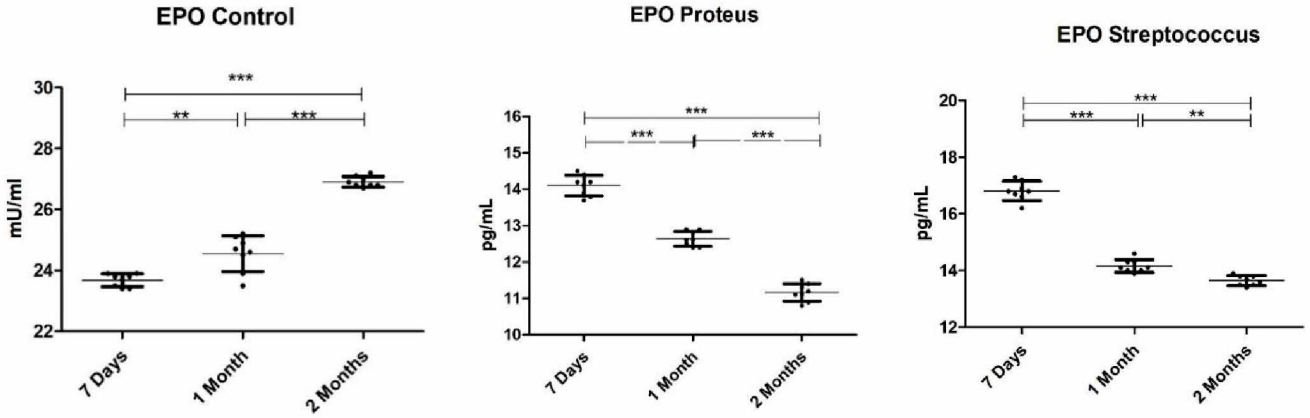

Рис. 5.2. Порівняльний аналіз рівнів еритропоетину в крові щурів за умов впливу *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis.*

Показники середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та середнього об'єму еритроцитів у 1-місячних щурят обох дослідних підгруп практично не мали виражених достовірних відмінностей від контролю, проте були підвищені у 2-місячних нащадків. Що стосується ширини розподілу еритроцитів за об'ємом, то у всіх щурів, які піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* практично не відрізнялися і були підвищені у 1,2 рази порівняно з контрольною групою, тоді як у 2-місячних щурів, які піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *S. pyogenes*, даний показник був збільшений у 1,8 рази.

Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (МСНС) була знижена практично однаково у 7-добових та підвищена у 1-місячних щурів дослідних підгруп, а у 2-місячних щурів відповідала аналогічним показникам групи контролю. Повільніше відбувалось зниження ретикулоцитів у 1-місячних та 2-місячних щурів порівняно з аналогічним показником 7-добових нащадків Іб підгрупи.

Показники гематокриту були знижені у всіх тварин дослідних підгруп порівняно з контролем ($p<0,001$), особливо у 7-добових та 1-місячних щурят, що піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* в пренатальному періоді, де показник гематокриту знижувався у 1,7 рази.

Як свідчать дані, у потомства інфікованих щурів зміни коефіцієнта варіації розмірів еритроцитів (RDW-CV) й ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW-SD) були виражені значно у 2-місячних нащадків, що піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *S. pyogenes*. Крім зниження кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну крові щодо контролю у дослідних підгрупах, показники ширини розподілу еритроцитів за об'ємом та середнього об'єму еритроцитів зростали у 2-місячних щурів Іа та Іб підгруп порівнянні з контролем, а показники середнього об'єму еритроцитів у 1-місячних щурів обох підгруп знижувались у 1,5 рази - у щурів Іа підгрупи та 1,6 рази - у щурів Іб підгрупи.

Виходячи з вище сказаного, з урахуванням патогену та віку нащадків, які піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *S. pyogenes* та *P. mirabilis*, можна констатувати, що виявлені порушення еритропоезу з розвитком залізодефіцитної анемії, що можна пояснити впливом факторів патогенності збудників ХЗЗСС. Патофізіологічна роль ферментів агресії, токсинів, щільних біоплівок патогенів призводить до індукції ниркової анемії. Багато порушень, викликаних факторами патогенності збудників при нирковій анемії пов'язані з пригніченням ниркового синтезу еритропоетину [153, 164]. Хоча ниркова анемія переважно спричинена порушенням продукції еритропоетину, дефіцит заліза може погіршити еритропоез при ХЗЗСС. Крім того, фактори патогенності збудників ХЗЗСС сприяють лізису еритроцитів з подальшим критичним зниженням їх кількості [66]. Таким чином, зниження продукції еритропоетину, дефіцит заліза та загострення ХЗЗСС під час вагітності є основними причинами порушення еритропоезу та розвитку анемії у нащадків.

5.3. Особливості стану імунітету, цитокінового балансу та активність основних нирковоспецифічних ферментів у потомства за пренатального впливу уроізолятів *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*

Імунобіологічний статус потомства залежить від материнського організму. Патофізіологічне значення зміни показників адаптивного імунітету у механізмах розвитку патології нирок потомства, що піддавалося внутрішньоутробно впливу ХЗЗСС матерів бактеріальної етіології, потребує ретельного вивчення. Тому важливим було визначення зміни показників адаптивного імунітету потомства від щурів-матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*.

5.3.1 Характеристика показників імунітету потомства від щурів-матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*.

Вивчення популяційного складу лімфоцитів у периферичній крові 7-добових, 1- та 2-місячних щурів від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, виявило зниження відносних величин кількості загальної популяції Т-лімфоцитів ($CD3^+$), Т-хелперів ($CD4^+$), Т-цитотоксичних лімфоцитів ($CD8^+$), В-лімфоцитів ($CD22^+$), лімфоцитів з маркерами ранньої активації ($CD25^+$) та підвищення кількості лімфоцитів з маркерами адгезії ($CD11b^+$) (рис.5.3) й лімфоцитів з маркерами готовності до апоптозу ($CD95^+$).

Зменшення кількості $CD4^+$ та $CD8^+$ клітин у щурів від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis*, рівнозначне, тому імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) не змінився, а у щурів від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *Streptococcus pyogenes*, CD4/CD8 був підвищеним (порівняно з групою контролю) за рахунок достовірного зниження $CD8^+$. За маркером $CD16^+$ (натуральні кілери) показники різнилися: у 7-добових щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, $CD16^+$ був підвищений у 1,4 рази, а у 1- та 2-місячних щурів – знижений у 1,2 та у 1,6 рази відповідно. У 7-добових щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis*, $CD16^+$ відповідав контрольним значенням, а у 1- та 2-місячних щурів – був знижений у 1,2 та у 1,3 рази відповідно.

Оскільки одним із імунорегуляторних механізмів є апоптоз, то було оцінено експресіу $CD95^+$ на лімфоцитах крові, як готовність мембранного маркера до апоптозу. Вивчення процесів апоптозу є однією з провідних складових вивчення імунопатологічних процесів сьогодення. У результаті

дослідження виявлено достовірне ($p<0,05$) підвищення у всіх групах дослідження кількостей лімфоцитів крові, що експресують $CD95^+$. Так у 7-добових, 1- та 2-місячних щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, рівень CD95+-лімфоцитів був у 1,6, 1,7 та 1,8 рази вище контрольних значень (рис.5.4).

За впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis*, у 7-добових, 1- та 2-місячних щурів значення $CD95^+$ було – у 1,3, 1,5 та 1,6 рази вище за аналогічні контрольні значення, що свідчить про те, що експресія клітинами $CD95^+$ виявляє готовність клітин до рецепції апоптогенного сигналу. Дослідження показали, що у всіх дослідних групах маркер $CD95^+$ підвищується незалежно від віку та патогену, але найбільше – за дії уропатогену *Streptococcus pyogenes*.

Дослідження концентрації імуноглобулінів у сироватці крові показало, що у 7-добових щурів двох дослідних підгруп рівень всіх імуноглобулінів був підвищений: концентрація IgA була підвищеною у 1,9 (Іа підгрупа) та у 2 рази (Іб підгрупа), концентрація IgM – у 3,1 (Іа підгрупа) та 1,4 (Іб підгрупа) рази, концентрація IgG – у 1,9 (Іа підгрупа) та 1,7 (Іб підгрупа) рази порівняно з контрольними значеннями. У 1-місячних щурів внаслідок компенсаторних реакцій концентрація IgA знижувалась порівняно аналогічними показниками 7-добових щурів і достовірно не відрізнялась від контрольних, хоча й перевищувала їх. Концентрація IgM у Іа підгрупі була достовірно менше за аналогічну 7-добових щурів, але більшою за контрольну, а у підгрупі Іб – достовірно не відрізнялась від контрольних та групи 7-добових щурів.

Вміст IgG у 1-місячних щурів залишається стабільним у двох дослідних підгруп щурів, які народилися від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗЗСС, спричиненого, як уроізолятами *Proteus mirabilis*, так й *Streptococcus pyogenes*, а у 2-місячних щурів концентрація імуноглобулінів класів M та G збільшується, а концентрація IgA відповідає контрольним показникам (рис.5.5).

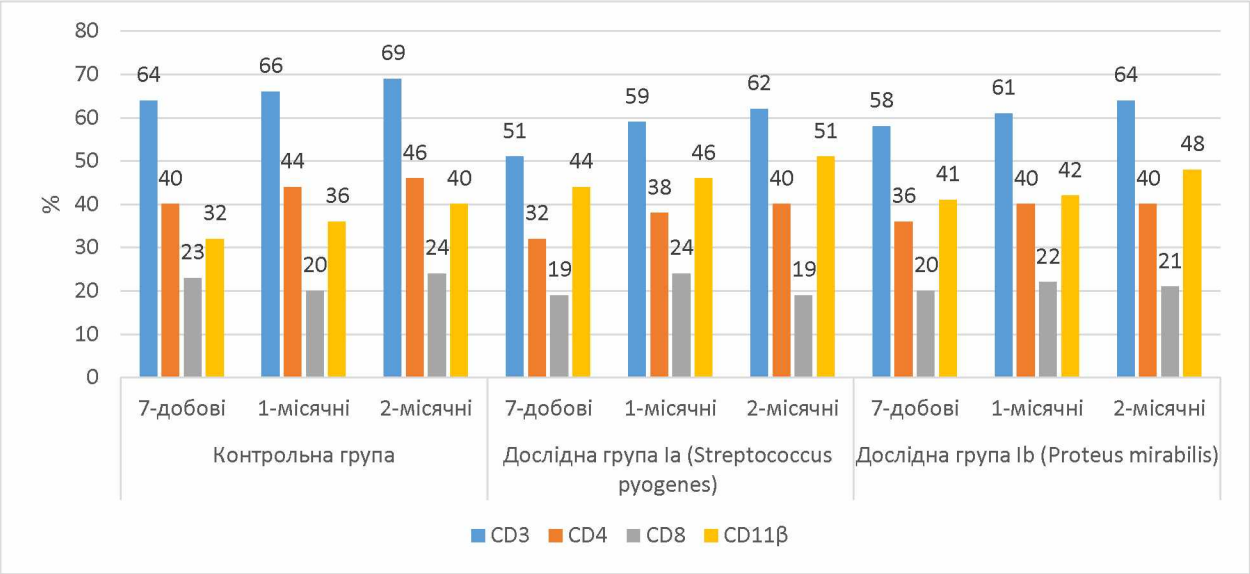

Рис. 5.3. Експресія $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD11b^+$ (%) на лімфоцитах периферичної крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

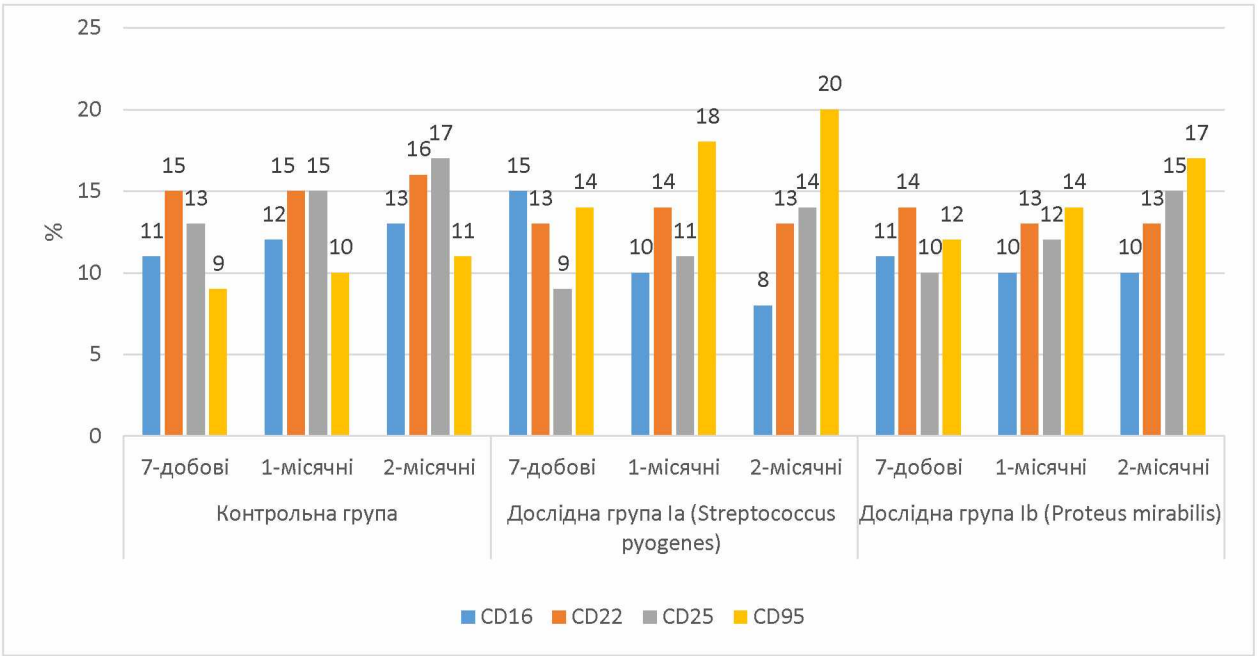

Рис. 5.4. Експресія $CD16^+$, $CD22^+$, $CD25^+$, $CD95^+$ (%) на лімфоцитах периферичної крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

Слід зазначити, що збільшення концентрації IgM та IgG відбувається на тлі зменшення кількості ефекторів антитілоутворення – В-лімфоцитів ($CD22^+$).

Одним із важливих механізмів вродженої форми імунітету, що безпосередньо реагує на фактори патогенності збудників запального захворювання нирок є система комплементу. При ХЗЗСС спостерігається недостатній вміст основних компонентів комплементу, що розглядаються як критерій хронізації запального процесу, однак не вивченим є рівень загального комплементу у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології.

Найбільш інформативним скринінговим тестом для виявлення рівню комплементу є гемолітичний тест – визначення загальної гемолітичної активності комплементу - СН50 (ум.од/мл). За допомогою цього тесту вимірюється здатність плазми крові лізувати певну кількість еритроцитів для наявності комплементу. Це стандартний метод оцінки активності класичного шляху активації комплементу.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis*, рівень СН50 був знижений у 1,5 рази у 7-добових та 1-місячних щурів порівняно з контролем та мав тенденцію до збільшення у 2-місячних щурят порівняно з аналогічними показниками 7-добових та 1-місячних щурят. У потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, рівень СН50 був знижений у 7-добових щурів – у 1,3 рази, у 1-місячних щурів – у 2,2 рази порівняно з контролем, а у 2-місячних щурят відповідав контрольним значенням. При визначенні ЦІК, які являють собою фізіологічний механізм захисту організму, що приводить до швидкого видалення патогенів або їх факторів з організму, було встановлено, що у дослідних підгрупах даний показник є достовірно ($p<0,05$) підвищений порівняно з контрольними значеннями (рис.5.6).

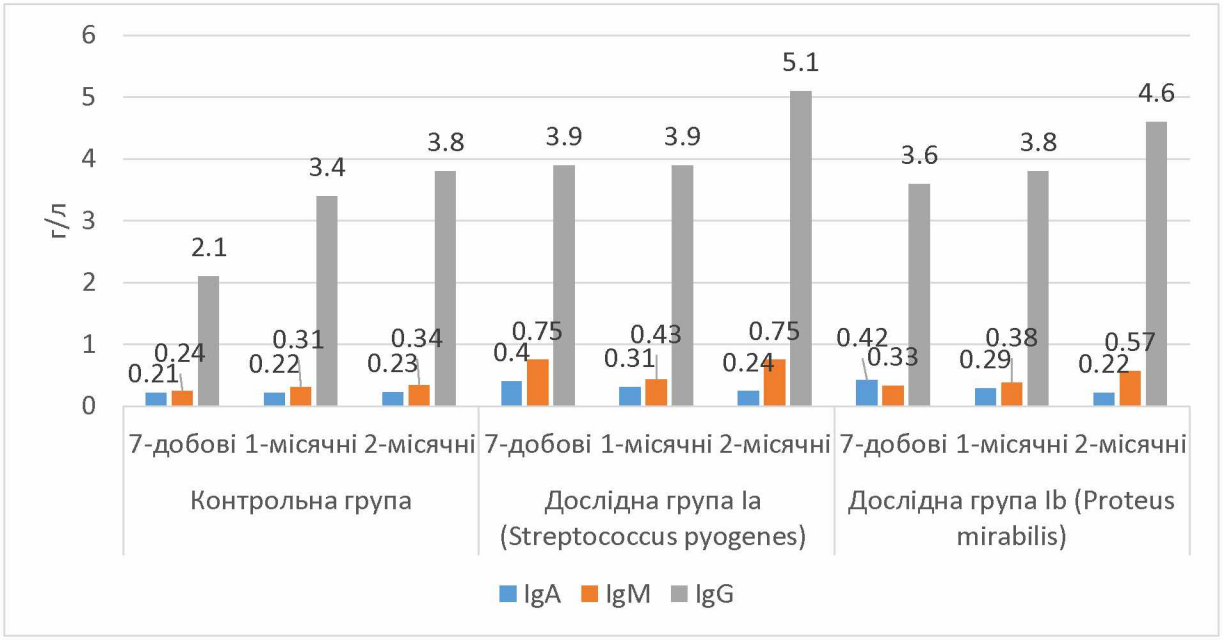

Рис. 5.5. Вміст імуноглобулінів (г/л) у крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

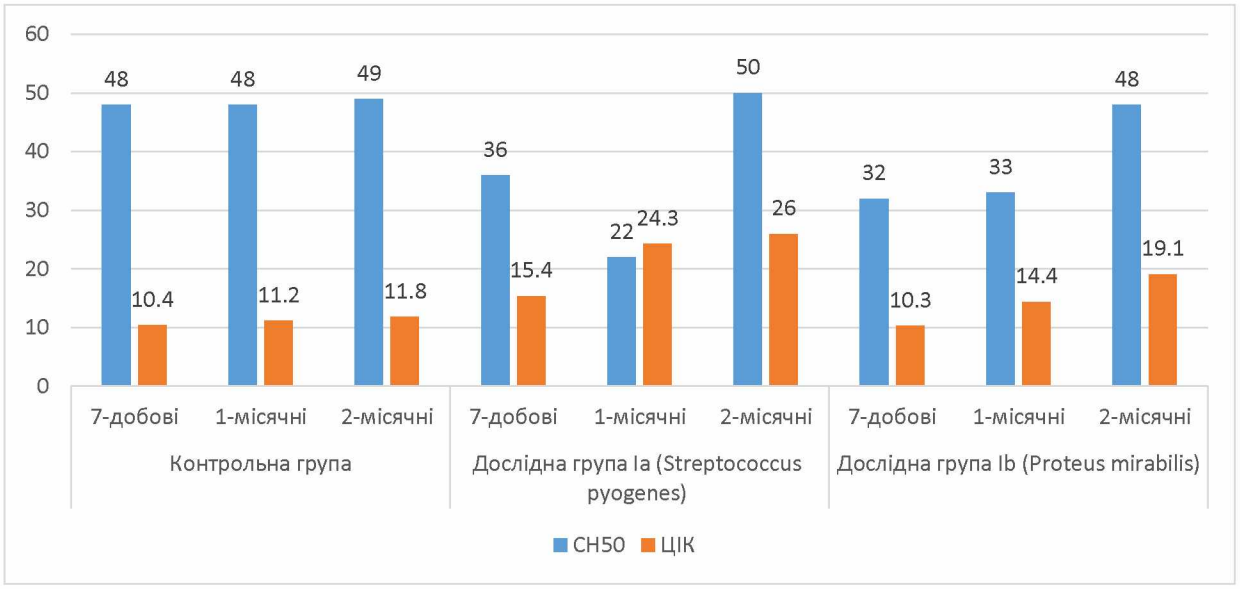

Рис. 5.6. Рівень CH50 та ЦІК у периферичній крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

Таким чином, за впливу материнського ХЗЗСС відбуваються зміни рівнів СН50 у потомства, що можна пояснити дією факторів патогенності збудників запального захворювання: наявністю мікрокапсули й продукцією ендотоксинів *Proteus mirabilis* та наявністю протеїнкінази й тейхоєвих кислот у *Streptococcus pyogenes*, які впливають на активність ключових компонентів комплементу.

5.3.2 Фагоцитарна активність нейтрофілів та формування NETs в крові щурів за умов пренатального впливу факторів патогенності *Proteus mirabilis* й *Streptococcus pyogenes*

Захворювання нирок є найпоширенішим запальними захворюваннями, що характеризуються порушеною нейтрофільною відповіддю на антигени бактерій, які знаходяться у біоплівці. Нейтрофіли є імунними клітинами, які беруть участь у запальному процесі нирок та формують NETs у відповідь на низку факторів патогеності бактерій. Однак активне формування NETs не є безпечним, оскільки супутнє вивільнення цитотоксичних молекул також може спричинити пошкодження тканин макроорганізму [47]. Патогенетична роль активації формування NETs залежного від виду патогену та вікової групи нащадків, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології, залишається незрозумілим. Тому було необхідним експериментально вивчити фагоцитарну активність та здатність нейтрофілів формувати NETs в крові щурят за умов пренатального впливу факторів патогенності *Proteus mirabilis* й *Streptococcus pyogenes*.

Встановлено, що абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) була збільшена у 2,6 рази у 7-добових щурів, що народилися від матерів з ХЗЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes* та у 1,3 рази – за впливу ХЗЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis* порівняно з контрольними значеннями. Проведені дослідження дозволили встановити, що нейтрофіли здатні активно фагоцитувати частки латексу (ФЛ), причому виявлено, що внутрішньоклітинні кілінгові системи нейтрофілів більшою мірою активуються у щурів, що народилися від матерів

з ХЗЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes* (рис.5.7). Це можна розглядати, як компенсаторну реакцію клітинної ланки імунітету на тлі зниження Т-лімфоцитів.

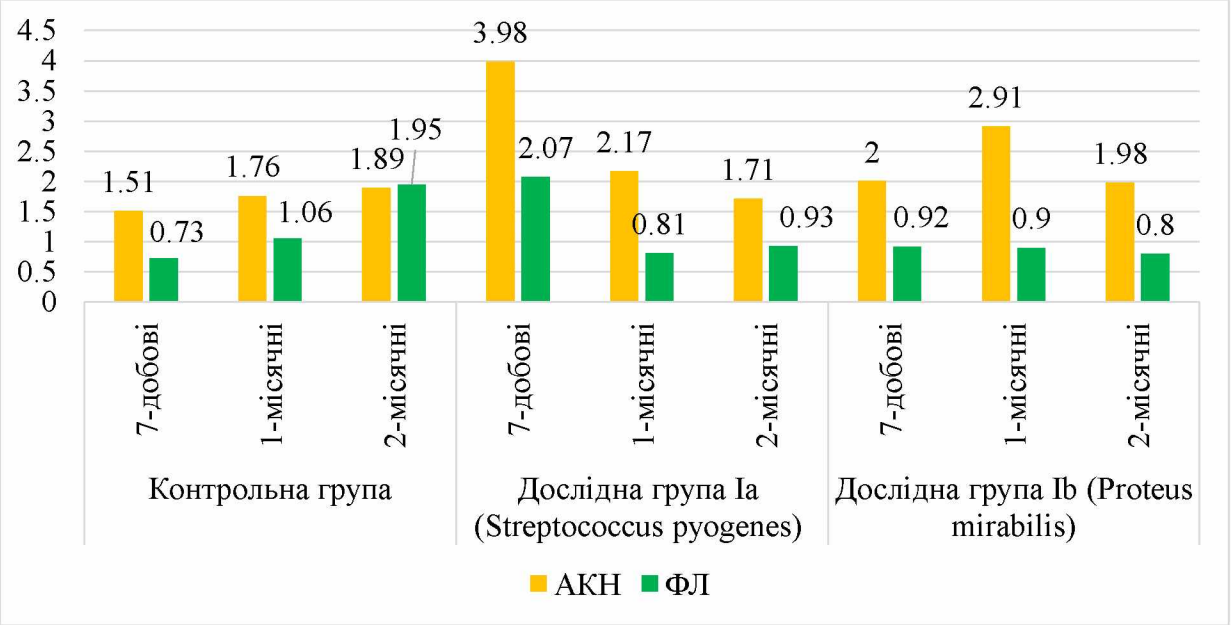

Рис. 5.7. Показники АКН та ФЛ (тис) у периферичній крові щурів за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

У 1-місячних щурів обох дослідних підгруп, хоча абсолютна кількість нейтрофілів зменшується порівняно з аналогічними показниками 7-добових щурів, кількість нейтрофілів залишається більше контрольних значень, а здатність до фагоцитозу зменшується. У 2-місячних щурів абсолютна кількість нейтрофілів та активність фагоцитозу менше за контрольні показники (рис.5.8).

Після загибелі нейтрофіли можуть виконувати атимікробну функцію за рахунок утворення NETs. При порівнянні фагоцитарної активності незмінених нейтрофілів та ефективність уловлювання бактерій в NETs встановлено, що NETs здатні затримати (НЧ - кількість (число) антигенів в NETs) у 2,5 рази більше уроізолятів *Proteus mirabilis* та у 3 рази більше уроізолятів *Streptococcus pyogenes* у групі 7-добових щурів порівняно з контрольними

значеннями. Аналогічна тенденція зберігається у групах 1- та 2-місячних щурів.

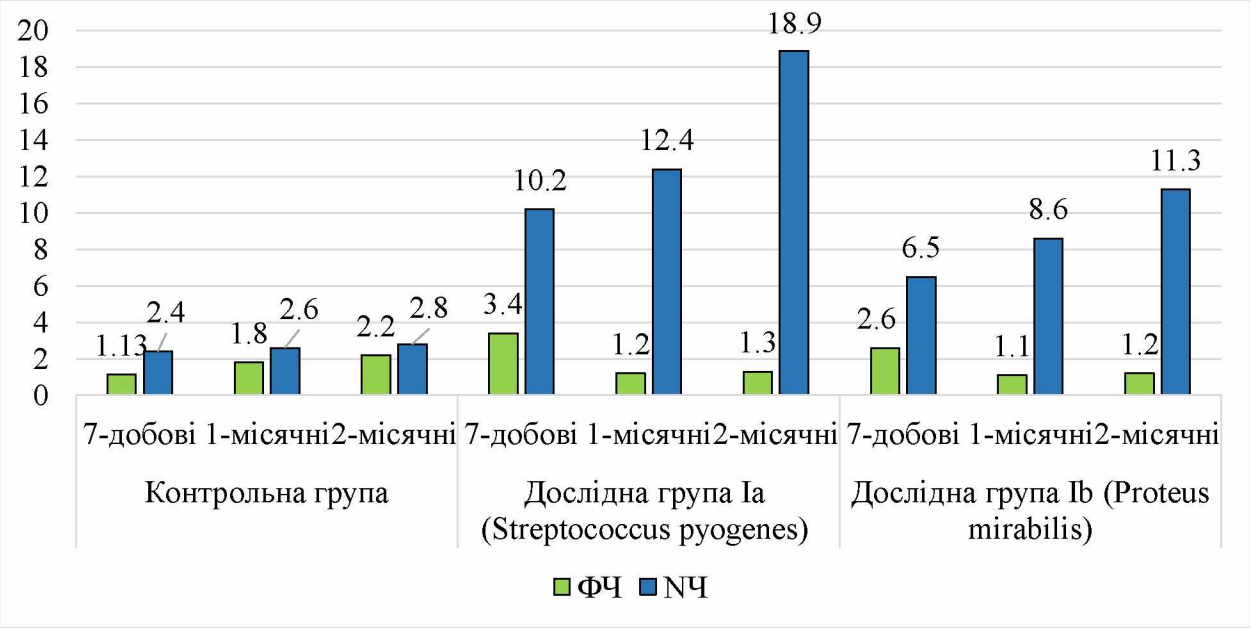

Рис. 5.8. Показники ФЧ та НЧ (ум.од) у периферичній крові щурів за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

Також було виявлено, що за дії монокультур – уроізолятів *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* вміст нейтрофілів із сегментованим ядром в крові 7-добових щурят знижується, а кількість NETs з антигенами збільшується. При цьому максимальні зміни цих показників спостерігаються за дії індуктора - уроізоляту *Streptococcus pyogenes*.

Таким чином, встановлено, що у 7-добових щурят від матерів з ХЗЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes* фагоцитарна активність нейтрофілів більша, ніж за впливу ХЗЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis*, а ефективність уловлювання *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* у NETs перевищує поглинання зазначених уроізолятів нейтрофілами при фагоцитозі, а у 1- та 2-місячних щурів обох дослідних підгруп активність фагоцитозу знижується, а ефективність уловлювання антигенів у NETs – значно збільшується порівняно з аналогічними показниками 7-добових щурів та контрольної групи. За допомогою конфокальної скануючої мікроскопії було візуалізовано наявність структур позаклітинних пасток нейтрофілів: ядерна ДНК флуоресцує за

червоним каналом, асоційована з NETs мієлопероксидаза флуоресцує за зеленим каналом. Найбільше NETs-подібних структур з антигенами спостерігалося у 2-місячних щурят, що народилися від матерів з ХЗЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes* (рис.5.9-а) порівняно з утворенням NETs за активації *Proteus mirabilis* (рис.5.9-б).

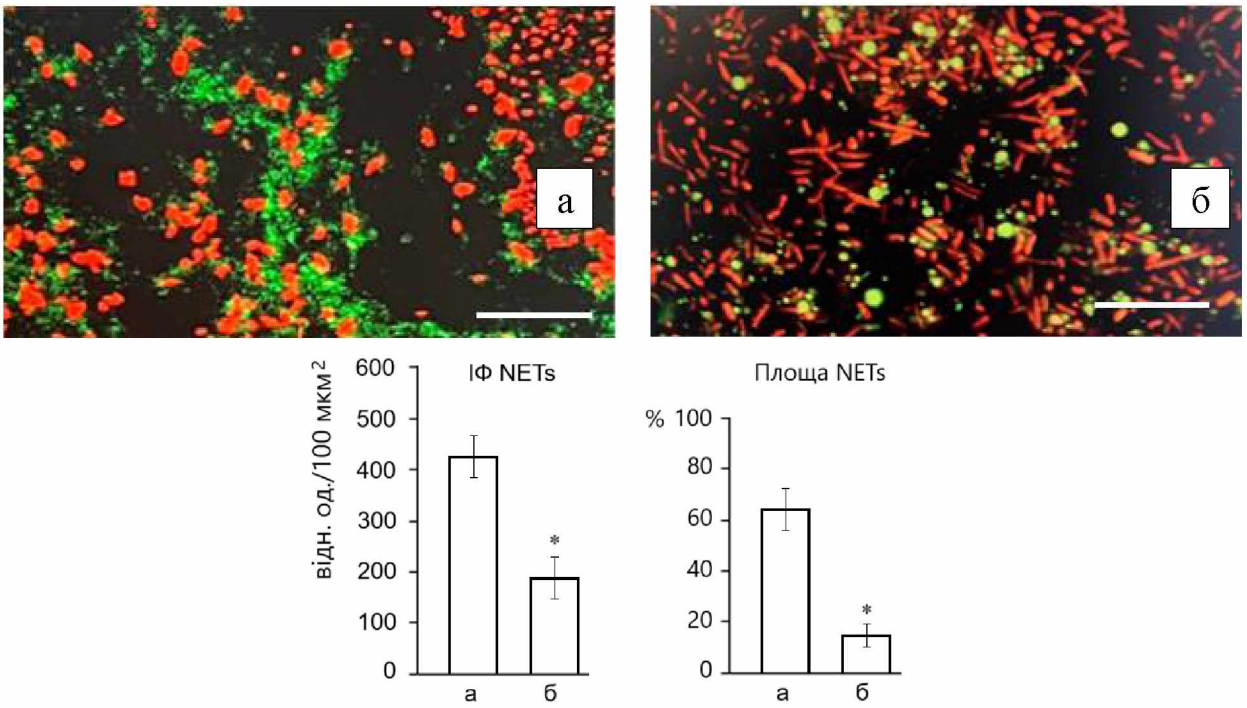

Рис. 5.9. NETs з антигенами у периферичній крові щурів за впливу *Streptococcus pyogenes* (а) та *Proteus mirabilis* (б). Зелений канал флуоресценції – мієлопероксидаза (анті МПО-Alexa 488), червоний канал – ядерна ДНК (PI). Масштабна лінійка 50 мкм. ІФ – інтенсивність флуоресценції, % – відсоток площі NETs від загальної площі поля зору (100%). * – зміни значущі відносно групи а ($p < 0.05$).

Такі результати можно пояснити тим, що однією з ключових стратегій вірулентних уробактерій є вивільнення ферментів патогенності, таких як ДНКаза, яка впливає на викид ДНК нейтрофілом та утворення NETs. Уропатогени *Proteus mirabilis* можуть посилювати свою вірулентність шляхом підвищення ДНКазної активності і руйнувати NETs, як додатковий механізм імунного захисту при зниженій фагоцитарній активності. Натомість,

уроізоляти *Streptococcus pyogenes*, навідь, при високій ДНКазній активності, уникають розпізнавання імунними клітинами за рахунок антигенної мімікрії, та експресують фактори вірулентності, які викликають надмірне утворення NETs, що може призвести до імунного ушкодження тканини нирок.

Провідну роль у формуванні та активації NETs в імунному гомеостазі відіграють лізосомально-катіонні білки (ЛКБ), які є основою клітинного та гуморального імунітету, тому визначення патогенетичної ролі ЛКБ у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, викликаного уроізолятами *Proteus mirabilis* й *Streptococcus pyogenes*, є необхідним для з'ясування ключових критеріїв для встановлення ризику розвитку нефропатології у потомства. У реалізації дії поліморфноядерних лейкоцитів беруть участь ЛКБ, які є біохімічними та цитохімічними маркерами імунного гомеостазу. ЛКБ беруть участь в пригніченні вірулентності бактерій, які знаходяться в NETs: при цьому хроматин позаклітинних пасток фіксує патогени, обмежуючи тим самим їх поширення в організмі господаря, а ЛКБ знижують їх вірулентність, визначаючи подальший ефективний фагоцитоз або призводячи до їх повного знищення. Зокрема, патогенні бактерії фіксуються NETs крові за допомогою електростатичних взаємодій між фібрилами хроматину, який має позитивний заряд (+) та бактеріальними стінками, що мають негативний заряд (-) [34].

Механізм інактивації факторів вірулентності мікроорганізмів ЛКБ позаклітинних пасток гранулоцитів реалізується шляхом пригнічення активної продукції ферментів патогенності бактерій (протеїназ). Тому є актуальним встановити діагностичне значення імунних ЛКБ гранулоцитів, що беруть участь у функціонуванні NETs у цитофізіологічних механізмах розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу ХЗЗСС бактеріального генезу.

Дослідження рівня ЛКБ у сироватці крові показало, що у 7-добових щурят Іа підгрупи рівень ЛКБ був підвищений у 1,2 рази, а у 1- та 2-місячних щурів – знижений у 1,3 та 1,6 рази порівняно з контрольними показниками. У

щурів Іб підгрупи спостерігалось виражене зниження вмісту ЛКБ: у 7-добових щурів – у 1,3 рази, у 1-місячних щурів – у 1,4 рази, у 2-місячних щурів - у 1,8 рази порівняно з контрольними значеннями (рис.5.10).

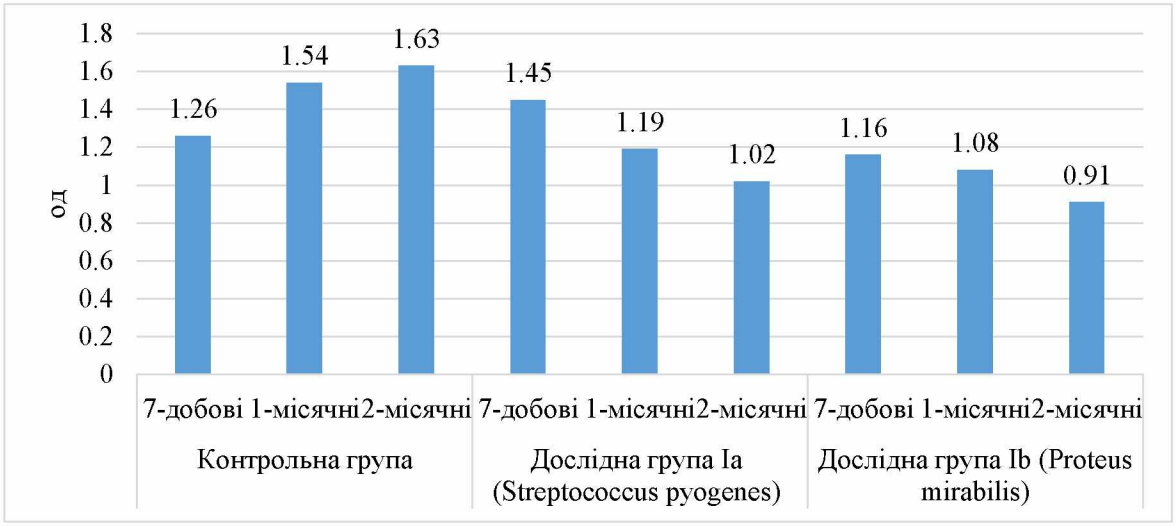

Рис. 5.10. Показники лізосомально-катіонних білків (од) у крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

Оскільки за своєю природою ЛКБ є модифікаторами дихальних і ферментативних процесів у фагоциті, медіаторами запалення, мають цитотоксичну, хемотаксичну та імуномодулюючу активність, підвищують проникність судин [34, 196], то підвищення рівня ЛКБ у фагоцитах у 7-добових щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу ХЗЗСС, спричиненому *Streptococcus pyogenes* свідчить про компенсаторне підвищення бактерицидності фагоцитів, а подальше зниження рівню ЛКБ у 1- та 2-місячних щурів та значне зниження вмісту ЛКБ у щурів за впливу материнського ХЗЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis*, призводить до пригнічення механізмів завершеності фагоцитозу і є діагностичним критерієм ризику розвитку нефропатології та у подальшому несприятливого перебігу запального процесу і може бути використаний як маркер системної активації або пригнічення фагоцитарної відповіді [131].

5.3.3 Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*

Патологія нирок займає одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності та є соціально значущою проблемою через збільшення пацієнтів дитячого віку. Важливу роль у гомеостазі та прогресуванні захворювань нирок відіграють цитокіни, які виконують низку біологічних функцій та взаємодіють з іншими клітинами та тканинами організму [125]. Кількісний вміст цитокінів та їх співвідношення відображають динаміку патологічного процесу, що дозволяє прогнозувати результат хвороби. Так, регулятори природного імунітету прозапальні цитокіни (IL-1β, IL-6, IL-17) беруть участь у неспецифічному захисті організму від бактеріальних інфекцій: основними мішенями служать клітини-фагоцити [39]. Доведено, що IL-6 індукує диференціювання В-лімфоцитів у клітини, які продукують антитіла та відіграє ключову роль у прогресуванні гломерулопатії [191]. Протизапальні інтерлейкіни (IL-4, IL-10) регулюють специфічні імунні реакції, беруть участь в активації, зростанні та диференціювання зрілих лімфоцитів, та відіграють роль в адаптивному та вродженому імунітеті. Їх основна функція активація таких ефекторних клітин, як цитотоксичних макрофагів й природних кілерів та зменшення секреції прозапальних цитокінів [75]. Відомо, що IL-10 бере участь у регуляції та підтримці нормальної функції нирок в нормі та при патології. Важливо враховувати те, що захисна роль цитокінів проявляється у разі, якщо вони працюють локально, проте надмірна та генералізована продукція прозапальних цитокінів призводить до органних дисфункцій. Цитокіни діють як багатофакторний та поліфункціональний механізм, який забезпечує міжклітинні комунікації, необхідні для індукції і реалізації імунної відповіді та регуляції гомеостазу [6]. Збалансована продукція цитокінів має велике фізіологічне значення, а дисбаланс у цитокіновому профілі призводить

до розвитку патології. Каскад реакцій, спричинених змінами цитокінового профілю є різноманітним при кожній патології. Для відновлення структури та функціонування тканини та органу в цілому необхідна рівновага про- та протизапальних цитокінів. Особливості зміни вмісту цитокінів дозволяє оцінити розвиток системної запальної реакції та функціонування імунної системи в цілому з подальшим виявленням порушення ключових патологічних процесів. Оцінка рівня інтерлейкінів в організмі може бути використана як діагностичний маркер розвитку або прогресування нефропатології [24]. Саме тому вкрай важливо було провести дослідження для встановлення особливостей цитокінового профілю у розвитку ниркових дисфункцій у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу ХЗЗСС бактеріальної етіології. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що в дослідних групах щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу ХЗЗСС бактеріальної етіології, спостерігались зміни в цитокіновому профілі за визначенням вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів. Рівні прозапальних інтерлейкінів IL-1b та IL-6 були високими у дослідних підгрупах та збільшувались з віком: IL-1b у 7-денних щурів підвищувався у 1,9 рази у щурів Іа підгрупи та у 1,5 рази у щурів Іб підгрупи, у 1-місячних щурів відповідно – у 2,6 рази та у 2,2 рази, 2-місячних у щурів - у 3,4 рази та 2,7 рази відповідно; IL-6 - у 7-денних щурів підвищувався у 1,4 рази у щурів Іа підгрупи та у 3,3 рази у щурів Іб підгрупи, у 1-місячних щурів відповідно – у 1,7 рази та у 2,1 рази, 2-місячних у щурів - у 2,1 рази та 2 рази відповідно порівняно з групою контролю (ІІ групою). Хоча IL-1b та IL-6 були підвищені у щурів в обох підгрупах, спостерігається певна особливість: більш високі рівні IL-1b відзначаються в підгрупі Іа, а більш високі рівні IL-6 спостерігаються у щурів Іб підгрупи 7-добових та 1-місячних (табл.5.5).

При визначенні вмісту прозапальних IL-2 та IL-17 було виявлено дисбаланс: у 7-добових щурів Іа підгрупи концентрація IL-2 мала тенденцію до зниження, а у щурів Іб підгрупи відповідала контрольним значенням, у 1-місячних щурів Іа підгрупи вміст IL-2 збільшувався у 1,9 рази, а у щурів Іб

підгрупи – у 1,4 рази, у 2-місячних щурів Іа та Іб груп знову знижувався у 1,2 та у 1,1 рази відповідно порівняно з групою контролю. Аналогічна ситуація щодо коливання вмісту IL-17 у щурів дослідних підгруп залежно від віку: у 7-добових щурів Іа підгрупи концентрація IL-17 була зниженою у 1,7 рази, а у щурів Іб підгрупи – у 2 рази, у 1-місячних щурів Іа підгрупи вміст IL-17 збільшувався у 2 рази, а у щурів Іб підгрупи – у 2,1 рази, у 2-місячних щурів Іа та Іб підгруп знову знижувався у 1,6 та у 2,1 рази відповідно порівняно з групою контролю. Таким чином, найбільший дисбаланс за вмістом IL-2 спостерігався у всіх вікових категоріях потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС, зумовленого *Streptococcus pyogenes,* а IL-17 спостерігався у всіх вікових категоріях потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis*. При аналізі цитокінового профілю за вмістом протизапальних інтерлейкінів IL-4 та IL-10 було встановлено дисбаланс за коливанням IL-4 у потомства, що за умов впливу *Proteus mirabilis*: у 7-добових щурів даний показник мав тенденцію до підвищення, а у 1- та 2-місячних щурів – знижувався у 1,3 та 1,1 рази відповідно (табл.5.6). Дисбаланс за коливанням IL-10 виявлено у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС, зумовленого *Streptococcus pyogenes*: у 7-добових та 2-місячних щурів спостерігалось збільшення вмісту IL-10 у 1,3 та 2,1 рази відповідно, а у 1-місячних щурів відмічено тенденцію до зниження у 1,1 рази порівняно з групою контролю. Таким чином, цитокіновий баланс має велике значення при розвитку патологічних процесів, зокрема, нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології, оскільки цитокіни регулюють розвиток захисних процесів та беруть участь у формуванні запальної реакції. Баланс та співвідношення про- та протизапальних цитокінів можуть вважатися найбільш об'єктивними показниками розвитку запального процесу нирок. Дисбаланс у системі цитокінів також може використовуватися як прогностичний біомаркер розвитку нефропатології з визначенням результату подальшого перебігу.

Таблиця 5.5

Рівні прозапальних цитокінів в сироватці крові у потомства дослідної та контрольної груп (M±m)

Група		Показник			
		IL-1β (пг/мл)	IL-2 (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	IL-17 (пг/мл)
Дослідна Іа підгрупа (*Streptococcus pyogenes*)	7-добові	36,34±0,23	9,74±0,25	5,38±0,21	1,08±0,15*
	1-місячні	74,98±0,25*	26,36±0,33*	8,1±0,26*	4,89±0,22*
	2-місячні	124,33±0,43*	14,08±0,19	15,4±0,33*	2,16±0,29*
Дослідна Іб підгрупа (*Proteus mirabilis*)	7-добові	29,59±0,16*	10,15±0,14	12,19±0,16*	0,9±0,07*
	1-місячні	61,78±0,25*	18,86±0,24	9,91±0,2*	5,15±0,24*
	2-місячні	98,15±0,3*	15,33±0,33	14,38±0,36*	1,65±0,21*
Контрольна група (II група)	7-добові	19,31±0,15	10,45±0,24	3,73±0,28	1,81±0,14
	1-місячні	28,59±0,16	13,69±0,18	4,78±0,19	2,41±0,21
	2-місячні	36,65±0,29	16,89±0,2	7,29±0,2	3,5±0,32

*Примітка: *p<0,05 – порівняно з контрольною групою.*

Таблиця 5.6

Рівні протизапальних цитокінів в сироватці крові у потомства дослідної та контрольної груп (M±m)

Група		Показники	
		IL-4 (пг/мл)	IL-10 (пг/мл)
Дослідна підгрупа Іа (*Streptococcus pyogenes*)	7-добові	4,06±0,17*	10,48±0,24*
	1-місячні	5,41±0,32*	9,34±0,25
	2-місячні	6,24±0,29*	26,45±0,34*
Дослідна підгрупа Іб (*Proteus mirabilis*)	7-добові	5,79±0,11	6,08±0,13*
	1-місячні	6,11±0,2*	7,61±0,26*

Продовж.табл.5.6

	2-місячні	8,34±0,3	8,26±0,19*
Контрольна група (II група)	7-добові	5,13±0,26	8,35±0,25
	1-місячні	7,78±0,15	10,2±0,13
	2-місячні	9,29±0,2	12,83±0,25

*Примітка: *p<0,05 – порівняно з контрольною групою.*

Таким чином, облік динаміки показників про- та протизапальних профілів цитокінів у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології дає можливість характеризувати реакцію імунної системи при нефропатології та прогнозувати перебіг захворювання.

5.3.4 Особливості продукції нирковоспецифічних ферментів у потомства, яке пренатально зазнало впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*

В останній час з метою ранньої діагностики виникнення нефропалогії у дітей, які народилися від матерів із загостренням ХЗЗСС під час вагітності, постало актуальним питання щодо встановлення лабораторних критеріїв ризику розвитку захворювання нирок у нащадків. Встановлено, що підвищення активності ферментів відображає ушкодження ниркових канальців, найчастіше – проксимального відділу нефрону. В доступній фаховій літературі відсутні повноцінні дані про активність нирковоспецифічних ферментів, які мають різну субклітинну локалізацію в епітелії ниркових канальців (ЛДГ – в цитоплазмі клітин, γ-GT – у щітковій облямівці епітелію, NAG – в лізосомах) [18, 112, 204]. Тому було досліджено активність нирковоспецифічних ферментів як можливих маркерів раннього розвитку патологічного процесу в нирках.

Важливо зауважити, що підвищення значень провідних показників для оцінки функції нирок та виявлення їх ушкодження за пренатального впливу ХЗЗСС бактеріальної етіології супроводжувалися збільшенням активності нирково-специфічних ферментів. Одним із ключових ферментів, що дозволяють оцінити функціональний стан нефрону, є NAG. Активність цього ферменту локалізована в лізосомах. При цьому NAG, маючи досить велику молекулярну масу (130-160 kDa), практично не проникає через базальну мембрану і у невеликій концентрації виявляється в організмі [17]. Ці дані знайшли підтвердження і в данному експерименті – у контролі активність NAG була дуже незначною. Проте у 7-денних щурів вона зросла багаторазово: Іа підгрупи – у 8,1 разів, а Іб підгрупи – у 4,8 рази; у 1-місячних щурів Іа підгрупи – у 9,3 рази, а Іб підгрупи – у 6,9 рази і залишалася на майже незмінному високому рівні у 2-місячних щурів. Враховуючи, що виділення лізосомальних ферментів у сечу може відбуватися без порушення цілісності плазматичної мембрани клітин канальців, тобто шляхом внутрішньоклітинної секреції та екзоцитозу, активність NAG у сечі може свідчити насамперед про функціональне порушення нирок. Тому стабільне підвищення концентрації даного ферменту в обох групах пояснюється серйозною дисфункцією ниркових канальців.

У ході експериментів спостерігалося збільшення активності ще одного ферменту - γ-GT. Подібна картина спостерігалася й іншими авторами [101, 112]. γ-GT – це фермент, який зустрічається у багатьох паренхіматозних органах і пов'язаний з мембраною. Однак найбільша його кількість виявляється у нирках. В умовах пренатального впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи у потомства різних вікових групах спостерігалося суттєве послідовне зростання активності γ-GT протягом усього періоду, що, мабуть, обумовлено пошкодженням мембран клітин ниркових канальців. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що концентрація всіх ферментів була підвищеною порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. При вивченні активності

мембранозв'язуючого ферменту γ-GT (табл.5.7) було встановлено, що концентрація γ-GT у 7-добових щурів Іа підгрупи була підвищена у 4,3 разів, а у Іб підгрупи – у 3,6 рази; у 1 місячних щурів Іа підгрупи – у 3,5 рази, Іб підгрупи – у 3 рази; у 2 місячних щурів Іа підгрупи – у 3,3 рази, Іб підгрупи – у 2,2 рази порівняно з контрольною групою. Картину зміни концентрації нирковоспецифічних ферментів в умовах пренатального впливу материнського ХЗЗСС у потомства доповнює динаміка активності лактатдегідрогенази. Виявилося, що у 7-добових щурів обох експериментальних підгруп відбувалося збільшення ЛДГ у 6 та 5,4 рази, що може свідчити про значний цитоліз клітин канальців, оскільки – це цитозольний фермент, і в організмі його підвищена активність спостерігається лише за умов руйнування клітин внаслідок гіпоксії. Починаючи з 1 місяця у потомства обох дослідних підгруп активність ЛДГ поступово знижувалася, але все ще була вищою за аналогічні показники 7-добових щурів, і в результаті у 2-місячних щурів вона зменшилася до контрольних значень.

Таблиця 5.7

Концентрація нирковоспецифічних ферментів у потомства (M±m)

Група		Ферменти (Од/мг креатиніна/добу)		
		ЛДГ	γ-GT	NAG
Дослідна підгрупа Іа (*Streptococcus pyogenes*)	7-добові	13,8±0,9*	26,4±0,8*	6,5±0,5
	1-місячні	9,3±0,3*	34,2±0,4	8,4±0,2
	2-місячні	6,6±0,4*	53,8±0,5*	8,6±0,4
Дослідна підгрупа Іб (*Proteus mirabilis*)	7-добові	12,4±0,6	22,3±0,1*	3,8±0,6
	1-місячні	8,1±0,9*	29,1±0,7*	6,2±0,8
	2-місячні	6,4±0,3	36,2±0,8*	6,9±0,4
Контрольна група (II група)	7-добові	2,3±0,2	6,2±0,4	0,8±0,04
	1-місячні	4,6±0,8	9,8±0,6	0,9±0,08
	2-місячні	6,1 ± 1,2	16,4±0,8	0,9±0,08

*Примітка: *p<0,05 – порівняно з контрольною групою.*

Це можна пояснити тим, що процес цитолізу поступово слабшає, ймовірно, внаслідок активізації захисних систем, які запобігають руйнуванню клітини.

Таким чином, виходячи з аналізу отриманих результатів можна припустити, що за умов пренатального впливу материнського ХЗЗСС у потомства виникає патологія нирок, що обумовлено дією факторів патогенності збудника запального захворювання урогенітальної системи матері під час вагітності. Як наслідок цього, у нефроні виникало виражене пошкодження клітинних мембран, що супроводжується цитолізом, починаючи з ранніх етапів - у 7 добових щурів. Все це виявлялося суттєвим порушенням функції клітин ниркових канальців. Розвиток нефропатології підтвердився під час морфологічного дослідження зразків нирок щурів всіх експериментальних груп.

Висновки до розділу 5:

1. Лейкоцитарна реакція у потомства за впливу материнського ХЗЗСС, є відображенням пролонгованого системного запального процесу як неспецифічної відповіді організму на фактор агресії бактеріальної етіології.

2. Аналіз лейкограм дозволяє своєчасно виявити ризик розвитку патології нирок у нащадків за впливу материнського ХЗЗСС та може бути одним з прогностичних критеріїв результату перебігу патологічного процесу нирок.

3. У щурів, що піддавалися в пренатальному періоді впливу материнського ХЗЗСС, спричиненому *Proteus mirabilis*, кілінгова активність нейтрофілів була пригніченою, особливо у 7-добових щурів.

4. Реакції антимікробного захисту нейтрофілів, які спостерігаються у 1-місячних щурів за впливу материнського ХЗЗСС, спричиненому *Streptococcus pyogenes*, є нетривалими та виснажуються у 2-місячному віці.

5. Проведені дослідження розширюють уявлення про реакції метаболічної активності нейтрофілів у щурів за пренатального впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології.

6. В експерименті виявлено динаміку змін показників еритропоезу залежно від виду збудника ХЗЗСС та віку нащадків за умов впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes*, та встановлено дефіцит еритропоетину у всіх дослідних підгрупах, особливо у 2-місячних щурів за впливу ХЗЗСС, спричиненого *P. mirabilis.*

7. Результати проведеного експериментального дослідження підтверджують участь порушеного обміну заліза в патогенезі розвитку анемії у нащадків, народжених від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗЗСС.

8. Експериментально встановлено патофізіологічне значення зміни показників еритропоезу у механізмах розвитку анемії у потомства, що внутрішньоутробно піддавалося впливу ХЗЗСС матерів.

9. Встановлено дисбаланс кількості субпопуляцій Т- лімфоцитів та дефіцит В - лімфоцитів у периферичній крові за впливу материнського ХЗЗСС у потомства різних вікових груп.

10. Виявлено порушення імунного статусу з пригніченням субпопуляції лімфоцитів $CD3^+$ $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$, $CD25^+$ з одночасним підвіщенням субпопуляції клітін – активаторів апоптозу $CD95^+$ та експресії молекул адгезії CD11b. Провідним фактором патогенезу В - лімфоцитопенії є підвищена сприйнятливість клітин до апоптозу.

11. Динамічне зниження експресії маркера $CD25^+$ на поверхні Т-клітин у периферичній крові потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу ХЗЗСС бактеріального генезу, може свідчити про розвиток аутоімунного запалення. Активації апоптозу – підвищена експресія маркера $CD95^+$ при вираженому Т-клітинному дефіциті є важливим діагностично-прогностичним патогенетичним маркером при нефропатології.

12. Доведено, що дисбаланс клітинної й гуморальної ланок імунітету та про- й протизапальних інтерлейкінів може бути одним із патогенетичних

механізмів пошкодження нирок у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології, особливо спричиненому *Streptococcus pyogenes*.

13. Переважання прозапальних цитокінів над протизапальними при розвитку нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології дозволяє підтвердити важливу роль цитокінових взаємодій у патогенезі запалення при хворобах нирок з віком. Відмінності в профілях цитокінів пов'язані з впливом факторів патогенності етіологічного чинника ХЗЗСС матері в період вагітності.

14. Встановлено, що NETs забезпечують роботу вродженого імунітету за рахунок бактеріостатичної дії на патогени з активацією бактерицидної дії ЛКБ у 7-добових щурів за впливу *Streptococcus pyogenes* з подальшим їх фагоцитозом.

15. Встановлено, що за умов пренатального впливу материнського ХЗЗСС у потомства виникає стабільне підвищення концентрації NAG в обох групах, що пояснюється серйозною дисфункцією ниркових канальців, суттєве послідовне динамічне зростання активності γ-GT, яке обумовлено пошкодженням мембран клітин ниркових канальців, збільшення ЛДГ у 7-добових щурів обох експериментальних груп, що свідчить про цитоліз клітин канальців, внаслідок гіпоксії, але у 1-місячних щурів обох дослідних груп активність ЛДГ знижувалася, і у 2-місячних щурів відповідала контрольним значенням, це пояснюється тим, що процес цитолізу поступово слабшає внаслідок активізації захисних систем, які запобігають руйнуванню клітини.

16. Показано, що у потомства виникає нефропатологія, яка супроводжується цитолізом, починаючи з ранніх етапів - у 7 добових щурів, особливо за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes*.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [128, 131, 225, 229, 232, 234, 235, 237, 239].

РОЗДІЛ 6
СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕФРОПАТОЛОГІЇ У ПОТОМСТВА ЗА ВПЛИВУ МАТЕРИНСЬКОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНОГО УРОІЗОЛЯТАМИ *PROTEUS MIRABILIS* ТА *STREPTOCOCCUS PYOGENES* НА ПІДСТАВІ КОРЕЛЯЦІЙНОГО АНАЛІЗУ

В даний час роль біомаркерів як ранніх показників пошкодження нирок є двоякою. З одного боку, вони здатні стати дуже чутливими для виявлення пошкодження нирок на ранній, доклінічній стадії, у зв'язку з чим можуть сприятливо вплинути на результат через своєчасно розпочату замісну терапію, а з іншого боку, необхідно глибоке розуміння патофізіологічної ролі, визначення чутливості та специфічності при ураженні нирок в момент дебюту нефропатології і в період відновлення, визначення референс-значень і доцільність їх використання при різних видах патології нирок у дітей, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології. Тому з'ясування систематизація діагностичних критеріїв ризику розвитку патології нирок у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС залежно від виду патогену та вікової категорії є актуальним.

На підставі проведених досліджень було систематизовано патогноманічні показники у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* й *Proteus mirabilis* та представлено схему значущіх діагностичних критеріїв (рис.6.1) з позначенням зміни значень за віком дослідних щурів та виду патогену. Надалі в результаті проведення кореляційного аналізу виявлено взаємозв'язки між основними прогностичними гематологічними, біохімічними, імунологічними показниками.

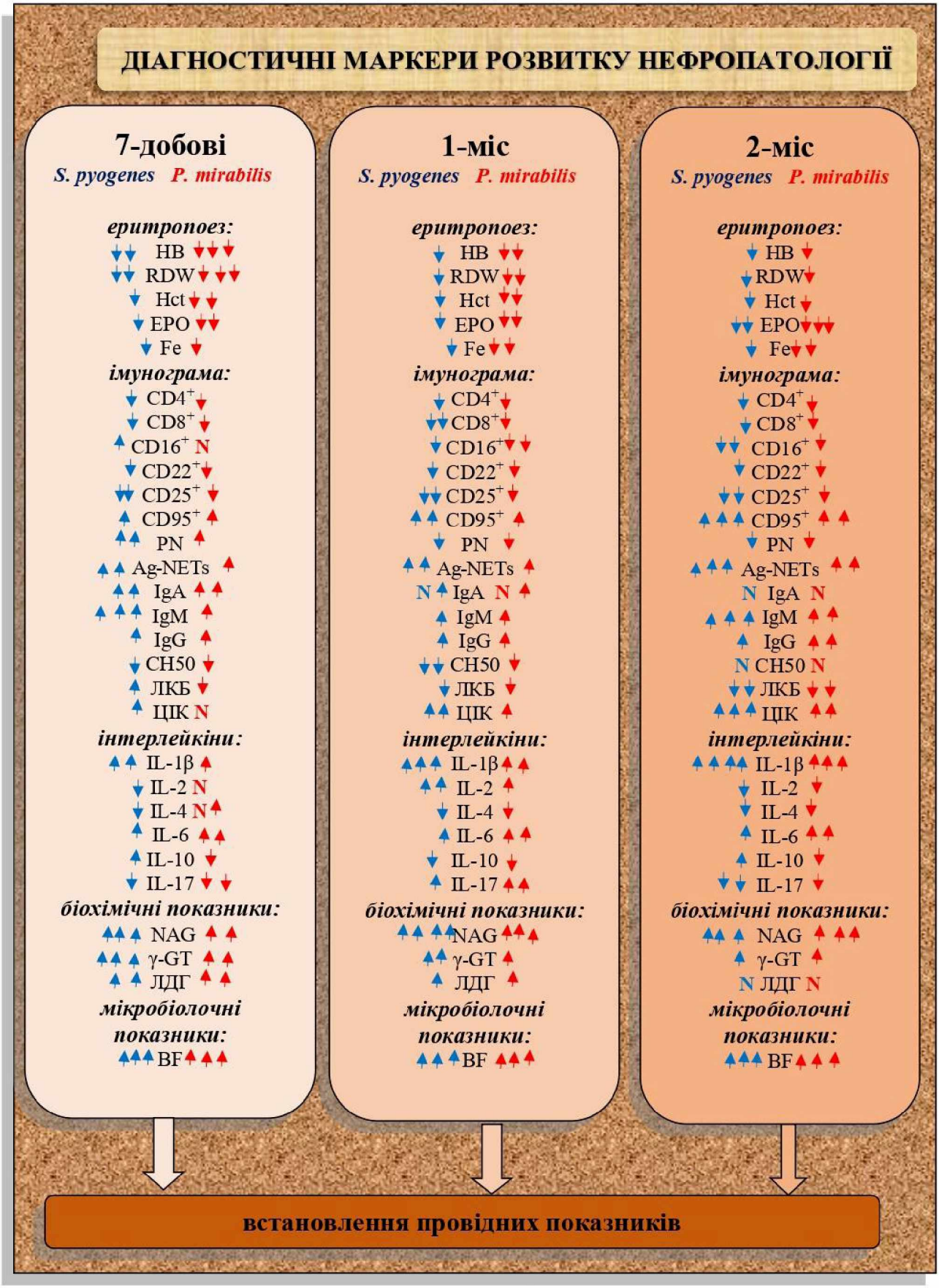

Рис. 6.1. Схема систематизації діагностичних маркерів розвитку нефропатології у потомства за умов пренатального впливу ХЗЗСС.

Отримані результати доводять, що в групі 7-добових щурів за умов впливу *Streptococcus pyogenes* (рис.6.2), прямі кореляційні зв'язки високої сили було виявлено між γ-GT та CD95 (r=+0,94), ЛКБ та NAG (r=+0,85), ЛКБ та Ag-NETs (r=+0,81) й зворотний зв'язок високої сили між показником ЛКБ й IL-17 (r=-0,8) і середньої сили ЛКБ та ЕРО (r=-0,63).

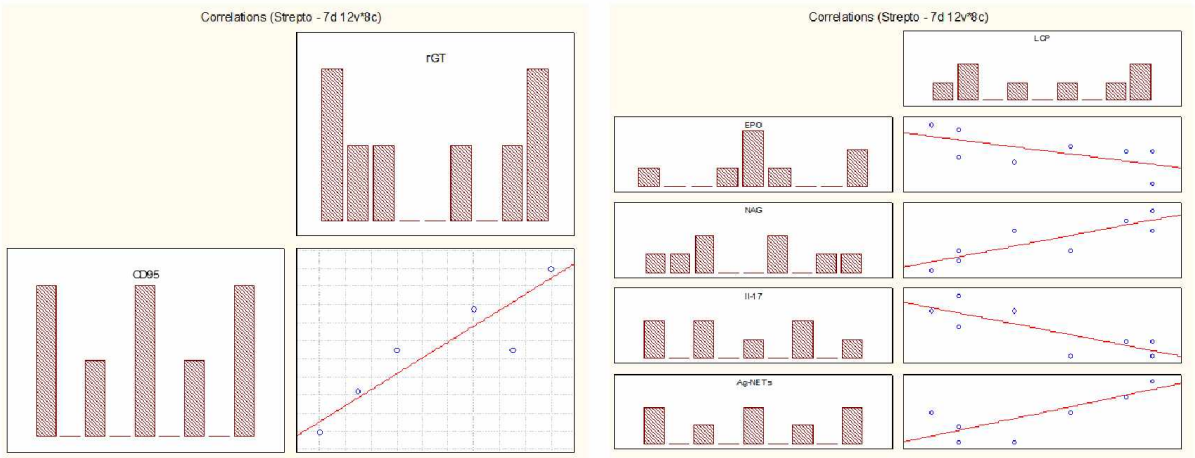

Рис. 6.2. Взаємозв'язки між показниками γ-GT й CD95, ЛКБ й ЕРО, Ag-NETs, IL-17, NAG у 7-добових щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes*.

В групі 7-добових щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis* (рис.6.3), було виявлено прямий позитивний зв'язок високої сили між Ag-NETs й γ-GT (r=+0,91) та NAG середньої сили (r=+0,55), високої сили зворотній зв'язок було виявлено між ЕРО й γ-GT (r=-0,79) та ЕРО й Ag-NETs (r=-0,82).

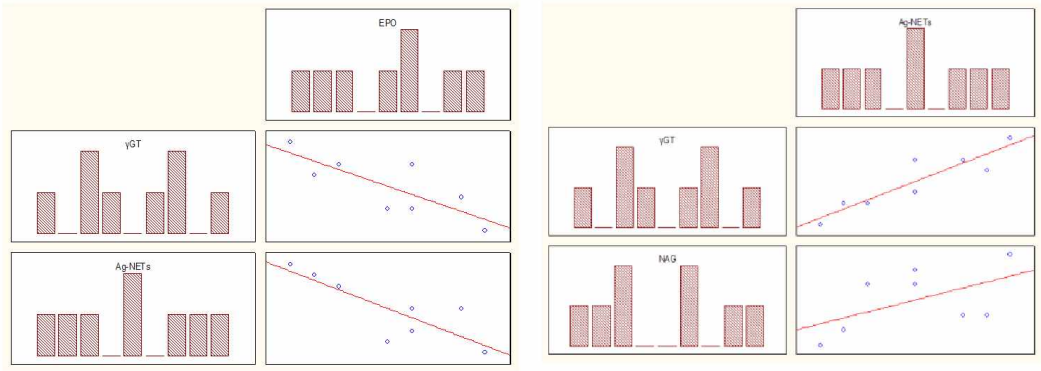

Рис. 6.3. Взаємозв'язки між показниками ЕРО й Ag-NETs, γ-GT та Ag-NETs й γ-GT, NAG у 7-добових щурів за впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis*.

В групі 1-місячних щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* (рис.6.4), встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між значеннями NAG й γ-GT (r=+0,64) та ЦІК (r=+0,62), а також між IL-10 й ЛКБ (r=+0,51) та зворотній зв'язок з IL-17 (r=-0,54).

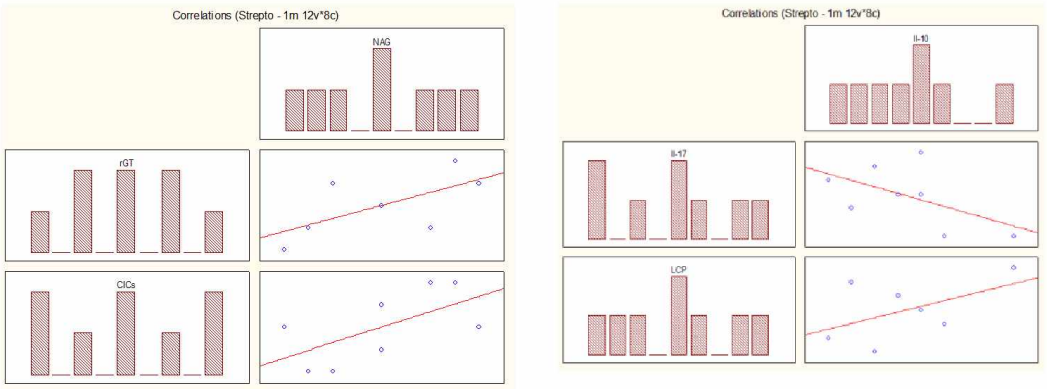

Рис. 6.4. Взаємозв'язки між показниками NAG й γ-GT, ЦІК та IL-10 й ЛКБ, IL-17 у 1-місячних щурів за впливу *Streptococcus pyogenes*.

В групі 1-місячних щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis* (рис.6.5), встановлено зворотній кореляційний зв'язок IL-10 з NAG високої сили (r=- 0,77) та середньої сили з IL-6 (r=-0,60). Виявлено високої сили кореляційні зв'язки між значеннями Ag-NETs й γ-GT прямий (r=+0,77) та зворотній з CD4 (r=-0,89), а також між γ-GT й ЛКБ (r=-0,53) та зворотній зв'язок з CD4 високої сили (r=-0,77).

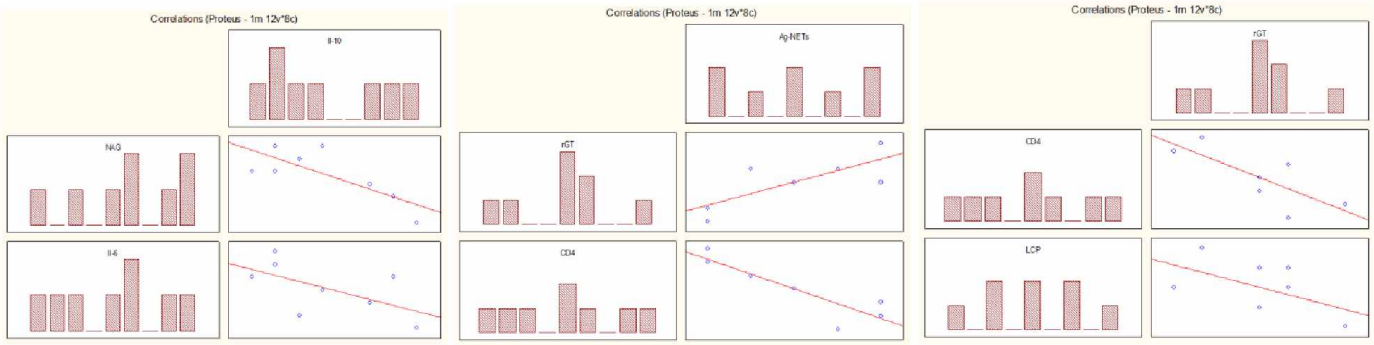

Рис. 6.5. Взаємозв'язки між показниками IL-10 та NAG, IL-6; між Ag-NETs й γ-GT, CD4 та між γ-GT й ЛКБ, CD4 у 1-місячних щурів за впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis*.

В групі 2-місячних щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* (рис.6.6), встановлено прямий кореляційний зв'язок високої сили NAG з Ag-NETs (r=+0,79) та зворотній середньої сили з CD4 (r=-0,41) та кореляційні зв'язки середньої сили між значеннями ЛКБ й Ag-NETs зворотній (r=-0,53) та прямий з CD4 (r=+0,49).

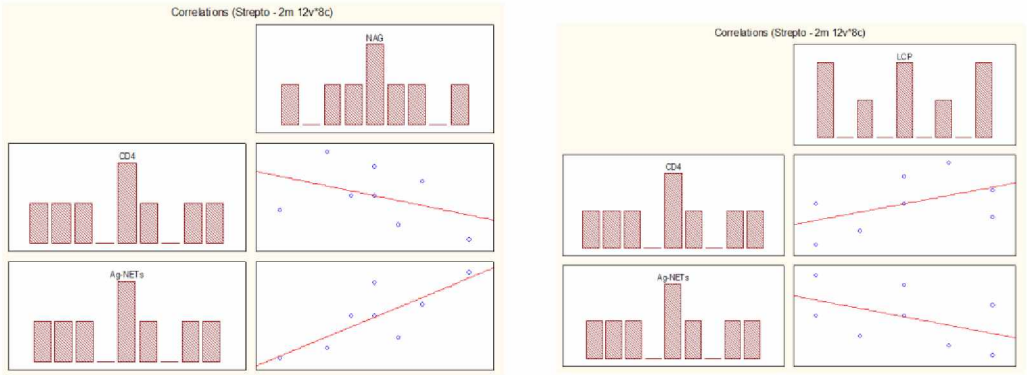

Рис. 6.6. Взаємозв'язки між показниками NAG й Ag-NETs, CD4 та ЛКБ й Ag-NETs, CD4 у 2-місячних щурів за впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes*.

В групі 2-місячних щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis* (рис.6.7), встановлені кореляційні зв'язки між значеннями IL-6 та NAG прямий високої сили (r=+0,70) та зворотній середньої з IL-17 (r=-0,53). Виявлено зворотні кореляційні зв'язки між показниками ЦІК та IL-17 середньої сили (r=-0,43) й ЛКБ високої сили (r=-0,91).

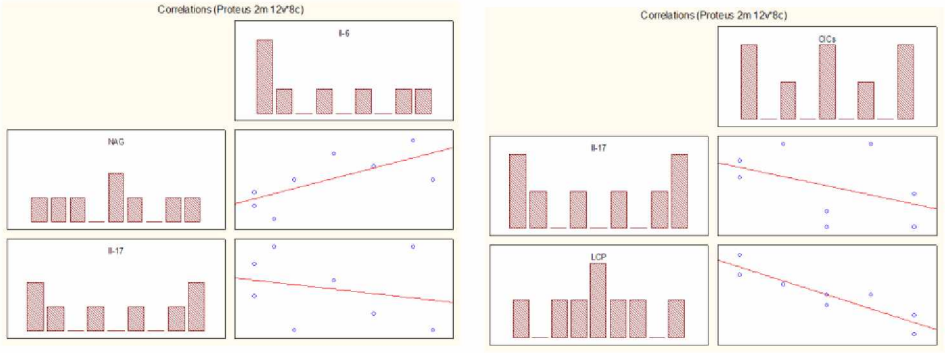

Рис. 6.7. Взаємозв'язки між показниками IL-6 й NAG, IL-17 та ЦІК й IL-17, ЛКБ у 2-місячних щурів за впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis*.

Таким чином, запропонована модель систематизації діагностичних показників у щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* у підсумку зазначає концепцію роботи, а саме: біомаркерами визначення ризику розвитку патології нирок у щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* є: для 7-добового потомства – γ-GT та ЛКБ, 1-місячних щурів – NAG та IL-10, для 2-місячних щурів – NAG та ЛКБ.

Біомаркерами визначення ризику розвитку патології нирок у щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis* є: для 7-добового потомства - EPO та Ag-NETs, 1-місячних щурів – IL-10, Ag-NETs та γ-GT, для 2-місячних щурів – EPO, IL-6 та ЦІК (рис.6.8).

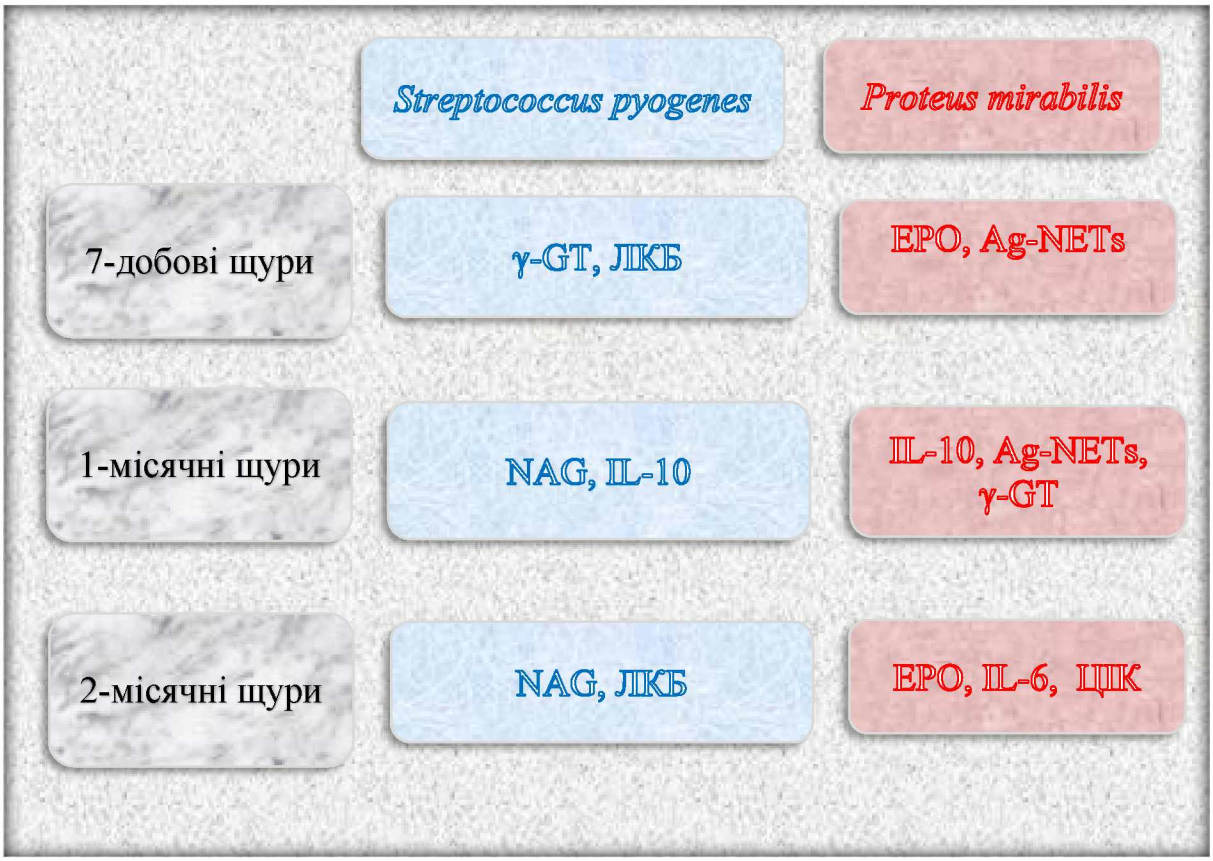

Рис. 6.8. Діагностичні біомаркери ризику розвитку патології нирок у щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

На підставі проведених експериментальних досліджень було розроблено схему патогенезу ризику розвитку нефропатології та анемії у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* (рис.6.9).



Рис. 6.9. Патогенетичні механізми ризику розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*.

Висновки до розділу 6:

Схематичне викладення процесів, що призводять до ризику розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*: продукція факторів патогенності та утворення щільних біоплівок збудниками ХЗЗСС запускає активацію імунних клітин через рецептори розпізнавання та комплемент, спочатку генеруючи захисну гостру запальну реакцію, спрямовану на стримування бактерій. Однак, у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, імунна захисна реакція не усуває дію їх факторів патогенності через мімікрію та продукцію екзо- та ендотоксинів. Для забезпечення життєдіяльності *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* необхідно залізо, яке поглинається за допомогою сидерофорів, що призводить до дефіциту заліза. В умовах впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології відбувається пригнічення продукції еритропоетину, скорочення кількості еритроцитів в периферічній крові, що призводить до анемії. На швидкість прогресування й вираженість анемічного синдрому впливають прозапальні цитокіни (IL-1β, IL-6), що призводить до пригнічення еритропоезу та зниженню біодоступності заліза.

З іншого боку фактори патогенності збудників материнського ХЗЗСС призводять до гемодинамічних розладів запального характеру: дисбалансу імунного й цитокінового статусу, зростання активності нирковоспецифічних ферментів, що призводить до пошкодження мембран клітин ниркових канальців, цитолізу клітин канальців та дисфункції нирковох канальців і тим самим призводять до розвитку патології нирок у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС бактеріального генезу, з подальшими ускладненнями перебігу захворювання.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХЗЗСС у вагітних жінок є глобальною світовою проблемою, оскільки вони можуть призвести до патології нирок у плода та новонародженого і, незважаючи на успіхи в розробці нових методів діагностики та впровадженням в практичну медицину неінвазійної терапії, продовжують залишатися однією з актуальних проблем в медицині. Так, за даними Piccoli G.B. із співавторами [162] було вивчено наслідки впливу ХЗЗСС на результат вагітності і фахівці дійшли висновку, що ХЗЗСС залишалася пов'язаною з несприятливими результатами вагітності, такими як: ризик внутрішньоутробної смерті та розвиток патології плода. Результати цього дослідження свідчать про базовий ризик несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних із ХЗЗСС при рецидиві незалежно від триместру вагітності. В доступній літературі фахівцями відзначено, що ниркові захворювання у дітей можуть виникати при ХЗЗСС матері під час вагітності й проявитися внутрішньоутробно, в дитинстві або в підлітковому віці. Раннє виникнення нефропатології створює певний ризик розвитку хронічної хвороби нирок із дисплазією ниркової тканини, вродженими вадами розвитку та порушеннями уродінаміки та втратою функції [127]. Фахівцями було проведено аналіз щодо впливу материнських ХЗЗСС на плод і встановлено, що можливими предикторами патологічного процесу у дітей з раннім початком нефропатій з ризиком розвитку хронічного вторинного пієлонефриту є ускладнення вагітності, патологія плаценти, фетоплацентарна недостатність внутрішньоутробна гіпоксія плода та оксидантний стрес, які роблять істотний внесок у фетальне програмування нефрогенезу і надалі можуть впливати на структуру та фізіологічні особливості нирок [60, 87, 202]. Обтяжений антенатальний та неонатальний анамнез негативно впливає на морфогенез органів сечової системи та створює умови для розвитку ранніх нефропатий у перші місяці життя.

В данному дисертаційному дослідженні на підставі ретроспективного аналізу архівної документації історій хвороб, медичних карт стаціонарних хворих дітей, виписки з медичних карт хворих дітей та збору анамнезу матерів, які під час вагітності хворіли на ХЗЗСС показано, що провідними критеріями, за якими можна виявити ризик розвитку патології нирок залежно від віку дитини, манифестацію захворювання нирок та супутній діагноз, який ускладнює перебіг основного захворювання та призводить до хронічної ниркової недостатньості у подальшому є: уропатоген, триместр вагітності в якому відбулося виникнення або загострення захворювання у вагітної та стать дитини. Здобуті результати доповнюють існуючі фахові наукові дані.

При визначенні етіологічної структури збудників запальних захворювань сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних залежно від віку та триместру було показано, що провідну роль у виникненні бактеріального ХЗЗСС у вагітних жінок відіграють грамнегативні бактерії: *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, що узгоджується з даними літератури [142]. Але разом з тим показано значущість і грампозитивних бактерій таких, як *Streptococcus pyogenes* та *Enterococcus faecalis* у розвитку ХЗЗСС у вагітних жінок в різних триместрах. Дане дисертаційне дослідження узгоджуються з проведеним на регіональному рівні мета-аналізом бактеріального профілю та поширеністю інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних жінок [44], в якому показано, що вагітні жінки в Латинській Америці демонструють вищу поширеність бактеріурії, інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, ніж вагітні жінки в усьому світі. Цей висновок підкреслює важливість універсального скринінгу з використанням посіву сечі під час ранньої пренатальної допомоги для забезпечення кращих результатів. Але в цьому досліджені не було виявлено ризики розвитку нефропатології у дітей, які народилися від таких матерів. Дослідниками відділу гінекології та акушерства лікарні міста Увей, Ганьсу у Китаї було проведено ретроспективне дослідження факторів ризику виникнення інфекцій сечовивідних шляхів у

вагітних жінок. Було встановлено, що поширеними патогенними бактеріями вагітних жінок з ХЗЗСС є переважно грамнегативні бактерії. Фахівцями зазначено, що вагітні жінки старшого віку, гестаційні ускладнення та анемія можуть бути факторами ризику розвитку інфекцій сечостатевої системи бактеріальної етіології у вагітних жінок, але не було проведено аналіз ризику розвитку нефропатології у народжених дітей від таких матерів [181].

Проведене ранжування етіологічних збудників інфекцій сечової системи у вагітних жінок дозволило виділити 1, 2 та 3 рангові місця, що припали на *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, превалювання яких вчені пояснюють тим, що pH сечі при вагітності досягає відсотка, який сприяє росту бактерій [52]. Патогени, відповідальні за розвиток ХЗЗСС під час вагітності, згідно даних багатьох учених, подібні до тих, що зустрічаються в загальній популяції [122]. Інфекції сечостатевої системи, згідно даних літератури, частіше діагностують у вагітних жінок у віці до 30 років [103]. У проведеному дисертаційному дослідженні виділений спектр етіологічних факторів інфекцій сечостатевої системи у вагітних жінок віком до 30 років та після 30 років не мав значних відмінностей. Етіологічна структура інфекцій сечостатевої системи у вагітних жінок, враховуючи топографію запального процесу бактеріального генезу, мала певні особливості: у жінок з безсимптомною бактеріурією 1 рангове місце припало на *Proteus mirabilis*, 2 місце – *Escherichia coli*, 3 місце – *Proteus vulgaris* та *Enterococcus faecalis*. При хронічному пієлонефриті 1 рангове місце припало на *Proteus mirabilis*, 2 місце – *Streptococcus pyogenes*, 3 місце – *Escherichia coli* та *Proteus vulgaris*. При гострому пієлонефриті 1 рангове місце припало на *Escherichia coli*, 2 місце – *Streptococcus pyogenes*, 3 місце – *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*. При уретриті 1 рангове місце припало на *Escherichia coli*, 2 місце – *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, 3 місце – *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*. При циститі 1 рангове місце припало на *Escherichia coli*, 2 місце – *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Визначені етіологічні особливості інфекцій сечостатевої системи різної топографії запального процесу бактеріальної етіології необхідно враховувати при лікуванні даної категорії вагітних жінок.

При визначенні активності факторів патогенності встановлено, що переважна більшість уроізолятів володіли високою ферментативною активностю і здатністю до утворення щільних біоплівок. Було відмічено закономірність – уроізоляти, які володіли високою ДНК-азною активністю були здатні утворювати біоплівки дуже високої щільності. Методом лазерної скануючої комфокальної мікроскопії були візуалізовані щільні ділянки біоплівок *Streptococcus pyogenes* й встановлено, що процесі свого розвитку біоплівки уроізолятів *Streptococcus pyogenes* проходять ряд етапів, де відбувається адгезія патогену на поверхні клітини; далі - фіксація з вивільненням позаклітинних полімерів та утворюються мікроколонії, які активно продукують фактори патогенності, а виділена матриця утримує разом всю колонію; двлі - мікроколонії зливаються і утворюється складна трьомірна структура - біоплівка, а внутрішньоклітинний матрикс захищає її від зовнішніх факторів; далі відбувається дисперсія, дисоціація та колонізація *Streptococcus pyogenes* з подальшим прикріпленням до поверхні клітин і утворенням нової колонії, що призводить до хронізації патологічного процесу. При вивченні стадій формування біоплівки уроізолятів *Proteus mirabilis* було виявлено, що після прикріплення бактерій до поверхні відбувається формування моношару з ущільненими ділянками біоплівки, ці результати узгоджуються з даними фахівців факультету біомолекулярних наук Університету Брайтона (Великобританія) [82]. Формування мікроколоній забезпечувалося коагрегацією з формуванням міжклітинних зв'язків, їх злиттям з подальшим кластеризацією, ці результати узгоджуються з дослідженнями фахівців відділення молекулярної мікробіології університету Данді (Великобританія) [79], які встановили, що біоплівки є спільнотами мікробних клітин, які укладені в екзополімерний матрикс, що самопродукується і складається з ліпідів, білків і екзополісахаридів.

У своєму дисертаційному дослідженні Enrique Jose Montagut для покращення діагностики інфекцій бактеріального генезу вивчав процес бактеріальної комунікації (QS), його вплив на патогенез захворювання та визначив роль експресії різних сигнальних молекул QS як інструментів для дослідження механізмів, що беруть участь у патогенезі бактеріальних захворювань, а також для оцінки потенційної ролі цих молекул як біомаркерів інфекції [133]. Для розробки нових стратегій боротьби з біоплівковими інфекціями критично важливим є глибоке розуміння структури біоплівки уропатогену. Отже, формування біоплівок – це багатостадійний процес, який призводить до змін фенотипових особливостей бактерій порівняно з їх планктонними формами та розвитку морфофункціональних змін у нирках, характерних для певних стадій формування біоплівки.

Для вивчення патофізіологічних механізмів пренатального впливу материнського ХЗЗСС на потомство було необхідо розробити експериментальну модель, яка максимально відображала всі ланки патогенезу хронічного перебігу урогенітальної інфекції у вагітних жінок. Основними перевагами запропонованої методики моделювання хронічного запального процесу сечостатевої системи у щурів популяції WAG є те, що спосіб реалізований на тваринах, які мають максимально близьку подібність гістоморфологічних параметрів плацентарного бар'єру з людським організмом, що дозволяє з достатньою впевненістю екстраполювати результати дослідження на людський організм та відтворення первинного джерела інфекційно-запального процесу в сечостатевих шляхах материнського організму має реальну сумісність з проблемою внутрішньоутробного розвитку патології нирок потомства для людини.

На підставі результатів проведеного власного дослідження та літературних джерел було визначено патофізіологічний механізм розвитку ХЗЗСС, зумовлених факторами патогенності уроізолятів *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, у вагітних (рис.7.1).

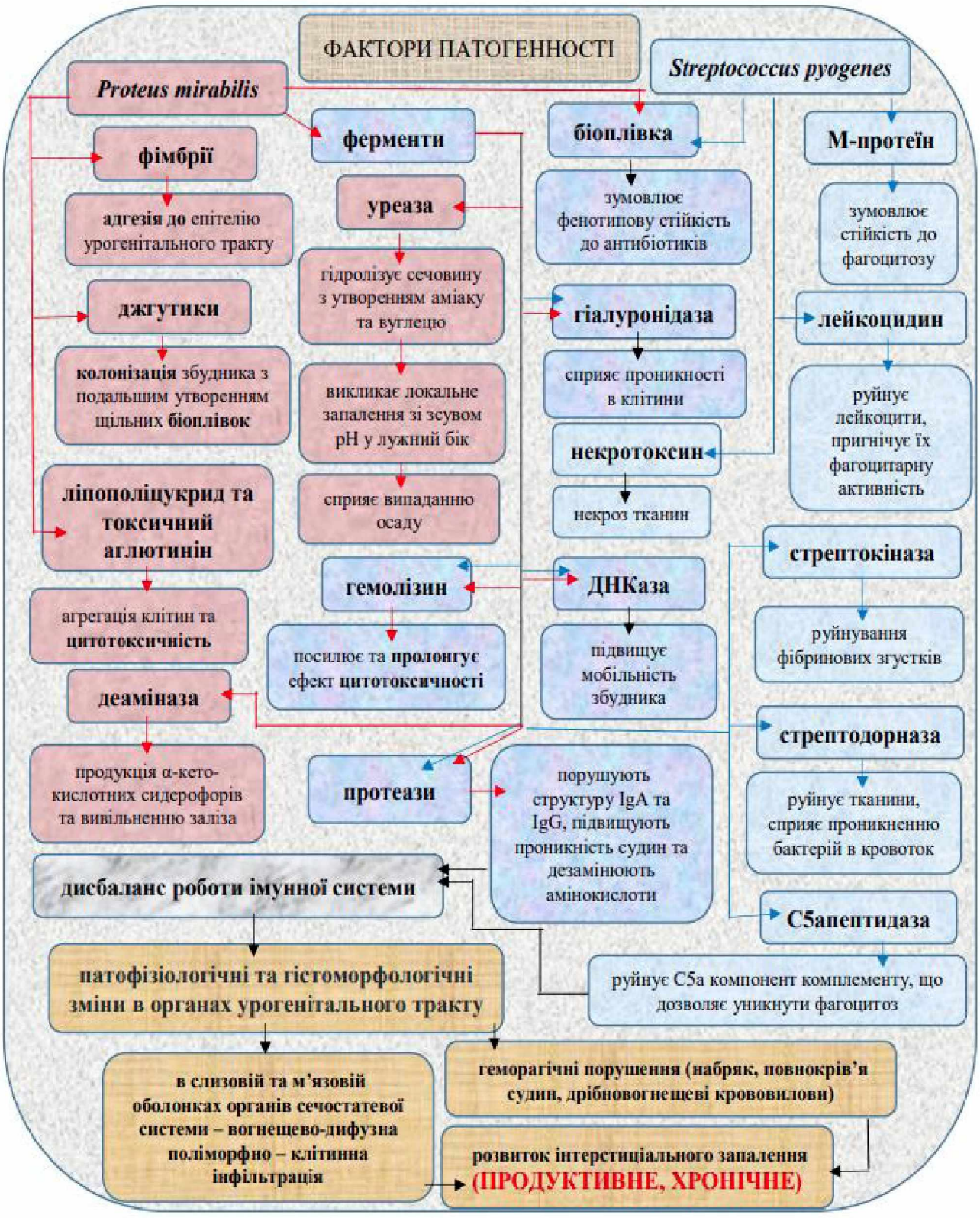

Рис. 7.1. Механізми розвитку хронічного запального захворювання сечостатевої системи, зумовленого факторами патогенності уроізолятів *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, у вагітних жінок.

Збудники *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*, найчастіше потрапляють до органів урогенітального тракту висхідним шляхом, найчастише це пов'язано з використанням катетерів [86, 105, 120], взаємодіють з Toll-подібними рецепторами, що призводить до розвитку запальної реакції, яка є надпотужною, і призводить до пошкодження ниркової тканини з розвитком фіброзу. Важлива роль у розвитку ХЗЗСС у вагітних відводиться зниженню неспецифічної резистентності та дисбалансу імунологічної реакції організму. Відомо, що імунодефіцитний стан реєструється практично у кожної вагітної жінки, що виявляється зниженням чисельності Т-лімфоцитів та збільшенням В-лімфоцитів, пригніченням фагоцитарної активності лейкоцитів, пригніченням неспецифічних факторів імунного захисту, таких як комплемент та лізоцим, наростанням циркулюючих імунних комплексів [149, 171]. Механізм розвитку ХЗЗСС, зумовленої *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, обгрунтовується дією факторів патогенності та вірулентності збудника [149]. Так, прикріплення *Proteus mirabilis* до тканин макрооргвнізму залежить від активності його фімбрій, які містять певні сполуки, що дозволяють прикріплюватися до певних місць в організмі господаря (ендотелію сечовивідних та генітальних шляхів) або інших поверхонь (наприклад, медичних катетерів), тож, фімбрії *Proteus mirabilis* сприяють швидкій адгезії до уроепітелію, а джутики, що містять флагелін, зумовлюють колонізацію збудника з подальшим утворенням щільних біоплівок. Основним фактором патогенності *Proteus mirabilis* є ліпополіцукрид, який разом з токсичним аглютиніном зумовлюють агрегацію клітин та цитотоксичність з одного боку, а фермен гемолізин – з іншого боку, що посилює та пролонгує ефект цитотоксичності. Інші ферменти патогенності, зокрема уреаза – розкладає (гідролізує) сечовину в якості джерела енергії з утворенням аміаку та вуглецю, це викликає локальне запалення зі зсувом pH у лужний бік, призводить до набряку й застою сечі, крім того, лужна сеча знижує розчинність як органічних, так і неорганічних сполук, сприяючи утворенню осаду та струвітних каменів (наприклад, фосфату амонію магнію та карбонату-

апатиту кальцію); протеази порушують структуру IgA та IgG й призводять до їх деградації, підвищують проникність судин та дезамінюють амінокислоти, що разом з дією деамінази призводить до продукції α-кетокислотних сидерофорів та вивільненню заліза; гіалуронідаза сприяє проникності в клітини макроорганізму [30, 120, 176].

Щоб краще зрозуміти причину персистенції та підвищеної вірулентності *Streptococcus pyogenes*, фахівцями кафедри молекулярних наук в університет Теннессі (США) було проаналізовано його секретований протеом та ідентифіковано два білки вірулентності: стрептококовий пірогенний екзотоксин та фермент ДНК-аза [11] та при підвищенні їх продукції з подальшою активацією дії це може призвести до негативних наслідків не тільки для здоров'я вагітної жінки, а й до негайного або віддаленого результату виникнення патологічного процесу у нащадків.

Дослідниками кафедри бактеріології вищої медичної школи Нагойського університету (Японія) при вивченні ферментів патогенності *Streptococcus pyogenes* було доведено, що поверхнево-асоційований білок, який локалізований в клітинній стінці *Streptococcus pyogenes* є важливою ДНКазою, яка бере участь у забезпеченні вірулентності [76].

Відомо, що факторами патогенності *Streptococcus pyogenes*, які зумовлюють розвиток хронічної форми урогенітальної інфекції є: по-перше, М-протеїн – головний фактор вірулентності, який зумовлює стійкість *Streptococcus pyogenes* до фагоцитозу; по-друге – це екзотоксини – лейкоцидин, який руйнує імунокомпетентні клітини лейкоцити, пригнічує їх фагоцитарну активність та некротоксин, що викликає некроз тканин у місті прикріплення та розмноження *Streptococcus pyogenes*; по-третє – це ферменти агресії: гіалуронідаза, яка підвищує проникність тканин, що полегшує проникність та розповсюдження збудника по організму; ДНК-аза – підвищує мобільність збудника та знижує в'язкість ексудату; протеаза – пригнічує імунну відповідь, посилює розповсюдження *Streptococcus pyogenes* по сечостатевій системі; стрептодорназа – руйнує тканини сечостатевої системи

й сприяє проникненню *Streptococcus pyogenes* у кровоток; стрептокіназа – сприяє руйнуванню фібринових згустків, що дозволяє патогену колонізувати організм; С5пептидаза руйнує С5а компонент комплементу, що дозволяє *Streptococcus pyogenes* уникнути фагоцитоз.

Отже, тривале антигенне навантаження в обох випадках призводить до патофізіологічних та гістоморфологічних змін в органах урогенітального тракту, таких як гемодинамічні порушення, що представлені набряком, повнокрів'ям судин та дрібновогнищевими крововиливами й запальною поліморфною клітинною інфільтрацією: вогнищевою в корковому шарі та дифузною в мозковому шарі з наявністю лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин, поодиноких нейтрофілів, еозинофілів, які підтверджують розвиток хронічно-рецидивуючої форми інфекції сечостатевої системи.

Таким чином, переваги запропонованої методики відтворення хронічного запального процесу сечостатевої системи дозволяють вважати її адекватною моделлю процесу розвитку внутрішньоутробної патології плода, що має місце і у вагітної жінки. Експериментальне дослідження патогенезу розвитку патології нирок потомства за впливу хронічного запального процесу урогенітального тракту запропонованим способом дозволить визначати напрями корекції і профілактики патології вагітності з метою попередження народження хворого потомства. Отже, введення патогену, виділеного від вагітних жінок з хронічним перебігом урогенітальної системи у сечостатеві шляхи за 20 днів до вагітності призводить до розвитку хронічного запального процесу сечостатевої системи.

Розробка даної моделі дозволяє вивчити патогенетичні особливості перебігу хронічної інфекції сечостатевої системи у вагітних, з високою діагностичною точністю верифікувати ступінь розвитку уропатології та обструктивних й склеротичних змін у нирках. Встановлені патогенетичні особливості розвитку хронічної урогенітальної інфекції розкривають закономірності порушень внутрішньониркового кровообігу і можуть

застосовуватися для об'єктивної ранньої оцінки структурних і функціональних змін в органах сечової системи, а також служити основою для індивідуальної терапії.

Встановлення провідних лабораторно-інструментальних критеріїв за допомогою розробленої експериментальної моделі, як прогностичних показників, сприятимуть диференційованому відбору хворих для інвазивних методик поглибленого урогенітального обстеження, вибору тактики ведення вагітних, доповнюють рекомендації щодо динамічного спостереження.

Звичайні лабораторні тести не відображають ранні стадії змін нирок та кінцевий результат у потомства, які піддавалися пренатального впливу ХЗЗСС. Методи візуалізації, які виявляють розвиток нефропатології нащадків, що народилися від матерів, у яких під час вагітності відбулось загострення ХЗЗСС, на ранніх стадіях можуть сприяти своєчасній діагностиці та терапії. УЗД є найбільш використовуваним методом візуалізації нирок, оскільки є неінвазивним методом дослідження і не містить радіації. Візуалізація нирок за допомогою УЗД була досліджена [57] на щурах Wistar за допомогою дослідницького сканера з високою частотою кадрів. Фахівці проводили УЗД візуалізацію нирок і судин у щурів з гіпертонією та відзначили, що УЗД нирок доречно використовувати в експериментах, особливо при динамічних спостереженнях [56]. Більшість клінічно значимих органів та структур черевної порожнини ідентифіковані у всіх суб'єктів дослідження. Хоча деякі дослідники [32] пропонують використовувати лінійний датчик 10-15 МГц для УЗД черевної порожнини у щурів, результати цього дослідження показали, що низькочастотні датчики, які зазвичай використовуються у ветеринарній практиці, також можуть використовуватися для діагностичної візуалізації цього виду. Однак цілком ймовірно, що використання більш високочастотних датчиків може забезпечити кращу деталізацію зображення, що дозволить покращити кортикомедулярну відмінність у нирках [14, 29].

Фахівці з Торонто показали, що патологічні процеси в нирках щурів, такі як інфільтративні новоутворення, часто спричиняють збільшення нирки [25],

хронічні патологічні стани, такі як інтерстиціальний нефрит, зазвичай пов'язані із зменшенням розміру нирки. Були виявлені значні зв'язки між висотою, шириною та довжиною нирки та масою тіла [150].

В даному дисертаційному дослідженні вперше проведено візуалізацію нирок за допомогою УЗД у різного віку потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу ХЗЗСС бактеріальної етіології. Було виявлено особливості зміни параметрів нирок залежно від віку та бактеріального чинника і встановлено, що достовірні зміни параметрів нирок визначалися у 2-місячних щурят, які піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*. Порівняння ультразвукових зображень між дослідними підгрупами та групою контролю можуть бути корисними при виявленні та інтерпретації різних патологічних особливостей нирок у дітей, особливо раннього віку.

Відомо, що показники клінічного аналізу крові мають велику прогностичну значимість для оцінки характеру перебігу запального процесу, розвитку та несприятливого результату, зокрема ризику розвитку патології нирок. Найбільш значущими параметрами периферичної крові є кількість лейкоцитів та показники лейкограми. Фахівцями доведено, що лейкоцитоз є одним з ранніх маркерів запальної реакції нирок та йому надається велике значення у прогнозуванні її результату [118]. Інформаційна та прогностична роль показників лейкограми внаслідок впливу материнського ХЗЗСС на потомство вивчена недостатньо. В результаті проведеного аналізу лейкограм у різні вікові періоди встановлено особливості зміни показників клінічного аналізу крові, що дозволяє своєчасно виявити негативні тенденції у розвитку патології нирок потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС та оцінити ризики виникнення ускладнень: динаміка зміни показників лейкограм суттєво відрізнялася залежно від етіологічного чинника та вікової категорії потомства, так, зміни у лейкоцитарній формулі у 1-місячніх й 2-місячних щурів за впливу *Streptococcus pyogenes* та у 2-місячних

щурів за впливу *Proteus mirabilis* свідчили про несприятливий прогноз перебігу нефропатології: лейкограми носили характер розгорнутого затяжного запального процесу, що дають підстави припустити подальший несприятливий перебіг патологічного процесу. До них слід віднести відсутність приросту числа моноцитів у 2-місячних щурів обох дослідних підгруп, лімфоцитів та еозинопенію, окрім 7-добових щурів за впливу *Streptococcus pyogenes*, які не мали тенденції до нормалізації. В експерименті виявлено, що у потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експерименттального материнського ХЗЗСС, спричиненому *Proteus mirabilis*, кілінгова активність нейтрофілів була пригніченою, особливо у 7-добових щурів, що є відображенням пролонгованого системного запального процесу як неспецифічної відповіді організму на фактор агресії бактеріальної етіології, а реакції антимікробного захисту нейтрофілів, які спостерігаються у 1-місячних щурів, які піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського ХЗЗСС, спричиненому *Streptococcus pyogenes*, є нетривалими та виснажуються у 2-місячному віці.

Виявлено динаміку змін показників еритропоезу залежно від виду збудника та віку нащадків, які піддавалися впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes* в пренатальному періоді та встановлено дефіцит еритропоетину у всіх дослідних групах, особливо у 2-місячних щурів за впливу *P. mirabilis*.

За впливу ХЗЗСС під час вагітності відбуваються зміни показників адаптивного імунітету у потомства: у 7-добових, 1- та 2-місячних щурят встановлено дисбаланс кількості субпопуляцій Т- лімфоцитів та дефіцит В - лімфоцитів у периферичній крові. Провідним фактором патогенезу В - лімфоцитопенії є підвищена сприйнятливість клітин до апоптозу.

Встановлено порушення імунного стану з пригніченням субпопуляції лімфоцитів Т-лімфоцитів ($CD3^+$ $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$, $CD25^+$) з одночасним підвіщенням субпопуляції клітін – активаторів апоптозу $CD95^+$ та експресії

молекул адгезії CD11b, що свідчить про розвиток запалення, особливо за впливу факторів патогенності уроізоляту *Streptococcus pyogenes*. Важливим діагностично-прогностичним патогенетичним маркером при розвитку нефропатології у потомства є підвищена експресія маркера $CD95^+$ при вираженому Т-клітинному дефіциті.

Є дослідження, в яких показано патогенетичне значення формування NETs при інфекційних захворюваннях бактеріальної етіології. Так, науковцями кафедри патології, мікробіології та імунології медичного центру університету Вандербільта (Нашвілл, Теннессі, США) встановили, що для досягнення максимальної бактерицидної активності нейтрофілів відбувається інтенсивний NETs: авторами в експерименті in vivo було показано, що вивільнення ферментів з первинних гранул у цитозоль є попередником NETs, і зниження інтенсивності первинної дегрануляції може вказувати на підвищений рівень NETs. Для ідентифікації NETs фахівцями було використано непроникний для мембран барвник для флуоресцентного фарбування ДНК-NETs і ці дослідження безперечно підтверджують, що утворення NETs сприяє захисту макроорганізму під час системної інфекції бактеріального генезу [134]. Науковцями бактеріологічної лабораторії національного інституту охорони здоров'я Гамільтона (Монтана, США) та кафедри мікробіології та імунології університету Айови (Айова, США) було показано, що нейтрофіли в осередку бактеріального запалення фагоцитують мікроби та активуються для вироблення супероксиду та інших активних форм кисню. Нейтрофіли містять антимікробні пептиди та ферменти, які працюють разом з АФК для знищення поглинутих бактерій з подальшим вивільненням хромосомної ДНК, утворюючі NETs, які захоплюють та утримують патогени, що вважається важливим компонентом вродженого захисту макроорганізму. Автори описують утворення NETs як цитолітичний процес і одночасно зазначають, що внаслідок внутрішньофагосомного знищення бактерій, які є збудниками гнійно-запальних захворювань, відбувається вивільнення

цитотоксичних антимікробних молекул, які можуть сприяти руйнуванню тканин макроорганізму та розвитку ускладнень [43].

Однак, вищезазначені дослідження не враховують аналіз комплексної взаємодії між здатністю до уловлювання антигенів NETs та при фагоцитозі й ролі ЛКБ при розвитку нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології.

Результати даного дослідження доповнюють наукові дані щодо патогенетичного значення NETs в розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу ХЗЗСС бактеріального ґенезу, та встановлено, що NETs забезпечують реалізацію роботи вродженого імунітету за рахунок бактеріостатичної дії на патогени з активацією бактерицидної дії ЛКБ у 7-добових щурів за впливу *Streptococcus pyogenes* з подальшим їх фагоцитозом. Отримали подальший розвиток наукові положення щодо встановлення ролі ЛКБ у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу ХЗЗСС бактеріального ґенезу, та встановлено, що підвищення рівня ЛКБ у фагоцитах у 7-добових щурів за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* свідчить про компенсаторне підвищення бактерицидності фагоцитів, а подальше зниження рівню ЛКБ у 1- та 2-місячних щурів та значне зниження вмісту ЛКБ у щурів за впливу *Proteus mirabilis*, призводить до пригнічення механізмів завершеності фагоцитозу і є прогностичною ознакою ризику розвитку нефропатології та у подальшому несприятливого перебігу запального процесу. Тобто показник рівня ЛКБ може бути використаний як маркер системної активації або пригнічення фагоцитарної відповіді. Це дозволить попередити розвиток нефропатології у немовлят, що народилися від матерів з даною патологією та знизити ризик виникнення ускладнень, розробити алгоритми обстеження та лікування вагітних, прогнозування та профілактики сечостатевої інфекції бактеріальної етіології, зменшити ризик прогресування захворювання та розвитку рецидивів.

Аналіз даних літератури вказує на наукову та практичну значущість досліджень цитокінового статусу при розвитку патології нирок у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології. Існують фахові публікації досліджень, в яких показано порушення рівнів цитокінів при захворюваннях нирок і ці повідомлення безперечно підтверджують роль запалення в патогенезі захворювань нирок [1, 121]. Однак, вони не враховують аналізу комплексної взаємодії між цитокінами при розвитку нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології. Крім того, вони не надають жодних доказів для визначення ролі цитокінів в патогенезі та прогресуванні захворювання у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології. Так, Sivick з колегами досліджували вплив інтерлейкінів, зокрема IL-17, на вроджений і адаптивний імунітет на експериментальній моделі трансуретральної *E. coli* – інфекції і було встановлено, що IL-17 не відіграє ролі в адаптивній імунній відповіді в сечовому міхурі, а навпаки, IL-17 сприяє елімінації бактерій в інфікованому сечовому міхурі на ранніх термінах: експресія IL-17 збільшується в нирках після інфікування протягом двох діб [185]. Фахівці запланували поглиблені експерименти, які мають бути зосереджені на дослідженні активності IL-17 у нирках після інфікування сечовивідних шляхів [19]. Ще в одному дослідженні фахівці [90] спостерігали коливання цитокінів при експериментальній обструкції сечоводу, і дійшли висновку, що дефіцит IL-10 посилював нирковий фіброз та тяжке запалення нирок у лабораторних тварин експериментальної групи, що проявилося у тяжкому пошкодженні канальців, відкладенні колагену та фібронектину. Було виявлено, що прозапальні цитокіни (IL-6 та IL-8) були високо експресовані. Дослідники припустили той факт, що IL-10 відіграє важливу роль у різних захворюваннях нирок, активуючи протизапальну відповідь, імунну регуляцію та полегшуючи фіброз ниркової тканини [94]. Проведений спрямований двовибірковий менделівський рандомізований аналіз виявив докази

причинно-наслідкових зв'язків між системними запальними модуляторами та підвищеним ризиком порушення функцій нирок [42, 111].

Результати даного дисертаційного дослідження доповнюють та уточнюють наукові дані щодо порушення цитокінового балансу у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології залежно від збудника та вікової категорії: прозапальні біомаркери IL- 1 та IL-6 були значно підвищені в дослідній групі порівняно з контрольною групою, а IL-2 – у 1-місячних щурят-потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС, зумовленого *Streptococcus pyogenes* та у 2-місячних щурят-потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis*; IL-17 – у 1-місячних щурят-потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС, як *Proteus mirabilis*, так і *Streptococcus pyogenes*. Протизапальні біомаркери сироватки крові були підвищені: IL-10 - у 7-добових та 2-місячних щурят-потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС, зумовленого *Streptococcus pyogenes*, а IL-4 – у 7-добових щурят-потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського ХЗЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis*.

Фахівці кафедр педіатрії та лабораторної медицини Дебреценського університету Угорщини [18] досліджували діагностичну цінність нирковоспецифічних ферментів, зокрема продукцію NAG, як раннього маркера гострого пошкодження нирок та дійшли висновку, що згідно з приведеним ROC-аналізом підвищення показників NAG достовірно вказував на виникнення гострого пошкодження нирок, чутливість і специфічність вище, ніж у показників швидкості клубочкової фільтрації та рівню креатиніну, але не було вивчено роль нирковоспецифічних ферментів у розвитку патології нирок у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології.

В даному дисертаційному дослідженні доведено роль нирковоспецифічних ферментів, зокрема NAG та γ-GT у розвитку

нефропатології у нащадків за умов впливу материнського ХЗЗСС бактеріального генезу, та запропоновано їх у якості прогностичних біомаркерів.

Таким чином, значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні патогенетичної ролі ЕРО, γ-GT, NAG, ЛКБ, IL-6, IL-10, IL-17, Ag-NETs, CD95, ЦІК у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗЗСС бактеріальної етіології, на підставі проведеного гематологічного, імунологічного, морфологічного, біохімічного аналізу з визначенням діагностичних маркерів ризику розвитку патології нирок залежно від віку потомства та виду патогену.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового завдання патологічної фізіології, що полягає у визначенні патогенетичних механізмів впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів під час вагітності на нирки потомства шляхом вивчення їх морфофункціональних особливостей, клітинного та гуморального імунітету, цитокінового балансу та активності нирковоспецифічних ферментів у потомства.

1. На підставі ретроспективного аналізу встановлено, що частота виникнення патології нирок у дітей залежить від виду уропатогену хронічного запального захворювання сечостатевої системи матері під час вагітності та віку дитини. При співставленні маніфестації захворювання нирок у дітей та етіологічного чинника запальних захворювань сечостатевої системи матері було встановлено, що нефропатологія при народженні реєструвалася у 36% випадків *Proteus mirabilis* та у 27% випадків *Streptococcus pyogenes*. У дітей у віці від 1 місяця до 3 років нефропатологія була спричинена дією факторів патогенності *Proteus mirabilis* у 39% випадків, *Proteus vulgaris* – у 28% випадків та *Streptococcus pyogenes* – у 17% випадків.
2. На підставі проспективного аналізу встановлено, що провідними збудниками хронічних запальних захворювань сечостатевої системи у вагітних жінок були *Proteus mirabilis* (38,2%) та *Streptococcus pyogenes* (16,4%), які характеризувались високою ДНК-азною активністю відповідно у 83,3% та 57,1% та здатністю формувати щільні біоплівки (3,86 од.ощ. та 4,48 од.ощ. відповідно), особливо у жінок у віці від 16 до 30 років у III триместрі, що сприяє тривалому й тяжкому перебігу у них запальних захворювань сечостатевої системи.
3. Розроблено в експерименті на самках щурів популяції WAG оригінальну модель хронічного запального процесу сечостатевої системи,

спричиненого *Proteus mirabilis* (10^8 КУО/мл) та *Streptococcus pyogenes* (10^6 КУО/мл) шляхом трансуретрального та вагінального введення по 0,2 мл добової бульйонної культури уроізолятів з додатковим одноразовим введенням інтраперитонеально на 10 добу референтних штамів *Proteus mirabilis* (ГІСК 160208 = SS F403) в концентрації 10^{10} КУО/мл та *Streptococcus pyogenes* (653; ІВС №1 ГІСК 130001) в концентрації 10^8 КУО/мл для посилення антигенного навантаження, зниження активації локальної імунної відповіді: даний спосіб відтворює пролонгований запальний процес протягом вагітності лабораторних тварин та точніше відображує аналогічний процес у вагітних жінок.

4. При ультразвуковому дослідженні встановлено, що розміри нирок потомства у дослідних групах були зменшені порівняно з групою контролю, але достовірні ($p<0,001$) зміни параметрів нирок визначалися у 2-місячних щурят за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes*, а ехогенність паренхіми була підвищена тільки у щурят за впливу *Streptococcus pyogenes* у всіх вікових групах, що свідчить про патологічні зміни у паренхімі та розвиток хронічного запалення.
5. Встановлено, що у 7-добових щурів за умов пренатального впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, було виявлено тяжке гальмування нефрогенезу, тоді як за умов впливу *Proteus mirabilis* виявлено затримку вікового нефрогенезу. У 1- та 2-місячного потомства за умов впливу *Streptococcus pyogenes* – фіброзні зміни в стромальному компоненті набували розширеного характеру, а у 1- та 2-місячних щурів за умов впливу *Proteus mirabilis* – у стромальному компоненті виявлено помірно виражені дисциркуляторні розлади.
6. Виявлено порушення еритропоезу з розвитком залізодефіцитної анемії у потомства за умов впливу хронічного запального захворювання сечостатевої системи матері під час вагітності. Патофізіологічна роль

ферментів агресії патогенів, які сприяють лізису еритроцитів з подальшим їх критичним зниженням призводить до індукції ниркової анемії, що пов'язано з порушенням ниркового синтезу еритропоетину.

7. Виявлено порушення імунного статусу з пригніченням субпопуляції лімфоцитів $CD3^+$ $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$, $CD25^+$ з одночасним підвищенням субпопуляції клітін – активаторів апоптозу $CD95^+$ та експресії молекул адгезії CD11b. Провідним фактором патогенезу В - лімфоцитопенії є підвищена сприйнятливість клітин до апоптозу. Доведено, що дисбаланс про- й протизапальних інтерлейкінів сприяє розвитку нефропатології у потомства за впливу уроізолятів, особливо *Streptococcus pyogenes*.
8. Показано, що нейтрофільні позаклітинні пастки забезпечують реалізацію роботи вродженого імунітету за рахунок бактеріостатичної дії на патогени з активацією бактерицидної дії лізосомально-катіонних білків у 7-добових щурів за умов впливу *Streptococcus pyogenes* з подальшим їх фагоцитозом.
9. Встановлено стабільне підвищення концентрації N-ацетил-b-D-глюкозамінідази в обох дослідних групах, що пояснюється дисфункцією ниркових канальців; суттєве послідовне динамічне зростання активності γ-глутамілтранспептидази обумовлено пошкодженням мембран клітин ниркових канальців, збільшення лактатдегідрогенази у 7-добових щурів обох дослідних груп свідчить про цитоліз клітин канальців внаслідок гіпоксії, особливо за умов впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes*.
10. На підставі кореляційного аналізу проведена систематизація провідних діагностичних показників, що у підсумку зазначає концепцію роботи, а саме: біомаркерами визначення ризику розвитку патології нирок у щурів за впливу *Streptococcus pyogenes* є: для 7-добового потомства - γ- глутамілтранспептидаза та лізосомально-катіонні білки, 1-місячних щурів – N-ацетил-b-D-глюкозамінідаза та IL-10, для 2-місячних щурів – N-ацетил-b-D-глюкозамінідаза та лізосомально-катіонні білки.

Біомаркерами визначення ризику розвитку патології нирок у щурів за впливу *Proteus mirabilis* є: для 7-добового потомства – еритропоетин та кількість антигенів в нейтрофільних позаклітинних пастках, 1-місячних щурів – IL-10, кількість антигенів в нейтрофільних позаклітинних пастках та γ-глутамілтранспептидаза, для 2-місячних щурів – еритропоетин, IL-6 та циркулюючі імунні комплекси.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасного виявлення ризику розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології, рекомендується використовувати біомаркери, які систематезовані у модель і включають визначення гематологічних, імунологічних, біохімічних показників, а саме: EPO, γ-GT, NAG, ЛКБ, IL-6, IL-10, IL-17, Ag-NETs, $CD95^{+}$, ЦІК.

2. Оригінальну модель хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології рекомендовано застосовувати в експериментальній медицині, що дозволить у подальшому розробити сучасні схеми лікування хронічних запальних захворювань у вагітних жінок з метою запобігання розвитку нефропатології у потомства.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ahmadian, E., Saadat, Y. R., Abdolahinia, E. D., Bastami, M., Shoja, M. M., Vahed, S. Z., & Ardalan, M. (2022). The role of cytokines in nephrotic syndrome. *Mediators of Inflammation*, 1–9. https://doi.org/10.1155/ 2022/6499668.
2. Ailes, E. C., Gilboa, S. M., Gill, S. K., Broussard, C. S., Crider, K. S., Berry, R. J., Carter, T. C., Hobbs, C. A., Interrante, J. D., Reefhuis, J., & and The National Birth Defects Prevention Study (2016). Association between antibiotic use among pregnant women with urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, *106*(11), 940–949. https://doi.org/10.1002/ bdra.23570.
3. Albright, C. M., Ali, T. N., Lopes, V., Rouse, D. J., & Anderson, B. L. (2015). Lactic acid measurement to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *American journal of perinatology*, *32*(5), 481–486. https://doi.org/10.1055/s-0034-1395477.
4. Ali, A. H., Reda, D. Y. & Ormago, M. D. (2022). Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of urinary tract infection among pregnant women attending Hargeisa Group Hospital, Hargeisa, Somaliland. *Sci Rep* 12, 1419/ https://doi.org/10.1038/s41598-022-05452-z.
5. Al-Orphaly, M., Hadi, H. A., Eltayeb, F. K., Al-Hail, H., Samuel, B. G., Sultan, A. A., & Skariah, S. (2021). Epidemiology of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa in the Middle East and North Africa Region. *mSphere*, *6*(3), e00202-21. https://doi.org/10.1128/mSphere.00202-21.
6. Alwahaibi, N., Alissaei, H., Al-Kalbani, A., Alabri, N., Allawati, Z., & Albalooshi, M. (2016). Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls. *Saudi journal of kidney diseases and*

transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia, *27*(6), 1123–1128. https://doi.org/10.4103/1319-2442.194594.

7. Ansaldi, Y., & Martinez de Tejada Weber, B. (2023). Urinary tract infections in pregnancy. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *29*(10), 1249–1253. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.015.
8. Archabald, K. L., Friedman, A., Raker, C. A., & Anderson, B. L. (2009). Impact of trimester on morbidity of acute pyelonephritis in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, *201*(4), 406.e1–406.e4064. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.067.
9. Atkinson, M. A., Martz, K., Warady, B. A., & Neu, A. M. (2010). Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *25*(9), 1699–1706. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1538-6.
10. Ayoyi, A. O., Kikuvi, G., Bii, C., & Kariuki, S. (2017). Prevalence, aetiology and antibiotic sensitivity profile of asymptomatic bacteriuria isolates from pregnant women in selected antenatal clinic from Nairobi, Kenya. *The Pan African medical journal*, *26*, 41. https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.41.10975.
11. Aziz, R. K., Ismail, S. A., Park, H. W., & Kotb, M. (2004). Post-proteomic identification of a novel phage-encoded streptodornase, Sda1, in invasive M1T1 Streptococcus pyogenes. *Molecular microbiology*, *54*(1), 184–197. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04255.x.
12. Baer, R. J., Nidey, N., Bandoli, G., Chambers, B. D., Chambers, C. D., Feuer, S., Karasek, D., Oltman, S. P., Rand, L., Ryckman, K. K., & Jelliffe-Pawlowski, L. L. (2021). Risk of Early Birth among Women with a Urinary Tract Infection: A Retrospective Cohort Study. *AJP reports*, *11*(1), e5–e14. https://doi.org/10.1055/s-0040-1721668.

13. Balachandran, L., Jacob, L., Al Awadhi, R., Yahya, L. O., Catroon, K. M., Soundararajan, L. P., Wani, S., Alabadla, S., & Hussein, Y. A. (2022). Urinary Tract Infection in Pregnancy and Its Effects on Maternal and Perinatal Outcome: A Retrospective Study. *Cureus*, *14*(1), e21500. https://doi.org/10.7759/cureus.21500.

14. Banzato, T., Bellini, L., Contiero, B., Martin, A., Balikçi, S., & Zotti, A. (2014). Abdominal anatomic features and reference values determined by use of ultrasonography in healthy common rats (Rattus norvegicus). *American journal of veterinary research*, *75*(1), 67–76. https://doi.org/10.2460/ajvr.75.1.67.

15. Baracco, R., & Kamat, D. (2020). Pediatric Nephrology. *Pediatric annals*, *49*(6), e248–e249. https://doi.org/10.3928/19382359-20200520-03.

16. Bazzano, T., Restel, T. I., Porfirio, L. C., Souza, A. S., & Silva, I. S. (2015). Renal biomarkers of male and female Wistar rats (Rattus norvegicus) undergoing renal ischemia and reperfusion. *Acta cirurgica brasileira*, *30*(4), 277–288. https://doi.org/10.1590/S0102-865020150040000007.

17. Bazzi, C., Petrini, C., Rizza, V., Arrigo, G., Napodano, P., Paparella, M., & D'Amico, G. (2002). Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *17*(11), 1890–1896. https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1890.

18. Bíró, E., Szegedi, I., Kiss, C., Oláh, A. V., Dockrell, M., Price, R. G., & Szabó, T. (2022). The role of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase in early detection of acute kidney injury among pediatric patients with neoplastic disorders in a retrospective study. *BMC pediatrics*, *22*(1), 429. https://doi.org/10.1186/s12887-022-03416-w

19. Biswas, P. S. (2018). IL-17 in Renal Immunity and Autoimmunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *201*(11), 3153–3159. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801042.

20. Bondarenko, O., Mishyn, Yu., Myroshnychenko, M., Mishyna, M., Marchese, A., Pisi, R., Aiello, M., & Chetta, A. (2025). Results of a retrospective analysis to identify the causes of nephropathologies in prenatal children exposed to maternal inflammatory process of bacterial etiology of the genitourinary system. *Acta Biomed.* 96(6):17243. doi:10.23750/abm.v96i6.17243.

21. Bruxvoort, K. J., Bider-Canfield, Z., Casey, J. A., Qian, L., Pressman, A., Liang, A. S., Robinson, S., Jacobsen, S. J., & Tartof, S. Y. (2020). Outpatient Urinary Tract Infections in an Era of Virtual Healthcare: Trends From 2008 to 2017. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(1), 100–108. https://doi.org/10.1093/cid/ciz764.

22. Buxton, R. (2016). Blood Agar Plates and Hemolysis Protocols. American Society for Microbiology. 9. https://asm.org/getattachment/7ec0de2b-bb16-4f6e-ba07-2aea25a43e76 /protocol-2885.

23. Cabiddu, G., Castellino, S., Gernone, G., Santoro, D., Moroni, G., Giannattasio, M., Gregorini, G., Giacchino, F., Attini, R., Loi, V., Limardo, M., Gammaro, L., Todros, T., & Piccoli, G. B. (2016). A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *Journal of nephrology*, *29*(3), 277–303. https://doi.org/10.1007/s40620-016-0285-6.

24. Cantero-Navarro, E., Rayego-Mateos, S., Orejudo, M., Tejedor-Santamaria, L., Tejera-Muñoz, A., Sanz, A. B., Marquez-Exposito, L., Marchant, V., Santos-Sanchez, L., Egido, J., Ortiz, A., Bellon, T., Rodrigues-Diez, R. R., & Ruiz-Ortega, M. (2021). Role of Macrophages and Related Cytokines in Kidney Disease. *Frontiers in medicine*, *8*, 688060. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.688060.

25. Car, B., Eng, V., Everds, N., Suckow, M., Weisbroth, S. & Franklin, C. (2005). Clinical pathology of the rat. The laboratory rat. 2nd ed. *Toronto: Academic Press*,127-146.

26. Carter, A. M. (2020). Animal models of human pregnancy and placentation: alternatives to the mouse. *Reproduction*, *160*(6), R129–R143. https://doi.org/10.1530/rep-20-0354.

27. Cepas, V., López, Y., Muñoz, E., Rolo, D., Ardanuy, C., Martí, S., Xercavins, M., Horcajada, J. P., Bosch, J., & Soto, S. M. (2019). Relationship Between Biofilm Formation and Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, *25*(1), 72–79. https://doi.org/10.1089/ mdr.2018.0027.

28. Chathley, U. C., Sharma, S., & Chhibber, S. (1996). Lipopolysaccharide-induced resistance in mice against ascending urinary tract infection with Klebsiella pneumoniae. *Folia microbiologica*, *41*(4), 373–376. https://doi.org/10.1007/ BF02814718.

29. Chen, J. Y., Chen, H. L., Wu, S. H., Tsai, T. C., Lin, M. F., Yen, C. C., Hsu, W. H., Chen, W., & Chen, C. M. (2012). Application of high-frequency ultrasound for the detection of surgical anatomy in the rodent abdomen. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, *191*(2), 246–252. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.12.024.

30. Chew, R., Thomas, S., Mantha, M. L., Killen, J. P., Cho, Y., & Baer, R. A. (2012). Large urate cystolith associated with Proteus urinary tract infection. *Kidney international*, *81*(8), 802. https://doi.org/10.1038/ ki.2011.506.

31. Choong, S., & Whitfield, H. (2000). Biofilms and their role in infections in urology. *BJU international*, *86*(8), 935–941. https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00949.x.

32. Christensen, M., Porsgaard, T., Perens, J., Sembach, F.E., Hansen, H.B. & Ougaard, M. (2023). Ultrasound and 3D imaging characterization of a rat

model of polycystic kidney disease, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38. https://doi.org/10.1093/ndt/gfad063c-5842.

33. Chu, C. M., & Lowder, J. L. (2018). Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *American journal of obstetrics and gynecology*, *219*(1), 40–51. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.231.
34. Cocchiaro, P., De Pasquale, V., Della Morte, R., Tafuri, S., Avallone, L., Pizard, A., Moles, A., & Pavone, L. M. (2017). The Multifaceted Role of the Lysosomal Protease Cathepsins in Kidney Disease. *Frontiers in cell and developmental biology*, *5*, 114. https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00114.
35. Cohen, R., Gutvirtz, G., Wainstock, T., & Sheiner, E. (2019). Maternal urinary tract infection during pregnancy and long-term infectious morbidity of the offspring. *Early human development*, *136*, 54–59. https://doi.org/10.1016/ j.earlhumdev.2019.07.002.
36. Committee Opinion No. 717: Sulfonamides, Nitrofurantoin, and Risk of Birth Defects. (2017). *Obstetrics and gynecology*, *130*(3), e150–e152. https://doi.org/ 10.1097/AOG.0000000000002300.
37. Conway, L. J., Carter, E. J., & Larson, E. L. (2015). Risk Factors for Nosocomial Bacteremia Secondary to Urinary Catheter-Associated Bacteriuria: A Systematic Review. *Urologic nursing*, *35*(4), 191–203. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /26402994/.
38. Corrales, M., Corrales-Acosta, E., & Corrales-Riveros, J. G. (2022). Which Antibiotic for Urinary Tract Infections in Pregnancy? A Literature Review of International Guidelines. *Journal of clinical medicine*, *11*(23), 7226. https://doi.org/10.3390/jcm11237226.
39. Cortvrindt, C., Speeckaert, R., Moerman, A., Delanghe, J. R., & Speeckaert, M. M. (2017). The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology*, *49*(3), 247–258. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.01.003.
40. Costerton, J. W., Cheng, K. J., Geesey, G. G., Ladd, T. I., Nickel, J. C., Dasgupta, M., & Marrie, T. J. (1987). Bacterial biofilms in nature and

disease. *Annual review of microbiology*, *41*, 435–464. https://doi.org/10.1146/annurev.mi.41.100187. 002251.

41. Cui, L., Sheng, Y., Sun, M., Hu, J., Qin, Y., & Chen, Z. J. (2016). Chronic Pelvic Inflammation Diminished Ovarian Reserve as Indicated by Serum Anti Mülerrian Hormone. *PloS one*, *11*(6), e0156130. https://doi.org/10.1371/ journal.pone 0156130.
42. Das, A., Barman, B., Bhattacharya, P., Lynrah, K. G., Tiewsoh, I., & Phukan, P. (2022). Inflammation and Its Determinants in Patients With Chronic Kidney Disease: A Study From North Eastern Region of India. *Cureus*, *14*(1), e20917. https://doi.org/10.7759/cureus.20917.
43. DeLeo, F. R., & Allen, L. H. (2020). Phagocytosis and neutrophil extracellular traps. *Faculty reviews*, *9*, 25. https://doi.org/10.12703/r/9-25.
44. de Souza, H. D., Diório, G. R. M., Peres, S. V., Francisco, R. P. V., & Galletta, M. A. K. (2023). Bacterial profile and prevalence of urinary tract infections in pregnant women in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, *23*(1), 774. https://doi.org/10.1186/s12884-023-06060-z.
45. Del Pozo, J. L. (2018). Biofilm-related disease. *Expert review of anti-infective therapy*, *16*(1), 51–65. https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1417036.
46. Demmers, M. W., Niens, M., van der Haar, G., van der Zaag-Loonen, H. J., Hoffmann, J. J., & Adriaansen, H. J. (2019). Functional iron deficiency markers are absent during pregnancy despite evidence of low iron stores. *Annals of clinical biochemistry*, *56*(4), 450–456. https://doi.org/10.1177/0004563219837290.
47. Desai, J., Kumar, S. V., Mulay, S. R., Konrad, L., Romoli, S., Schauer, C., Herrmann, M., Bilyy, R., Müller, S., Popper, B., Nakazawa, D., Weidenbusch, M., Thomasova, D., Krautwald, S., Linkermann, A., & Anders, H. J. (2016). PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling. *European journal of immunology*, *46*(1), 223–229. https://doi.org/ 10.1002/eji.201545605.

48. Deutch, C. E. (2017). Limited effectiveness of over-the-counter plant preparations used for the treatment of urinary tract infections as inhibitors of the urease activity from Staphylococcus saprophyticus. *Journal of applied microbiology*, *122*(5), 1380–1388. https://doi.org/10.1111/jam.13430.

49. DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., Sun, C. L., Goltsman, D. S., Wong, R. J., Shaw, G., Stevenson, D. K., Holmes, S. P., & Relman, D. A. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(35), 11060–11065. https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112.

50. Ekwealor, P. A., Ugwu, M. C., Ezeobi, I., Amalukwe, G., Ugwu, B. C., Okezie, U., Stanley, C., & Esimone, C. (2016). Antimicrobial Evaluation of Bacterial Isolates from Urine Specimen of Patients with Complaints of Urinary Tract Infections in Awka, Nigeria. *International journal of microbiology*, *2016*, 9740273. https://doi.org/10.1155/2016/9740273.

51. ElAlfy, M. S., El-Farrash, R. A., Taha, H. M., Ismail, E. A., & Mokhtar, N. A. (2020). Auditory brainstem response in full-term neonates born to mothers with iron deficiency anemia: relation to disease severity. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *33*(11), 1881–1888. https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533940.

52. El-Kashif, M. M. L. (2019). Urinary Tract Infection among Pregnant Women and their Associated Risk Factors: A Cross-Sectional Study. *Biomed Pharmacol J.12(4).* https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1832.

53. Elzayat, M. A., Barnett-Vanes, A., Dabour, M. F. E., & Cheng, F. (2017). Prevalence of undiagnosed asymptomatic bacteriuria and associated risk factors during pregnancy: a cross-sectional study at two tertiary centres in

Cairo, Egypt. *BMJ Open*, *7*(3), e013198. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013198.

54. Fadrowski, J. J., Pierce, C. B., Cole, S. R., Moxey-Mims, M., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2008). Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, *3*(2), 457–462. https://doi.org/10.2215/CJN.03020707.
55. Fang, L., Shen, B., Zhang, H., Yin, N., Cai, J., Zhang, J., & Zhao, H. (2023). Clinical features and prognosis of pregnancy-related renal damage and pregnancy after chronic kidney disease. *BMC pregnancy and childbirth*, *23*(1), 619. https://doi.org/10.1186/s12884-023-05941-7.
56. Fleig, S., Magnuska, Z. A., Koczera, P., Salewski, J., Djudjaj, S., Schmitz, G., & Kiessling, F. (2024). Advanced ultrasound methods to improve chronic kidney disease diagnosis. *Npj imaging*, *2*(1), 22. https://doi.org/10.1038/s44303-024-00023-5.
57. Foiret, J., Zhang, H., Ilovitsh, T., Mahakian, L., Tam, S., & Ferrara, K. W. (2017). Ultrasound localization microscopy to image and assess microvasculature in a rat kidney. *Scientific reports*, *7*(1), 13662. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13676-7.
58. Gajdacs, M., & Urban, E. (2019). Comparative epidemiology and resistance trends of *Proteus mirabilis* in urinary tract infections of inpatients and outpatients: A 10-year retrospective study. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *8*(3), 91. https://doi.org/10.3390/antibiotics8030091.
59. Garcia, M. C., Lee, J. T., Ramsook, C. B., Alsteens, D., Dufrêne, Y. F., & Lipke, P. N. (2011). A role for amyloid in cell aggregation and biofilm formation. *PloS one*, *6*(3), e17632. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017632
60. Gebretensaie, Y., Atnafu, A., Girma, S., Alemu, Y., & Desta, K. (2023). Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infection, Associated Risk Factors, and Antimicrobial Resistance Pattern in Addis Ababa, Ethiopia: A Cross-

Sectional Study. *Infection and drug resistance*, *16*, 3041–3050. https://doi.org/10.2147/ IDR.S402279.

61. Gendel, G., & Nolan, R. (2021). Pregnant patient in the emergency department: An observational investigation of predictive values of symptoms and lab measures in predicting culture confirmed urinary tract infection. *The American journal of emergency medicine*, *44*, 439–440. https://doi.org/10.1016/ j.ajem.2020. 05.092.
62. Geraud, N., Casemayou, A., Alves, M., Breuil, B., Tkaczyk, M., Stańczyk, M., Szaflik, K., Talar, T., Decramer, S., Klein, J., Schanstra, J. P., & Meyer, B. B. (2025). Evaluation of predictive performance of fetal urinary inflammatory markers of postnatal kidney function in fetuses with posterior urethral valves. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *40*(4), 1023–1032. https://doi.org/10.1007/s00467-024-06608-x.
63. Gerceker, D., Karasartova, D., Elyürek, E., Barkar, S., Kiyan, M., Ozsan, T. M., Calgin, M. K., & Sahin, F. (2009). A new, simple, rapid test for detection of DNase activity of microorganisms: DNase Tube test. *The Journal of general and applied microbiology*, *55*(4), 291–294. https://doi.org/10.2323/jgam.55.291.
64. Gharaghani, M., Rezaei-Matehkolaei, A., Hardani, A. K., & Zarei Mahmoudabadi, A. (2021). Genotypic diversity and antifungal susceptibility pattern of Candida albicans species isolated from hospitalized paediatric patients with urinary tract infection in Iran. *Journal of applied microbiology*, *131*(2), 1017–1027. https://doi.org/10.1111/jam.15006.
65. Glaser, A. P., & Schaeffer, A. J. (2015). Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *The Urologic clinics of North America*, *42*(4), 547–560. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004.
66. Gluba-Brzozka, A., Franczyk, B., Olszewski, R., & Rysz, J. (2020). The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *International journal of molecular sciences*, *21*(3), 725. https://doi.org/10.3390/ijms21030725.

67. Gomi, H., Goto, Y., Laopaiboon, M., Usui, R., & Mori, R. (2015). Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2015*(2), CD009216. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009216.pub2.

68. Gounden, V., Bhatt, H., & Jialal, I. (2024). Renal Function Tests. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821. PMID: 29939598.

69. Govindarajan, D. K., & Kandaswamy, K. (2022). Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. *Cell surface (Amsterdam, Netherlands)*, *8*, 100075. https://doi.org/10.1016/j.tcsw.2022.100075.

70. Gu, J., Song, P., Chen, X., Yang, Z., Zhang, X., & Bai, Y. (2022). Comparative study of the bacterial distribution and antimicrobial susceptibility of uropathogens in older and younger patients with urinary stones. *BMC geriatrics*, *22*(1), 195. https://doi.org/10.1186/s12877-022-02886-y.

71. Gunther, F., Scherrer, M., Kaiser, S. J., DeRosa, A., & Mutters, N. T. (2017). Comparative testing of disinfectant efficacy on planktonic bacteria and bacterial biofilms using a new assay based on kinetic analysis of metabolic activity. *Journal of applied microbiology*, *122*(3), 625–633. https://doi.org/10.1111/jam.13358.

72. Guo, Y., Deng, X., Liang, Y., Zhang, L., Zhao, G. P., & Zhou, Y. (2018). The draft genomes and investigation of serotype distribution, antimicrobial resistance of group B Streptococcus strains isolated from urine in Suzhou, China. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, *17*(1), 28. https://doi.org/10.1186/s12941-018-0280-y.

73. Gupta, S., Kakkar, V., & Bhushan, I. (2019). Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microbial pathogenesis*, *136*, 103696. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103696.

74. Hamza, E., Metzinger, L., & Metzinger-Le Meuth, V. (2020). Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. *Cells*, *9*(9), 2039. https://doi.org/10.3390/cells9092039.

75. Han, H.I., Skvarca, L.B., Espiritu, E.B., Davidson, A.J., & Hukriede, N.A. (2019). The role of macrophages during acute kidney injury: destruction and repair. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *34*(4), 561–569. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3883-1.

76. Hasegawa, T., Minami, M., Okamoto, A., Tatsuno, I., Isaka, M., & Ohta, M. (2010). Characterization of a virulence-associated and cell-wall-located DNase of Streptococcus pyogenes. *Microbiology (Reading, England)*, *156*(Pt 1), 184–190. https://doi.org/10.1099/mic.0.031955-0.

77. Hebel, R., & Stromberg M.W. (1986). Anatomy and embryology of the laboratory rat. Günzburg, Germany: Appel-Druck Donau-Verlag GmbH. 1-271. Wörthsee: BioMed; MMS ID 996408123406676; ISBN 9783980123402; ISBN 3980123405; NLM Unique ID 8803114.

78. Henderson, J. T., Webber, E. M., & Bean, S. I. (2019). Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, *322*(12), 1195–1205. https://doi.org/10.1001/jama.2019.10060.

79. Hobley, L., Harkins, C., MacPhee, C. E., & Stanley-Wall, N. R. (2015). Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. *FEMS microbiology reviews*, *39*(5), 649–669. https://doi.org/10.1093/femsre/fuv015.

80. Hoffelder, L. P., Bocchi, M. H. M., Nascimento, T. F., Borges, V. T. M., & Bocchi, S. C. M. (2023). Pre-natal non-drug interventions to prevent urinary infection: integrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, *6*(3), 13271–13286. https://doi.org/10.34119/bjhrv6n3-380.

81. Hogg, R. J., Furth, S., Lemley, K. V., Portman, R., Schwartz, G. J., Coresh, J., Balk, E., Lau, J., Levin, A., Kausz, A. T., Eknoyan, G., Levey, A. S., &

National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2003). National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, *111*(6 Pt 1), 1416–1421. https://doi.org/ 10.1542/peds. 111.6.1416.

82. Holling, N., Dedi, C., Jones, C. E., Hawthorne, J. A., Hanlon, G. W., Salvage, J. P., Patel, B. A., Barnes, L. M., & Jones, B. V. (2014). Evaluation of environmental scanning electron microscopy for analysis of Proteus mirabilis crystalline biofilms in situ on urinary catheters. *FEMS microbiology letters*, *355*(1), 20–27. https://doi.org/10.1111/1574-6968.12451.
83. Hooton, T. M., Roberts, P. L., Cox, M. E., & Stapleton, A. E. (2013). Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *The New England journal of medicine*, *369*(20), 1883–1891. https://doi.org/ 10.1056/NEJMoa 1302186.
84. Hounkpatin, H. O., Fraser, S. D. S., Glidewell, L., Blakeman, T., Lewington, A., & Roderick, P. J. (2019). Predicting Risk of Recurrent Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Nephron*, *142*(2), 83–90. https://doi.org/10.1159/000497385.
85. Hudson, R. E., Job, K. M., Sayre, C. L., Krepkova, L. V., Sherwin, C. M., & Enioutina, E. Y. (2022). Examination of Complementary Medicine for Treating Urinary Tract Infections Among Pregnant Women and Children. *Frontiers in pharmacology*, *13*, 883216. https://doi.org/10.3389/ fphar.2022.883216.
86. Jacobsen, S. M., Stickler, D. J., Mobley, H. L., & Shirtliff, M. E. (2008). Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis. *Clinical microbiology reviews*, *21*(1), 26–59. https://doi.org/ 10.1128/CMR.00019-07.

87. Janardhan, S., Kim, S., Cukovic, B., Demissie, S., Roth, P., & Blau, J. (2024). Urinary Tract Infections in Low Birth Weight Neonates. *American journal of perinatology*, *41*(S 01), e775–e779. https://doi.org/10.1055/s-0042-1757454.

88. Jesudason, S., & Lightstone, L. (2025). Pregnancy as a Window to Current and Future Kidney Health-An Opportunity. *Kidney international reports*, *10*(3), 645–649. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.01.015.

89. Jeyabalan, A., & Lain, K. Y. (2007). Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *The Urologic clinics of North America*, *34*(1), 1–6. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2006.10.008.

90. Jin, Y., Liu, R., Xie, J., Xiong, H., He, J. C., & Chen, N. (2013). Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, *93*(7), 801–811. https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.64.

91. Johnson, C. Y., Rocheleau, C. M., Howley, M. M., Chiu, S. K., Arnold, K. E., & Ailes, E. C. (2021). Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy. *Journal of women's health (2002)*, *30*(11), 1556–1564. https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8946.

92. Jurałowicz, E., Bartoszko-Tyczkowska, A., Tyczkowska-Sieroń, E., & Kurnatowska, I. (2020). Etiology and bacterial susceptibility to antibiotics in patients with recurrent lower urinary tract infections. *Polish archives of internal medicine*, *130*(5), 373–381. https://doi.org/10.20452/pamw.15284.

93. Kazemier, B. M., Koningstein, F. N., Schneeberger, C., Ott, A., Bossuyt, P. M., de Miranda, E., Vogelvang, T. E., Verhoeven, C. J., Langenveld, J., Woiski, M., Oudijk, M. A., van der Ven, J. E., Vlegels, M. T., Kuiper, P. N., Feiertag, N., Pajkrt, E., de Groot, C. J., Mol, B. W., & Geerlings, S. E. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious diseases*, *15*(11), 1324–1333. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5.

94. Kim, D. H., Chun, S. Y., Lee, E., Kim, B., Yoon, B., Gil, H., Han, M. H., Ha, Y. S., Lee, J. N., Kwon, T. G., Kim, B. S., & Jang, B. I. (2021). IL-10 Deficiency Aggravates Renal Inflammation, Fibrosis and Functional Failure in High-Fat Dieted Obese Mice. *Tissue engineering and regenerative medicine*, *18*(3), 399–410. https://doi.org/10.1007/s13770-020-00328-7.

95. Kindinger, L. M., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Marchesi, J. R., Smith, A., McDonald, J. A., Terzidou, V., Cook, J. R., Lees, C., Israfil-Bayli, F., Faiza, Y., Toozs-Hobson, P., Slack, M., Cacciatore, S., Holmes, E., Nicholson, J. K., Teoh, T. G., & Bennett, P. R. (2016). Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. *Science translational medicine*, *8*(350), 350ra102. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1026.

96. Kline, K. A., Schwartz, D. J., Gilbert, N. M., Hultgren, S. J., & Lewis, A. L. (2012). Immune modulation by group B Streptococcus influences host susceptibility to urinary tract infection by uropathogenic Escherichia coli. *Infection and immunity*, *80*(12), 4186–4194. https://doi.org/ 10.1128/IAI.00684-12.

97. Knobel, R. B., & Smith, J. M. (2014). Laboratory blood tests useful in monitoring renal function in neonates. *Neonatal network: NN*, *33*(1), 35–40. https://doi.org/10.1891/0730-0832.33.1.35.

98. Kostakioti, M., Hadjifrangiskou, M., & Hultgren, S. J. (2013). Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *3*(4), a010306. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010306.

99. Kroken, A. R., Chen, C. K., Evans, D. J., Yahr, T. L., & Fleiszig, S. M. J. (2018). The Impact of ExoS on *Pseudomonas aeruginosa* Internalization by Epithelial Cells Is Independent of *fleQ* and Correlates with Bistability of Type Three Secretion System Gene Expression. *mBio*, *9*(3), e00668-18. https://doi.org/10.1128/ mBio.00668-18.

100. Kulkarni, R., Randis, T. M., Antala, S., Wang, A., Amaral, F. E., & Ratner, A. J. (2013). β-Hemolysin/cytolysin of Group B Streptococcus enhances host inflammation but is dispensable for establishment of urinary tract infection. *PloS one*, *8*(3), e59091. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059091.

101. Kunutsor, S. K., & Laukkanen, J. A. (2017). Gamma-glutamyltransferase and risk of chronic kidney disease: A prospective cohort study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *473*, 39–44. https://doi.org/10.1016/ j.cca.2017.08.014.

102. Kuper, C. F. (2006). Histopathology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicologic pathology*, *34*(5), 609–615. https://doi.org/10.1080/01926230600867735.

103. Laari, J. L., Anab, M., Jabong, D. P., Abdulai,. K., & Alhassan, A. R. (2022). Maternal Age and Stage of Pregnancy as Determinants of UTI in Pregnancy: A Case of Tamale, Ghana. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, *2022*, 3616028. https://doi.org/10.1155/2022/3616028.

104. Lacerda Mariano, L., & Ingersoll, M. A. (2020). The immune response to infection in the bladder. *Nature reviews. Urology*, *17*(8), 439–458. https://doi.org/10.1038/s41585-020-0350-8.

105. Lassek, C., Burghartz, M., Chaves-Moreno, D., Otto, A., Hentschker, C., Fuchs, S., Bernhardt, J., Jauregui, R., Neubauer, R., Becher, D., Pieper, D. H., Jahn, M., Jahn, D., & Riedel, K. (2015). A metaproteomics approach to elucidate host and pathogen protein expression during catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs). *Molecular & cellular proteomics: MCP*, *14*(4), 989–1008. https://doi.org/10.1074/mcp.M114.043463.

106. Lee, K. H., Lee, D. W., & Kang, B. C. (2020). The 'R' principles in laboratory animal experiments. *Laboratory animal research*, *36*(1), 45. https://doi.org/10. 1186/s42826-020-00078-6.

107. Lee, K.Y. (2016). New Insights for Febrile Urinary Tract Infection (Acute Pyelonephritis) in Children. *Child Kidney Dis.* 20(2): 37-44. https://doi.org/ 10.3339/jkspn.2016.20.2.37.

108. Levey, A. S., Eckardt, K. U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., De Zeeuw, D., Hostetter, T. H., Lameire, N., & Eknoyan, G. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, *67*(6), 2089–2100. https://doi.org/10.1111/ j.1523-1755.2005.00365.x.

109. Li, D., Chi, X. Z., Zhang, L., Chen, R., Cao, J. R., Sun, X. Y., Yang, H. Q., & Liao, Q. P. (2020). Vaginal microbiome analysis of healthy women during different periods of gestation. *Bioscience reports*, *40*(7), BSR20201766. https://doi.org/ 10.1042/BSR20201766.

110. Li, G., Sun, S., Zhao, Z. Y., & Sun, Y. (2019). The pathogenicity of *rmpA* or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice. *The Journal of international medical research*, *47*(9), 4344–4352. https://doi.org/10.1177/ 0300060519863544.

111. Li, H., Li, M., Liu, C., He, P., Dong, A., Dong, S., & Zhang, M. (2023). Causal effects of systemic inflammatory regulators on chronic kidney diseases and renal function: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in immunology*, *14*, 1229636. https://doi.org/10.3389/ fimmu.2023.1229636.

112. Li, P., Pang, Y., He, S., Duan, J., Gong, H., Yan, Y., & Shi, J. (2023). Gamma-glutamyl transferase and calculus of kidney incidence: a Mendelian randomization study. *Scientific reports*, *13*(1), 21821. https://doi.org/10.1038/ s41598-023-48610-7.

113. Lillie, R.D. (1965). Histopathologic technique and practical histochemistry. Third Edition. New York: McGraw Hill Book Company, 715p.

114. Ling, C., Fan, J., Chen, Z., Hua, L., Fu, Q., Shen, Y., & Liu, X. (2021). Single center investigation of anemia in children with chronic kidney disease stage 3-5D. *Chinese Journal of Nephrology*. 12:31-35. ID: wpr-885476.

115. Liu, W., Roder, H. L., Madsen, J. S., Bjarnsholt, T., Sorensen, S. J., & Burmolle, M. (2016). Interspecific Bacterial Interactions are Reflected in Multispecies Biofilm Spatial Organization. *Frontiers in microbiology*, *7*, 1366. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01366.

116. Liu, Z. N., Cui, Z., He, Y. D., Zhang, Y. M., Wang, F., Wang, X., Meng, L. Q., Cheng, X. Y., Liu, G., & Zhao, M. H. (2020). Membranous Nephropathy in Pregnancy. *American journal of nephrology*, *51*(4), 304–317. https://doi.org/ 10.1159/000505175.

117. Lunney, M., Bello, A. K., Levin, A., Tam-Tham, H., Thomas, C., Osman, M. A., Ye, F., Bellorin-Font, E., Benghanem Gharbi, M., Ghnaimat, M., Htay, H., Cho, Y., Jha, V., Ossareh, S., Rondeau, E., Sola, L., Tchokhonelidze, I., Tesar, V., Tungsanga, K., Kazancioglu, R. T., & Davison, S. N. (2020). Availability, Accessibility, and Quality of Conservative Kidney Management Worldwide. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, *16*(1), 79–87. https://doi.org/ 10.2215/CJN.09070620.

118. Lytsen, R. M., Nielsen, S. T., Hansen, M. K., Strandkjær, N., Rasmussen, I. J., Raja, A. A., Vogg, R. O., Sillesen, A., Kamstrup, P. R., Schmidt, I. M., Iversen, K., Bundgaard, H., & Frikke-Schmidt, R. (2022). Markers of kidney function in early childhood and association with maternal comorbidity. *JAMA Network Open*, *5*(11), e2243146. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43146.

119. Mak, R. H., & Kuo, H. J. (2006). Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Current opinion in pediatrics*, *18*(2), 148–152. https://doi.org/ 10.1097/01.mop.0000193276.39495.0d.

120. Mathur, S., Sabbuba, N. A., Suller, M. T., Stickler, D. J., & Feneley, R. C. (2005). Genotyping of urinary and fecal *Proteus mirabilis* isolates from individuals with long-term urinary catheters. *European journal of clinical*

microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology, *24*(9), 643–644. https://doi.org/ 10.1007/s10096-005-0003-0.

121. Matkivska, R., Shchypanskyi, S., Raksha, N., Vovk, T., Halenova, T., Maievskyi, O., Savchuk, O., & Ostapchenko, L. (2024). Cytokine disbalance in the rats' kidneys following Leiurus macroctenus envenomation. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 12(3): 110-115. https://doi.org/10.7324/JABB.2024. 163558 (Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine).

122. Matuszkiewicz-Rowinska, J., Małyszko, J., & Wieliczko, M. (2015). Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Archives of medical science: AMS*, *11*(1), 67–77. https://doi.org/ 10.5114/aoms.2013.39202.

123. Meireles, A., Goncalves, A. L., Gomes, I. B., Simoes, L. C., & Simoes, M. (2015). Methods to study microbial adhesion on abiotic surfaces. AIMS Bioengineering, 2(4), 297–309. https://doi.org/10.3934/bioeng.2015.4.297.

124. Mera-Lojano, L. D., Mejia-Contreras, L. A., Cajas-Velasquez, S. M., & Guarderas-Munoz, S. J. (2023). [Prevalence and risk factors of urinary tract infection in pregnant women]. *Zenodo (CERN European Organization for Nuclear Research)*, *61*(5), 590–596. https://doi.org/10.5281/zenodo. 8316437.

125. Mertowska, P., Mertowski, S., Smarz-Widelska, I., & Grywalska, E. (2022). Biological role, mechanism of action and the importance of interleukins in kidney diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(2), 647. https://doi.org/ 10.3390/ijms23020647.

126. Minami, M., Nishiyama, H., Ikegami, S., Hattori, T., Kawashima, M., & Ohta, M. (2018). Analysis of Pyelonephritis-Associated beta hemolytic streptococcus in Japan. *Journal of Biosciences and Medicines*, *06*(12), 45–52. https://doi.org/ 10.4236/jbm.2018.612004.

127. Minami, M., Nishiyama, H., Ikegami, S., Hattori, T., Kawashima, M. & Ohta, M. (2016) Trend of Invasive *Streptococcus agalactiae* at Tertiary Care Hospital in Japan. *Journal of Biosciences and Medicines, 4*, 15-20. https://doi.org/10.4236/jbm.2016.43003.

128. Mishyn, Yu. M. (2025). Blood film indexes in offspring with prenatal influence of experimental maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* uroisolates. *Електронний науковий журнал «Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)»*, 8(54), 1945-1951. https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-1944-195.

129. Mishyna, M., Mishyn, Yu., Mozgova, Yu., & Malanchuk, S. (2024). Determination of multidrug-resistant *Proteus mirabilis* biofilm formation ability of urinary infection in pregnant women. 34th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ECCMID 2024. ESCMID Global 2024. 23.04 – 30.04 2024. P. 998. 09. Experimental microbiology, microbial pathogenesis & biofilms 09b. Host-pathogen interaction (incl basic microbiome studies, animal models). https://www.eccmid.org/online-platform.

130. Mishyn, Yu., Mozgova, Yu., Marchenko, I., & Mishyna, M. (2025). *Streptococcus pyogenes* pathogenicity factors in the development of nephropathology in offspring born from mothers with relapse of chronic pyelonephritis during pregnancy. IX International Scientific and Practical Conference «Development of science: theories, methodology, practice and technologies», Paris, France October 28-31, 225-226. https://isg-konf.com/development-of-science-theories-methodology-practice-and-technologies.

131. Mishyn, Yu. M., Malanchuk, S.H., Mishyna, M.M., Mozgova, Yu. A., Marchenko, I.A., & Kot, Yu.H. (2025). Features of phagocytic link of immunity and the role of lysosomal cationic proteins in neutrophil extracellular traps formation in offspring exposed prenatally to maternal

chronic genitourinary system inflammatory disease of bacterial etiology. *Karazin Journal of Immunology*, 8(2(16)), https://ukrmedsci.com /index.php/immun.

132. Mitchison, J.M. & Vincent, W.S. (1965). Preparation of synchronous cultures by sedimentation. *Nature, London*, 205, 987-989.

133. Montagut, E. J. (2020). Immunochemical diagnostic strategies based on Quorum Sensing. Thesis for obtaining a PhD from the University of Barcelona. https://hdl.handle.net/2445/173841.

134. Monteith, A. J., Miller, J. M., Maxwell, C. N., Chazin, W. J., & Skaar, E. P. (2021). Neutrophil extracellular traps enhance macrophage killing of bacterial pathogens. *Science advances*, *7*(37), eabj2101. https://doi.org: 10.1126/sciadv.abj2101.

135. Moore, A., Doull, M., Grad, R., Groulx, S., Pottie, K., Tonelli, M., Courage, S., Garcia, A. J., Thombs, B. D., & Canadian Task Force on Preventive Health Care (2018). Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, *190*(27), E823–E830. https://doi.org/10.1503/cmaj.171325.

136. Moradi, Y., Eshrati, B., Motevalian, S. A., Majidpour, A., & Baradaran, H. R. (2021). A systematic review and meta-analysis on the prevalence of Escherichia coli and extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in pregnant women. *Archives of gynecology and obstetrics*, *303*(2), 363–379. https://doi.org/10.1007/s00404-020-05903-w.

137. Morales-Primo, A. U., Becker, I., & Zamora-Chimal, J. (2022). Neutrophil extracellular trap-associated molecules: a review on their immunophysiological and inflammatory roles. International reviews of immunology, 41(2), 253–274. https://doi.org/10.1080/08830185.2021. 19211.74.

138. Mortimer, T. D., Annis, D. S., O'Neill, M. B., Bohr, L. L., Smith, T. M., Poinar, H. N., Mosher, D. F., & Pepperell, C. S. (2017). Adaptation in a

Fibronectin Binding Autolysin of *Staphylococcus saprophyticus*. *mSphere*, *2*(6), e00511-17. https://doi.org/10.1128/ mSphere. 00511-17.

139. Morton, A., Burke, M., Morton, A., & Kumar, S. (2021). Anaemia in chronic kidney disease pregnancy. *Obstetric medicine*, *14*(2), 116–120. https://doi.org/ 10.1177/1753495X20948985.

140. Myroshnychenko, M., & Mishyn, Yu. (2025). Chronic inflammatory process of the urinary system in wistar albino glaxo rats population: development of own modeling methodology. *Електронний науковий журнал «Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)»*, 7(53), 1748-1767. https://doi.org/ 10.52058/ 2786-4952-2025-7(53)-1748-1767.

141. Myroshnychenko, M., Mishyn, Yu., Mishyna, M., Marchenko, I. & Mozgova, Yu. (2023). 4.7. Urogenital inflammatory diseases in women of reproductive age as a cause of an unhealthy start of children's life: Ukranian and European research The EU Cohesion policy and healthy national development: Management and promotion in Ukraine: *monograph 2023*, 645 p. (P. 528-534). https://repo.knmu. edu.ua/items/0c84c589-2141-4f6c-9cc6-0a1f2adae0b8.

142. Nana, T., Bhoora, S., & Chibabhai, V. (2021). Trends in the epidemiology of urinary tract infections in pregnancy at a tertiary hospital in Johannesburg: Are contemporary treatment recommendations appropriate. *Southern African journal of infectious diseases*, *36*(1), 328. https://doi.org/10.4102/sajid.v36i1.328.

143. Naskar, M., & Choi, H.W. (2024). A Dynamic Interplay of Innate Immune Responses During Urinary Tract Infection. *Immune network*, 24(4), e31. https://doi.org/10.4110/in.2024.24.e31.

144. National Kidney Foundation (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, *39*(2 Suppl 1), S1–S266.

145. Newman, J. W., Floyd, R. V., & Fothergill, J. L. (2017). The contribution of Pseudomonas aeruginosa virulence factors and host factors in the establishment of urinary tract infections. *FEMS microbiology letters*, *364*(15), 10.1093/femsle/ fnx124. https://doi.org/10.1093/ femsle/fnx124.

146. Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., Eckert, L. O., Geerlings, S. E., Köves, B., Hooton, T. M., Juthani-Mehta, M., Knight, S. L., Saint, S., Schaeffer, A. J., Trautner, B., Wullt, B., & Siemieniuk, R. (2019). Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *68*(10), e83–e110. https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121.

147. Nielubowicz, G. R., & Mobley, H. L. (2010). Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature reviews. Urology*, *7*(8), 430–441. https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.101.

148. Nisha, R., Srinivasa, Kannan S. R., Thanga Mariappan, K., & Jagatha, P. (2017). Biochemical evaluation of creatinine and urea in patients with renal failure undergoing hemodialysis. *Journal of Clinical Pathology and Laboratory Medicine*, 2. https://www.alliedacademies.org/clinical-pathology-laboratory-medicine.

149. Odoki, M., Almustapha Aliero, A., Tibyangye, J., Nyabayo Maniga, J., Wampande, E., Drago Kato, C., Agwu, E., & Bazira, J. (2019). Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infections and Associated Factors among Patients Attending Hospitals in Bushenyi District, Uganda. *International journal of microbiology*, 4246780. https://doi.org/10.1155/2019/4246780.

150. O'Malley, B. (2005). Rats. Clinical anatomy and physiology of exotic species: structure and function of mammals, birds, reptiles and amphibians. *Philadelphia: Saunders Ltd*, *2*, 210-224.

151. O'Shaughnessy, M. M., Jobson, M. A., Sims, K., Liberty, A. L., Nachman, P. H., & Pendergraft, W. F. (2017). Pregnancy Outcomes in Patients with Glomerular Disease Attending a Single Academic Center in North Carolina. *American journal of nephrology*, *45*(5), 442–451. https://doi.org/10.1159/000471894.

152. O'Toole, G., Kaplan, H. B., & Kolter, R. (2000). Biofilm formation as microbial development. *Annual review of microbiology*, *54*, 49–79. https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.49.

153. Park, M. J., & Cho, M. H. (2023). Anemia in children with chronic kidney disease. *Childhood Kidney Diseases*, *27*(2), 82–88. https://doi.org/ 10.3339/ ckd.23.016.

154. Pathak, A., Chandran, S. P., Mahadik, K., Macaden, R., & Lundborg, C. S. (2013). Frequency and factors associated with carriage of multi-drug resistant commensal Escherichia coli among women attending antenatal clinics in central India. *BMC infectious diseases*, *13*, 199. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-199.

155. Pavlova, S. I., Kilic, A. O., Kilic, S. S., So, J. S., Nader-Macias, M. E., Simoes, J. A., & Tao, L. (2002). Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *Journal of applied microbiology*, *92*(3), 451–459. https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2002.01547.x.

156. Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & BSH Committee (2020). UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British journal of haematology*, *188*(6), 819–830. https://doi.org/ 10.1111/bjh.16221.

157. Pearse, A. G. E. (1972). Histochemistry: theoretical and applied. 23rd Edition. London : Churchill Livingstone, 962 p.

158. Pelling, H., Nzakizwanayo, J., Milo, S., Denham, E. L., MacFarlane, W. M., Bock, L. J., Sutton, J. M., & Jones, B. V. (2019). Bacterial biofilm

formation on indwelling urethral catheters. *Letters in applied microbiology*, *68*(4), 277–293. https://doi.org/10.1111/lam.13144.

159. Pérez-Moreno, M. O., Picó-Plana, E., Grande-Armas, J., Centelles-Serrano, M. J., Arasa-Subero, M., Ochoa, N. C., & Led By Mo Pérez-Moreno, M. O. T. S. G. G. (2017). Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *Journal of medical microbiology*, *66*(4), 454–460. https://doi.org/10.1099/jmm.0.000465.

160. Piccoli, G. B., Alrukhaimi, M., Liu, Z. H., Zakharova, E., Levin, A., & World Kidney Day Steering Committee (2018). What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Physiology international*, *105*(1), 1–18. https://doi.org/10.1556/2060.105.2018.1.6.

161. Piccoli, G. B., Attini, R., & Cabiddu, G. (2018). Kidney Diseases and Pregnancy: A Multidisciplinary Approach for Improving Care by Involving Nephrology, Obstetrics, Neonatology, Urology, Diabetology, Bioethics, and Internal Medicine. *Journal of clinical medicine*, *7*(6), 135. https://doi.org/10.3390/jcm7060135.

162. Piccoli, G. B., Cabiddu, G., Attini, R., Vigotti, F. N., Maxia, S., Lepori, N., Tuveri, M., Massidda, M., Marchi, C., Mura, S., Coscia, A., Biolcati, M., Gaglioti, P., Nichelatti, M., Pibiri, L., Chessa, G., Pani, A., & Todros, T. (2015). Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, *26*(8), 2011–2022. https://doi.org/10.1681/ ASN.2014050459.

163. Portoles, J., Martín, L., Broseta, J. J., & Cases, A. (2021). Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Frontiers in medicine*, *8*, 642296. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296.

164. Rahmati, S., Azami, M., Badfar, G., Parizad, N., & Sayehmiri, K. (2020). The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *33*(15), 2679–2689. https://doi.org/10.1080/ 14767058.2018. 1555811.

165. Ranjan, A. K., Sridhar, S. T., Matta, N., Chokkakula, S., & Ansari, R. (2017). Prevalence of UTI among pregnant women and its complications in newborns. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 10: 45-49.

166. Ribeiro-do-Valle, C. C., Bonet, M., Brizuela, V., Abalos, E., Baguiya, A., Bellissimo-Rodrigues, F., Budianu, M., Puscasiu, L., Knight, M., Lissauer, D., Dunlop, C., Jacob, S. T., Shakoor, S., Gadama, L., Assarag, B., Souza, J. P., Cecatti, J. G., & WHO GLOSS research group (2024). Aetiology and use of antibiotics in pregnancy-related infections: results of the WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS), 1-week inception cohort. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, *23*(1), 21. https://doi.org/10.1186/s12941-024-00681-8.

167. Robinson, N. B., Krieger, K., Khan, F. M., Huffman, W., Chang, M., Naik, A., Yongle, R., Hameed, I., Krieger, K., Girardi, L. N., & Gaudino, M. (2019). The current state of animal models in research: A review. *International journal of surgery (London, England)*, *72*, 9–13. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.10.015.

168. Romero, R., Hassan, S. S., Gajer, P., Tarca, A. L., Fadrosh, D. W., Nikita, L., Galuppi, M., Lamont, R. F., Chaemsaithong, P., Miranda, J., Chaiworapongsa, T., & Ravel, J. (2014). Correction: The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*, *2*(1), 10. https://doi.org/10.1186/ 2049-2618-2-10.

169. Ruiz-Rodriguez, M., Sanchez-Martinez, Y., Suarez-Cadena, F. C., & Garcia-Ramirez, J. C. (2020). Prevalencia y caracterización de la infección del tracto urinario en mujeres gestantes en condiciones de vulnerabilidad social de Bucaramanga, Colombia. *Revista De La Facultad De Medicina*, *69*(2), e77949. https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.77949.

170. Saccone, G., D'Alessandro, P., Escolino, M., Esposito, R., Arduino, B., Vitagliano, A., Quist-Nelson, J., Berghella, V., Esposito, C., & Zullo, F. (2020). Antenatal intervention for congenital fetal lower urinary tract obstruction (LUTO): a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *33*(15), 2664–2670. https://doi.org/10.1080/ 14767058.2018. 1555704.

171. Sader, H. S., Flamm, R. K., & Jones, R. N. (2014). Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from United States and European hospitals (2009-2011). *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, *26*(3), 133–138. https://doi.org/10.1179/1973947813Y.0000000121.

172. Sakow, M., Hankenson, F. C, Wilson, R. & Foley, P. L. (2019). The Laboratory Rat Tom at the American College of Laboratory Animal Medicine.Book, Third Edition. 1180 p. https://www.amazon.in/ LABORATORY-RAT-3RD-Mark-Suckow/dp/012814338X.

173. Santos, E. J. F., Dias, R. S. C., Lima, J. F. B., Salgado Filho, N., & Miranda Dos Santos, A. (2020). Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *International journal of nephrology and renovascular disease*, *13*, 231–237. https://doi.org/ 10.2147/IJNRD.S239151.

174. Sathiananthamoorthy, S., Malone-Lee, J., Gill, K., Tymon, A., Nguyen, T. K., Gurung, S., Collins, L., Kupelian, A. S., Swamy, S., Khasriya, R.,

Spratt, D. A., & Rohn, J. L. (2019). Reassessment of Routine Midstream Culture in Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Journal of clinical microbiology*, *57*(3), e01452-18. https://doi.org/10.1128/JCM.01452-18.

175. Scavone, P., Villar, S., Umpiérrez, A., & Zunino, P. (2015). Role of Proteus mirabilis MR/P fimbriae and flagella in adhesion, cytotoxicity and genotoxicity induction in T24 and Vero cells. *Pathogens and disease*, *73*(4), ftv017. https://doi.org/10.1093/femspd/ftv017.

176. Schaffer, J. N., & Pearson, M. M. (2015). *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiology spectrum*, *3*(5), https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013.

177. Schneeberger, C., van den Heuvel, E. R., Erwich, J. J. H. M., Stolk, R. P., Visser, C. E., & Geerlings, S. E. (2013). Contamination rates of three urine-sampling methods to assess bacteriuria in pregnant women. *Obstetrics and gynecology*, *121*(2 Pt 1), 299–305. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31827e8cfe.

178. Schober, P., & Vetter, T. R. (2021). Logistic Regression in Medical Research. *Anesthesia and analgesia*, *132*(2), 365–366. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005247.

179. Sekikubo, M., Hedman, K., Mirembe, F., & Brauner, A. (2017). Antibiotic Overconsumption in Pregnant Women With Urinary Tract Symptoms in Uganda. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *65*(4), 544–550. https://doi.org/10.1093/cid/cix356.

180. Shaikh, N., Ewing, A. L., Bhatnagar, S., & Hoberman, A. (2010). Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*, *126*(6), 1084–1091. https://doi.org/10.1542/peds.2010-0685.

181. Shen, W., & Zhu, L. (2024). Analysis of Risk Factors for Urinary Tract Infections in Pregnant Women: A Retrospective Study. *Archivos espanoles de*

urologia, *77*(5), 525–530. https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20247705.72.

182. Shih, H. M., Wu, C. J., & Lin, S. L. (2018). Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, *117*(11), 955–963. https://doi.org/10.1016/ j.jfma.2018.03.017.

183. Shrestha, L. B., Baral, R., Poudel, P., & Khanal, B. (2019). Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. *BMC pediatrics*, *19*(1), 36. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1410-1.

184. Shrestha, S., & Hong, C. W. (2023). Extracellular Mechanisms of Neutrophils in Immune Cell Crosstalk. *Immune network*, *23*(5), e38. https://doi.org/10.4110/in.2023.23.e38.

185. Sivick, K. E., Schaller, M. A., Smith, S. N., & Mobley, H. L. (2010). The innate immune response to uropathogenic Escherichia coli involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *184*(4), 2065–2075. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902386.

186. Smaill, F. M., & Vazquez, J. C. (2019). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2019*(11), CD000490. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000490.pub4.

187. Son, M. H., & Yim, H. E. (2024). Risk factors for recurrent urinary tract infections in young infants under the age of 24 months. *Childhood Kidney Diseases*, *28*(1), 35–43. https://doi.org/10.3339/ckd.24.003.

188. Sorokina, I., Myroshnychenko, M., & Ivanova, M. (2021). Morphological features of kidneys in fetuses and newborns from mothers with subacute infectious-inflammatory process in the abdominal cavity caused by *Escherichia coli* (experimental study). *Kidneys*, 7(1): 18–25. https://doi.org/10.22141/2307-1257.7.1.2018.122216.

189. Stickler D. J. (2008). Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. *Nature clinical practice. Urology*, *5*(11), 598–608. https://doi.org/ 10.1038/ncpuro1231.

190. Stoimenou, M., Tzoros, G., Skendros, P., & Chrysanthopoulou, A. (2022). Methods for the Assessment of NET Formation: From Neutrophil Biology to Translational Research. *International journal of molecular sciences*, *23*(24), 15823. https://doi.org/10.3390/ijms232415823.

191. Su, H., Lei, C. T., & Zhang, C. (2017). Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Frontiers in immunology*, *8*, 405. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00405.

192. Subashchandrabose, S., & Mobley, H. L. T. (2015). Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic Escherichia coli. *Microbiology spectrum*, *3*(4). https://doi.org/10.1128/microbiolspec. UTI-0015-2012.

193. Suh, W., Kim, B. N., Kang, H. M., Yang, E. A., Rhim, J. W., & Lee, K. Y. (2021). Febrile urinary tract infection in children: changes in epidemiology, etiology, and antibiotic resistance patterns over a decade. *Clinical and experimental pediatrics*, *64*(6), 293–300. https://doi.org/10.3345/cep.2020.00773.

194. Sulemanji, M., & Vakili, K. (2013). Neonatal renal physiology. *Seminars in pediatric surgery*, *22*(4), 195–198. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg. 2013.10.008.

195. Sujatha, R., & Nawani, M. (2014). Prevalence of asymptomatic bacteriuria and its antibacterial susceptibility pattern among pregnant women attending the antenatal clinic at kanpur, India. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 8(4), DC01–DC3. https://doi.org/10.7860/JCDR/ 2014/ 6599.4205.

196. Surendran, K., Vitiello, S. P., & Pearce, D. A. (2014). Lysosome dysfunction in the pathogenesis of kidney diseases. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *29*(12), 2253–2261. https://doi.org/10.1007/s00467-013-2652-z.

197. Sureshbabu, R. P., Aramthottil, P., Anil, N., Sumathy, S., Varughese, S. A., Sreedevi, A., & Sukumaran, S. V. (2021). Risk Factors Associated with Preterm Delivery in Singleton Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in South India: A Case Control Study. *International journal of women's health*, *13*, 369–377. https://doi.org/10.2147/IJWH.S282251.

198. Szweda, H., & Jozwik, M. (2016). Urinary tract infections during pregnancy - an updated overview. *Developmental period medicine*, *20*(4), 263–272.

199. Tsai, Z., Carver, K.A., Gong, H.H., Kosai, K., Deng, J.C., & Worley, M.J. (2023). Detailed Mechanisms Underlying Neutrophil Bactericidal Activity against *Streptococcus pneumoniae*. *Biomedicines*, 11 (8), 2252. https://doi.org/10.3390/biomedicines11082252.

200. Urinary Tract Infections in Pregnant Individuals. (2023). *Obstetrics and gynecology*, *142*(2), 435–445. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005269.

201. US Preventive Services Task Force, Owens, D. K., Davidson, K. W., Krist, A. H., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Jr, Kubik, M., Landefeld, C. S., Mangione, C. M., Pbert, L., Silverstein, M., Simon, M. A., Tseng, C. W., & Wong, J. B. (2019). Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, *322*(12), 1188–1194. https://doi.org/10.1001/jama.2019.13069.

202. Veauthier, B., & Miller, M. V. (2020). Urinary Tract Infections in Young Children and Infants: Common Questions and Answers. *American family physician*, *102*(5), 278–285.

203. Vega-Perez, A., Villarrubia, L. H., Godio, C., Gutierrez-Gonzalez, A., Feo-Lucas, L., Ferriz, M., Martinez-Puente, N., Alcain, J., Mora, A., Sabio, G., Lopez-Bravo, M., & Ardavin, C. (2021). Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal

cavity. *Immunity*, *54*(11), 2578–2594.e5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.007.

204. Vibulcharoenkitja, P., Suginta, W., & Schulte, A. (2021). Electrochemical *N*-Acetyl-β-D-glucosaminidase Urinalysis: Toward Sensor Chip-Based Diagnostics of Kidney Malfunction. *Biomolecules*, *11*(10), 1433. https://doi.org/10.3390/ biom11101433.

205. Werter, D. E., Kazemier, B. M., van Leeuwen, E., de Rotte, M. C. F. J., Kuil, S. D., Pajkrt, E., & Schneeberger, C. (2022). Diagnostic work-up of urinary tract infections in pregnancy: study protocol of a prospective cohort study. *BMJ open*, *12*(9), e063813. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063813.

206. Whiteside, S. A., Razvi, H., Dave, S., Reid, G., & Burton, J. P. (2015). The microbiome of the urinary tract-a role beyond infection. *Nature reviews. Urology*, *12*(2), 81–90. https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361.

207. Widmer, M., Lopez, I., Gulmezoglu, A. M., Mignini, L., & Roganti, A. (2015). Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2015*(11), CD000491. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000491.pub3.

208. Williams, D., & Davison, J. (2008). Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.)*, *336*(7637), 211–215. https://doi.org/10.1136/bmj.39406.652986.BE.

209. Xiuhua, Guo, & Fuzhong, Xue (2024). Textbook of Medical Statistics. Zhengzhou University Press, XII: 220 p. https://doi.org/10.1007/978-981-99-7390-3.

210. Xu, W., Flores-Mireles, A. L., Cusumano, Z. T., Takagi, E., Hultgren, S. J., & Caparon, M. G. (2017). Host and bacterial proteases influence biofilm formation and virulence in a murine model of enterococcal catheter-associated urinary tract infection. *NPJ biofilms and microbiomes*, *3*, 28. https://doi.org/10.1038/s41522-017-0036-z.

211. Yang, H., Cheng, X., Chen, Y., Zeng, Z., & Wang, G. (2024). Preliminary study of the role of nanobacteria in the formation of renal stones in experimental rats and its mechanism. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*, *9*, e1–e15. https://doi.org/10.5114/amsad/177534.

212. Yen, C. W., Chen, T. D., Yen, T. H., & Yu, M. C. (2023). The pathological spectrum of pediatric kidney disease: 18-Year experience from a single tertiary care center in northern Taiwan. *Pediatrics and neonatology*, *64*(1), 26–31. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.07.005.

213. Yeta, K. I., Michelo, C., & Jacobs, C. (2021). Antimicrobial Resistance among Pregnant Women with Urinary Tract Infections Attending Antenatal Clinic at Levy Mwanawasa University Teaching Hospital (LMUTH), Lusaka, Zambia. *International journal of microbiology*, *2021*, 8884297. https://doi.org/10.1155/2021/8884297.

214. Yuan, F., Huang, Z., Yang, T., Wang, G., Li, P., Yang, B., & Li, J. (2021). Pathogenesis of Proteus mirabilis in Catheter-Associated Urinary Tract Infections. *Urologia internationalis*, *105*(5-6), 354–361. https://doi.org/10.1159/000514097.

215. Zhu, Q., Li, Y., Ma, J., Ma, H., & Liang, X. (2023). Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review. *Journal of ovarian research*, *16*(1), 208. https://doi.org/10.1186/s13048-023-01296-x.

216. Zychlinsky Scharff, A., Albert, M. L., & Ingersoll, M. A. (2017). Urinary Tract Infection in a Small Animal Model: Transurethral Catheterization of Male and Female Mice. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (130), 54432. https://doi.org/10.3791/54432.

217. Білько, І.П. (2001). Вимоги до взяття та доставки матеріалу для мікробіологічних досліджень. *Сучасні інфекції*, 3:106-9.

218. Варенюк, І.М., & Дзержинський М.Е. (2019). Методи цитогістологічної діагностики: навчальний посібник. Київ: *Інтерсервіс*, 256с.

219. Голованова, І.А., Бєлікова, І.В., & Ляхова, Н.О. (2017). Основи медичної статистики Навчальний посібник для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава: «Українська медична стоматологічна академія», 113 с.

220. Горальський, Л.П., Хомич, В.Т., & Кононський, О.І. (2015). Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології: навч. посіб. Житомир: Полісся, 388 с.

221. Конверський, А.Є. (ред.) (2010). Основи методології та організації наукових досліджень: навч. посіб. для студентів, курсантів, аспірантів і ад'юнтів. *К.: Центр учбової літератури.* 352 с.

222. Лапач, С.Н., Чубенко, А.В., & Бабич, П.Н. (2001). Статистичні методи в медикобіологічних дослідженнях із використанням Excel. Київ: Моріон. 408 с.

223. Літнарович, Р.М. (2011). Побудова і дослідження математичної моделі за джерелами експериментальних даних методами регресійного аналізу: навчальний посібник, МЕГУ, Рівне. 140 с. http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/ 123456789/15901.

224. Мирошниченко, М.С., & Мішин, Ю.М. (2023). Визначення продукції ферментів патогенності *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* - збудників пієлонефритів у вагітних. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання» до 100-річча кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету: 3 листопада 2023 року, м. Харків. 54-55.

225. Мирошниченко, М.С., & Мішин, Ю.М. (2024). Зміна показників адаптивного імунітету 2 - місячних щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes.* Матеріали IX Національного конгресу наукового товариства патофізіологів України під гаслом «Патологічна фізіологія – охороні

здоров'я України» з міжнародною участю (19-21 вересня 2024 р.). Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет. 155-156.

226. Мирошниченко, М.С., Мішин, Ю.М., & Марченко І.А. (2022). Обґрунтування вивчення особливостей впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріально-грибкової етіології під час вагітності на морфофункціональний стан нирок потомства в експерименті. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 105.

227. Мирошниченко, М.С., Мішин, Ю.М., Марченко, І.А., & Маланчук С.Г. (2022). Значення формування нейтрофільних позаклітинних пасток при хронічному запальному процесі сечостатевої системи під час вагітності. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 107.

228. Мирошниченко, М.С., Мішин, Ю.М., Марченко, І.А., & Мішина, М.М. (2022). Перспективи розробки експериментальної моделі запального процесу сечостатевої системи бактеріально-грибкової етіології залежно від активності провідних факторів патогенності збудників. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 109.

229. Мирошниченко, М.С., Мішин, Ю.М., Мішина, М.М., Марченко, І.А., & Буров, А.М. (2025). Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого

уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, *33* (2 (53)), 168-177. https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01.

230. Мирошниченко, М. С., Мішин, Ю. М., Пасієшвілі, Н. М., Капустник, Н. В., Мішина, М. М., Мозгова, Ю. А., Марченко, І. А., & Мирошниченко, С. О. (2023). Етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок: сучасний стан проблеми. *Нирки, 12* (3), 28-33. www.mif-ua.com, http://kidneys.zaslavsky.com.ua. https://doi.org/ 10.22141 /2307-1257.12.3.2023.417.

231. Мінцер, О. П., Вороненко, Ю. В., & Власов, В. В. (2003). Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник. *К.: Вища школа*. 350 с.

232. Мішин, Ю.М. (2024). Динаміка змін показників еритропоезу у нащадків за пренатального впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P.mirabilis* та *S.pyogenes*. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, *24* (4 (88)), 206-211. https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.206.

233. Мішин, Ю.М. (2024). Морфометричні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*. *Перспективи та інновації науки* (Серія «Медицина»), 11(45), 1765-1776. https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12(46)-1765-1776.

234. Мішин, Ю.М. (2024). Оцінка параметрів еритропоеза у 7-добових щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes*. Матеріали III Науково-

практичної міжнародної дистанційної конференції, 22 березня 2024 року, Харків. НФаУ. 132-133.

235. Мішин, Ю.М. (2024). Фагоцитарна активність нейтрофілів та формування NETs в крові новонароджених щурят від матерів з хронічним запальним процесом сечостатевої системи, викликаного уроізолятами *Proteus mirabilis* й *Streptococcus pyogenes*. Збірник матеріалів Фестивалю молодіжної науки 2024 «Медицина третього тисячоліття». 5–17 січня 2024 р. на базі Харківського національного медичного університету. 172.

236. Мішин, Ю.М. (2024). Характеристика морфометричних показників нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, *4* (18), 54-59. https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-8.

237. Мішин, Ю.М. (2025). Кілінгова активність нейтрофілів потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології. Міжнародна науково-практична конференція «Другі наукові читання пам'яті професора Д.О. Альперна: актуальні питання патологічної фізіології», 8-9 травня 2025 року, Харківський національний медичний університет. 80-81.

238. Мішин, Ю.М. (2025). Особливості зміни параметрів нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології, за результатами ультразвукового дослідження. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, *25* (1(89)), 121-127. https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.1.121.

239. Мішин, Ю.М. (2025). Рівень загального комплементу у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного

запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», секція «Теоретична та експериментальна медицина». Харків, ХНМУ, 5-7 лютого 2025 року. 339-340.

240. Петровська, І.Р., Салига, Ю.Т., & Вудмаска, І.В. (2022). Статистичні методи в біологічних дослідженнях: навч.-метод. посіб. *Київ: Аграрна наука*. 172с.

241. Скакун, М.П. (2005). Основи доказової медицини: монографія. *Укрмедкнига*. 244 с.

242. Страхова, О.П. (2023). Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень: навч.- метод. посіб. *Видавець Марченко Т.В*. 164с.

243. Федорук, О.С., & Степанченко, М.С. (2014). Спосіб моделювання гострого обструктивного пієлонефриту: пат. на корисну модель № 95224/U Україна, МПК G09B 23/28. Буковинський державний медичний університет МОЗ України. № u201411214; заявл. 28.10.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23. https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/888315/

244. Циганенко, А.Я., Мішина, М.М., & Курбанов Р.А. (2010). Спосіб відтворення біоплівок мікроорганізмів in vitro: патент на корисну модель UA №47944, G09B 23/00, МПК G09B23/00, Харківський національний медичний університет, заявл.12.10.2009 № u200910353; опубл. 25.02.2010, бюл. №4.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації

1. Мирошниченко, М.С., **Мішин, Ю.М.**, Пасієшвілі, Н.М., Капустник, Н.В., Мішина, М.М., Мозгова, Ю.А., Марченко, І.А., & Мирошниченко, С.О. (2023). Етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок: сучасний стан проблеми. *Нирки, 12* (3), 28-33. www.mif-ua.com, http://kidneys.zaslavsky.com.ua. https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3. 2023. 417 (Наукове фахове видання України категорії «Б»).

2. **Мішин, Ю.М**. (2024). Динаміка змін показників еритропоезу у нащадків за пренатального впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P.mirabilis* та *S.pyogenes*. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, *24* (4 (88)), 206-211. https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.206. (Наукове фахове видання України категорії «Б»).

3. **Мішин, Ю.М**. (2024). Характеристика морфометричних показників нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, *4*(18), 54-59. https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-8. (Наукове фахове видання України категорії «Б»).

4. **Мішин, Ю.М**. (2024). Морфометричні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*. *Перспективи та інновації науки*

(Серія «Медицина»), *11*(45), 1765-1776. https://doi.org/10.52058/ 2786- 4952-2024 -12(46)- 1765-1776 (Наукове фахове видання України категорії «Б»).

5. **Мішин, Ю.М**. (2025). Особливості зміни параметрів нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології, за результатами ультразвукового дослідження. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, *25* (1(89)), 121-127. https://doi.org/10.31718/ 2077-1096.25.1.121 (Наукове фахове видання України категорії «Б»).

6. Мирошниченко, М.С., **Мішин, Ю.М.**, Мішина, М.М., Марченко, І.А., & Буров А.М. (2025). Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, *33* (2 (53)), 168-177. https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01. (Наукове фахове видання України категорії «Б»; журнал індексується в наукометричній базі даних «Scopus», Q4).

7**.** Bondarenko, O., **Mishyn, Yu**., Myroshnychenko, M., Mishyna, M., Marchese, A., Pisi, R., Aiello, M., & Chetta, A. (2025). Results of a retrospective analysis to identify the causes of nephropathologies in prenatal children exposed to maternal inflammatory process of bacterial etiology of the genitourinary system. *Acta Biomed, 96*(6), 17243. doi:10.23750/abm.v96i6.17243 (Журнал індексується в наукометричній базі даних «Scopus», Q3).

8. Myroshnychenko, M. & **Mishyn, Yu**. (2025). Chronic inflammatory process of the urinary system in wistar albino glaxo rats population: development of own modeling methodology. *Електронний науковий журнал «Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)»*, *7*(53), 1748-1767. https://doi.org/ 10.52058/ 2786-4952-2025-7(53)-1748-1767. (Наукове фахове видання України категорії «Б»)

9. **Mishyn, Yu. M.** (2025). Blood film indexes in offspring with prenatal influence of experimental maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* uroisolates. *Електронний науковий журнал «Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)»*, *8*(54), 1945-1951. https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-1944-195 (Наукове фахове видання України категорії «Б»).

10. **Mishyn, Yu. M.**, Malanchuk, S. H., Mishyna, M. M., Mozgova, Yu. A., Marchenko, I. A. & Kot, Yu.H. (2025). Features of phagocytic link of immunity and the role of lysosomal cationic proteins in neutrophil extracellular traps formation in offspring exposed prenatally to maternal chronic genitourinary system inflammatory disease of bacterial etiology. *Karazin Journal of Immunology, 8* (2 (16)), 214-227. (Журнал індексується в наукометричній базі даних «Scopus», Q4).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Мирошниченко, М. С., **Мішин, Ю. М.**, & Марченко, І. А. (2022). Обґрунтування вивчення особливостей впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріально-грибкової етіології під час вагітності на морфофункціональний стан нирок потомства в експерименті. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 105.

2. Мирошниченко, М. С., **Мішин, Ю. М.**, Марченко, І. А., & Маланчук, С. Г. (2022). Значення формування нейтрофільних позаклітинних пасток при хронічному запальному процесі сечостатевої системи під час вагітності. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 107.

3. Мирошниченко, М. С., **Мішин, Ю. М.**, Марченко, І. А., & Мішина, М. М. (2022). Перспективи розробки експериментальної моделі запального процесу сечостатевої системи бактеріально-грибкової етіології залежно від

активності провідних факторів патогенності збудників. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 109.

4. Мирошниченко, М. С., & **Мішин, Ю. М.** (2023). Визначення продукції ферментів патогенності *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* - збудників пієлонефритів у вагітних. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання» до 100-річча кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету: 3 листопада 2023 року, м. Харків. 54-55.

5. **Мішин, Ю. М**. (2024). Фагоцитарна активність нейтрофілів та формування NETs у крові 7-добових щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Збірник матеріалів Фестивалю молодіжної науки 2024 «Медицина третього тисячоліття». 5–17 січня 2024 р. на базі Харківського національного медичного університету. 172.

6. **Мішин, Ю. М**. (2024). Оцінка параметрів еритропоеза у 7-добових щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes*. Матеріали III Науково-практичної міжнародної дистанційної конференції, 22 березня 2024 року, Харків. НФаУ. 132-133.

7. Mishyna, M., **Mishyn, Yu.**, Mozgova, Yu., & Malanchuk, S. (2024). Determination of multidrug-resistant *Proteus mirabilis* biofilm formation ability of urinary infection in pregnant women. 34th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ECCMID 2024. ESCMID Global 2024. 23.04 – 30.04 2024. P. 998. 09. Experimental microbiology, microbial pathogenesis & biofilms 09b. Host-pathogen interaction (incl basic microbiome studies, animal models). https://www.eccmid.org/online-platform.

8. Мирошниченко, М. С., & **Мішин, Ю. М**. (2024). Зміна показників адаптивного імунітету 2 - місячних щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes*. Матеріали IX Національного конгресу наукового товариства патофізіологів України під гаслом «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» з міжнародною участю (19-21 вересня 2024 р.). Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет. 155-156.

9. **Мішин, Ю. М**. (2025). Рівень загального комплементу у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», секція «Теоретична та експериментальна медицина». Харків, ХНМУ, 5-7 лютого 2025 року. 339-340.

10. **Мішин, Ю. М**. (2025). Кілінгова активність нейтрофілів потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології. Міжнародна науково-практична конференція «Другі наукові читання пам'яті професора Д.О. Альперна: актуальні питання патологічної фізіології», 8-9 травня 2025 року, Харківський національний медичний університет. 80-81.

11. **Mishyn, Yu**., Mozgova, Yu., Marchenko, I., & Mishyna, M. (2025). *Streptococcus pyogenes* pathogenicity factors in the development of nephropathology in offspring born from mothers with relapse of chronic pyelonephritis during pregnancy. IX International Scientific and Practical Conference «Development of science: theories, methodology, practice and technologies», Paris, France October 28-31, 225-226.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Myroshnychenko, M., **Mishyn, Yu**., Mishyna, M., Marchenko, I. & Mozgova, Yu. (2023). 4.7. Urogenital inflammatory diseases in women of reproductive age as a cause of an unhealthy start of children's life: Ukranian and European research The EU Cohesion policy and healthy national development: Management and promotion in Ukraine: *monograph 2023*, 645p. (P. 528-534). https://repo.knmu. edu.ua/items/0c84c589-2141-4f6c-9cc6-0a1f2adae0b8.

Додаток Б

АНКЕТА

КНП ХОР «ОБЛАСНА ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ»

Номер історії хвороби _____
ПІП дитини _____
Вік дитини _____***Стать дитини*** ___ ***Місце проживання дитини:*** місто/село
Дата госпіталізації _____ ***Проведено ліжко-днів*** _____***Госпіталізація*** первинна / вторинна
Заключний клінічний діагноз _____
Вік дитини, коли вперше було діагностовано захворювання _____
Основні зміни в клініко-лабораторних дослідженнях (кров, сеча) _____
Вік матері _____
Бактеріологічне дослідження (збудник)

Чи були наявні у матері до вагітності хронічні запальні захворювання органів сечової системи (*наприклад, інфекції сечової системи, гломерулонефрит, пієлонефрит, цистит, уретрит та ін.*)? Так / Ні
Якщо Так, то необхідно зазначити яке захворювання:
Як протікало це захворювання до вагітності (клінічно проявлялося / безсимптомний перебіг)?
Як протікало це захворювання під час вагітності (клінічно проявлялося / безсимптомний перебіг / більш тяжкий перебіг (порівняно до вагітності))?
Чи були наявні у матері до вагітності хронічні запальні захворювання органів статевої системи (*наприклад, ендометрит, сальпінгіт, сальпінгоофорит, цервіцит та ін.*)? Так / Ні
Якщо Так, то необхідно зазначити яке захворювання:
Як протікало це захворювання до вагітності (клінічно проявлялося / безсимптомний перебіг)?
Як протікало це захворювання під час вагітності (клінічно проявлялося / безсимптомний перебіг / більш тяжкий перебіг (порівняно до вагітності))?
У матері хронічні запальні захворювання органів сечової системи до вагітності були відсутні. Чи були діагностовані зазначені захворювання (*наприклад, інфекції сечової системи, гломерулонефрит, пієлонефрит, цистит, уретрит та ін.*) **під час вагітності?** Так / Ні
Якщо Так, то необхідно зазначити яке захворювання: _____
У матері хронічні запальні захворювання органів статевої системи до вагітності були відсутні. Чи були діагностовані зазначені захворювання (*наприклад, ендометрит, сальпінгіт, сальпінгоофорит, цервіцит та ін.*) **під час вагітності?** Так / Ні потрібне підкреслити
Якщо Так, то необхідно зазначити яке захворювання: _____
Як перебігали вагітність та пологи у матері фізіологічно / з ускладненнями потрібне підкреслити
Якщо були ускладнення, то зазначити які _____

Додаток В

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
член-кореспондент НАМН України, професор
Олександр ТОЛСТАНОВ

«20» листопада 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Морфометричне та ультразвукове дослідження нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, 61022, м. Харків, проспект Науки, 4, аспірант Мішин Ю.М.

3. Джерела інформації: Мішин, Ю.М. (2024). Характеристика морфометричних показників нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я.* 4(18): 54-59. https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4.

4. Де і коли впроваджено: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра клінічної патології та судової медицини, вересень-жовтень 2025 р.

5. Результат впровадження: Розширено уявлення щодо особливостей впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології під час вагітності на морфофункціональний стан нирок потомства в експерименті. Отримані дані свідчать про наявність гальмування нефрогенезу, що підтверджуються достовірним зниженням ширини кіркового шару та збільшенням щільності розташування гломерул.

6. Ефективність впровадження: матеріали, що подані до впровадження, мають теоретичне і практичне значення для магістрів при вивченні патологічної фізіології та патологічної анатомії, поглиблення знань лікарів-інтернів, лікарів-патологоанатомів з питань патоморфологічних характеристик щодо хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології під час вагітності.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Пропозиція обговорена та затверджена на навчально-методичній нараді кафедри клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П.Л. Шупика (протокол № 3 від 03 листопада 2025 р.).

Відповідальний за впровадження:
в.о.завідувача кафедри клінічної патології
та судової медицини
д.мед.н., професор Олена ДЯДИК

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної та навчальної роботи Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
проф. Олег ВЛАСЕНКО

«15» 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Гематологічний аналіз показників у потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, 61022, м. Харків, проспект Науки, 4, аспірант Мішин Ю.М.

3. Джерела інформації:

1. Mishyn, Yu. M. (2025). Blood film indexes in offspring with prenatal influence of experimental maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* uroisolates. *Електронний науковий журнал «Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)»*.8(54): 1945-1951. https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-1944-1951.

2. Мішин, Ю.М. (2024). Динаміка змін показників еритропоезу у нащадків за пренатального впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P.mirabilis* та *S.pyogenes. Актуальні проблеми сучасної медицини:Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 24 (4 (88)): 206-211. https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.206.

3. Мішин, Ю.М. (2024). Оцінка параметрів еритропоеза у 7-добових щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes*. Матеріали III Науково-практичної міжнародної дистанційної конференції, 22 березня 2024 року, Харків. НФаУ. 132-133.

4. Мішин, Ю.М. (2025). Кілінгова активність нейтрофілів потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології. Міжнародна науково-практична конференція «Другі наукові читання пам'яті професора Д.О. Альперна: актуальні питання патологічної фізіології», 8-9 травня 2025 року, Харківський національний медичний університет. 80-8.

4. Де і коли впроваджено: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра патофізіології, 2025 р.

5. Результат впровадження: Розширено уявлення про патофізіологічне значення змін показників еритропоезу у механізмах розвитку анемії у щурів, що піддавалися в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології. Отримані дані свідчать про порушення еритропоезу з розвитком залізодефіцитної анемії внаслідок уремічної інтоксикації при хронічному запаленні сечостатевої системи матері під час вагітності, і це можна пояснити впливом факторів патогенності збудників: активною продукцією ферментів агресії, токсинів, щільних біоплівок, що призводить до індукції ниркової анемії у потомства.

6. Ефективність впровадження: матеріали, що подані до впровадження, мають теоретичне і практичне значення для студентів.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патофізіології,
д.мед.н., професор **Сергій ЗЯБЛІЦЕВ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Одеського національного медичного університету МОЗ України
Костянтин ТАЛАЛАЄВ
«29» серпня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості стану імунітету та цитокінового балансу у потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, 61022, м. Харків, пр-т Науки, 4, аспірант Мішин Ю.М.

3. Джерела інформації:

1. Мирошниченко МС, Мішин ЮМ. (2024). Зміна показників адаптивного імунітету 2 - місячних щурят, що піддавалися пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *P. mirabilis* та *S. pyogenes.* Матеріали IX Національного конгресу наукового товариства патофізіологів України під гаслом «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» з міжнародною участю (19-21 вересня 2024 р.). Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет. 155-156.

2. Мирошниченко МС, Мішин ЮМ, Мішина ММ, Марченко ІА, Буров АМ. (2025). Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина* (SCOPUS). 33 (2 (53)): 168-177. https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01.

3. Мішин ЮМ. (2024). Фагоцитарна активність нейтрофілів та формування NETs в крові новонароджених щурят від матерів з хронічним запальним процесом сечостатевої системи, викликаного уроізолятами *Proteus mirabilis* й *Streptococcus pyogenes*. Збірник матеріалів Фестивалю молодіжної науки 2024 «Медицина третього тисячоліття». 5–17 січня 2024 р. на базі Харківського національного медичного університету. 172.

4. Мішин ЮМ. (2025). Рівень загального комплементу у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», секція «Теоретична та експериментальна медицина». Харків, ХНМУ, 5-7 лютого 2025 року. 339-340.

4. Де і коли впроваджено: кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, 2025 р.

5. Результат впровадження: Розширено уявлення про патофізіологічне значення формування нейтрофільних позаклітинних пасток, дисбаланс клітинної й гуморальної ланок імунітету та про- й протизапальних інтерлейкінів у розвитку нефропатології у потомства, яке піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології, особливо зумовленим *Streptococcus pyogenes*, що призводить до розвитку хронізації процесу та тяжких ускладнень у нащадків.

6. Ефективність впровадження: матеріали, що подані до впровадження, мають теоретичне і практичне значення для студентів.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

8. Обговорено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету 29 серпня 2025 р., протокол № 1.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., професор
Руслан ВАСТЬЯНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна
Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ

«__10__» __жовтня__ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи аспіранта Мішина Ю.М.

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Морфометричне та ультразвукове дослідження нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, 61000, м. Харків, проспект Науки, 4, аспірант Мішин Ю.М., науковий керівник д.мед.н., проф. Мирошниченко М.С.
3. **Джерела інформації:**

1. Мирошниченко М.С., Мішин Ю.М., & Марченко І.А. (2022). Обґрунтування вивчення особливостей впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріально-грибкової етіології під час вагітності на морфофункціональний стан нирок потомства в експерименті. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова. м. Харків, 22-23 вересня 2022 р. 105.

2. Мішин, Ю.М. (2024). Морфометричні особливості нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Proteus mirabilis*. *Перспективи та інновації науки* (Серія «Медицина»). 11(45): 1765-1776. https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12(46)-1765-1776.

3. Мішин, Ю.М. (2024). Характеристика морфометричних показників нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 4(18): 54-59. https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4.

4. Мішин, Ю.М. (2025). Особливості зміни параметрів нирок потомства, яке піддавалося в пренатальному періоді впливу експериментального материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології, за результатами ультразвукового дослідження. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 25 (1 (89)): 121-127. https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.1.121.

4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна з «10» жовтня 2025 року.
5. **Результат впровадження:** Розширено уявлення щодо особливостей впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології під час вагітності на морфофункціональний стан нирок потомства в експерименті. Отримані дані свідчать про наявність гальмування нефрогенезу, що підтверджуються достовірним зниженням ширини кіркового шару та збільшенням щільності розташування гломерул порівняно з показниками групи контролю.
6. **Ефективність впровадження:** матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для студентів.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри загальної
та клінічної патології,
д. мед. н., професор — Сергій ШЕРСТЮК

Декан медичного факультету,
д. мед. н., професор — Тетяна ЛЯДОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна
Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ
«10» жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта Мішина Ю.М.

1. Назва пропозиції для впровадження: Характеристика мікробіому вагітних жінок з хронічними запальними захворюваннями сечостатевої системи бактеріальної етіології.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, 61000, м. Харків, проспект Науки, 4, аспірант Мішин Ю.М., науковий керівник д.мед.н., проф. Мирошниченко М.С.

3. Джерела інформації:

1. Мирошниченко, М.С., Мішин, Ю.М., Пасієшвілі, Н.М., Капустник, Н.В., Мішина, М.М., Мозгова, Ю.А., Марченко, І.А., & Мирошниченко, С.О. (2023). Етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок: сучасний стан проблеми. *Нирки.* 12 (3): 28-33. www.mif-ua.com, http://kidneys.zaslavsky.com.ua. https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3. 2023.417.
2. Мирошниченко М.С., Мішин Ю.М., Мішина М.М., Мозгова Ю.А., Марченко І.А., Пасієшвілі Н.М., & Капустник Н.В. (2024). Структурний аналіз мікробіому репродуктивної системи вагітних жінок з хронічними пієлонефритами. Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритетні напрямки перинатальної медицини». Харків, 19 квітня 2024 р. Харків: Харківський національний медичний університет, 2024. 49-42.
3. Мирошниченко М.С., Мішин Ю.М., Мішина М.М., Пасієшвілі Н.М., Капустник Н.В., Мозгова Ю.А., & Марченко І.А. (2024). Особливості стану мікробіому урогенітального тракту у жінок з безсимптомною бактеріурією залежно від триместру вагітності. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», м. Харків, 26 вересня 2024р. 52 – 53.
4. Мирошниченко М.С., Мішин Ю.М., Мішина М.М., Пасієшвілі Н.М., Капустник Н.В., Мозгова Ю.А., & Марченко І.А. (2024). Стан мікробіому репродуктивної системи вагітних жінок з хронічним пієлонефритом. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції «Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці», м. Харків, 26 вересня 2024 р. 54 – 55.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна з «10» жовтня 2025 року.

5. Результат впровадження: Розширено уявлення щодо особливостей складу мікробіому репродуктивної системи вагітних жінок із запальними захворюваннями сечостатевої системи. Отримані дані свідчить про порушення в балансі мікробіоценозу урогенітального тракту, що можуть стати причиною розвитку патологічних процесів, загрозливих як для здоров'я вагітної жінки, так й для здоров'я плода та новонародженого.

6. Ефективність впровадження: матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для студентів і розширюють уявлення про особливості зміни складу мікробіому у вагітних жінок з хронічними запальними захворюваннями сечостатевої системи.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
та клінічної імунології, к.мед.н., доцент Ольга ВОЛОБУЄВА

Декан медичного факультету, д.мед.н., професор Тетяна ЛЯДОВА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:27:45 08.04.2026

Назва файлу з підписом: Дисертація Мішина Ю.М..pdf
Розмір файлу з підписом: 9.8 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Дисертація Мішина Ю.М..pdf
Розмір файлу без підпису: 9.8 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: МІШИН ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ
П.І.Б.: МІШИН ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 3485110059
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:24:39 08.04.2026
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000633B11021C384907
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.03.12 13:00