

В — у 41,7 %, С — у 37,4 % больных. Портальная гипертензивная гастропатия диагностирована у 59 (51,3%, 95% ДИ 41,3–61,3 %) пациентов с циррозом печени.

Частота бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени составила 43,5 %, в структуре преобладали инфекции мочевыводящих путей — у 41,7 % больных, у единичных больных диагностированы пневмония и спонтанный бактериальный перитонит. Бактериemia не диагностирована ни у одного пациента с циррозом печени. Вероятно, при наличии у пациента лихорадки и(или) лейкоцитоза необходимо проводить целенаправленный диагностический поиск в отношении наличия спонтанной бактериемии и спонтанного бактериального перитонита при наличии асцита, даже в отсутствие характерной клинической симптоматики.

При анализе частоты бактериальных инфекций у пациентов с(без) ПГГ не установлено достоверных различий: инфекции мочевыводящих путей встречались с одинаковой частотой в сравниваемых группах — у 24 (21 %) больных.

Лейкоцитоз встречался у 27 (23,5 %) больных циррозом печени, с одинаковой частотой у пациентов с(без) ПГГ.

Повышение температуры различной степени выраженности (субфебрильная, фебрильная) значительно чаще регистрировалось у больных циррозом печени с ПГГ — 64 %, по сравнению с больными без ПГГ — 36 % ($\chi^2 = 7,840$, $P = 0,005$) и не было обусловлено различной частотой бактериальных инфекций в этих группах больных, а расценивалось как проявление эндотоксемии и других специфических для цирроза печени механизмов (катаболический метаболизм, повышенная симпатикотония, нарушение водно-электролитного баланса, циркуляция продуктов деградации белков и андрогенных стероидов).

Заключение

В результате проведенного анализа выявлено, что частота бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени составила 43,5 % и была сопоставима с литературными данными. Не установлено достоверных различий в частоте бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени с(без) портальной гипертензивной гастропатией.

Профилактика, ранняя диагностика и своевременное лечение бактериальных инфекций и их осложнений являются существенными факторами, улучшающими выживаемость пациентов с циррозом печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study / M. Borzio [et al.] // Dig. Liver. Dis. — 2001. — Vol. 33. — P. 41–48.
2. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis / J. Fernandez [et al.] // Hepatology. — 2002. — Vol. 35. — P. 140–148.
3. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a metaanalysis / B. Bernard [et al.] // Hepatology. — 1999. — Vol. 29. — P. 1655–1661.
4. Tandon, P. Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis / P. Tandon, G. Garcia-Tsao // Semin. Liver. Dis. — 2008. — Vol. 28. — P. 26–42.
5. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver / M. Primignani [et al.] // Recenti. Prog. Med. — 2001. — Vol. 92. — P. 735–740.

УДК 616.127:614.875

АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИНКОРПОРИРОВАННОГО ^{137}Cs

Мальцева Н. Г., Кравцова И. Л.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

В современном обществе с каждым годом увеличивается использование источников ионизирующего излучения в различных сферах деятельности человека, что приводит к

глобальному радиоактивному загрязнению биосферы. Большой проблемой для жителей Беларуси стали последствия Чернобыльской катастрофы. По мнению большинства исследователей, основным источником радиационного воздействия на население, проживающего на постчернобыльском пространстве, является внутреннее облучение, вызванное инкорпорацией радионуклидов. Главным дозообразующим элементом является ^{137}Cs [1].

^{137}Cs полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро проникает в кровь. Будучи хорошо растворимым в воде и имея значительное сходство по основным физико-химическим параметрам с калием, ^{137}Cs быстро распределяется по организму [2]. Максимальная скорость накопления и удельная активность ^{137}Cs зарегистрирована в мышечной ткани [1], причем наибольшая концентрация ^{137}Cs приходится на миокард. Растворимые соли ^{137}Cs легко проникнут через биологические мембраны и активно накапливаются в различных компартментах клетки — в цитоплазме, ядре и особенно в митохондриальном матриксе, оказывая длительное радиационное и токсическое действие.

При инкорпорированном воздействии радионуклидов в мышечных клетках сердца возникает оксидативный стресс, вызванный активацией свободнорадикального окисления, что при неадекватной антиоксидантной защите запускает механизмы апоптоза кардиомиоцитов [3, 4].

Цель исследований

Изучение структурных перестроек кардиомиоцитов миокарда крыс, подвергшихся воздействию инкорпорированного ^{137}Cs .

Материалы и методы

В ходе эксперимента были сформированы 3 группы по 10 половозрелых самцов белых крыс: контрольная, 1-я и 2-я опытные группы. Животные контрольной группы находились на стандартном рационе вивария, а для крыс опытных групп в течение 7 и 30 суток в рацион кормления были включены радиоактивные корма, что позволило создать уровень накопления ^{137}Cs в организме равный 1600 и 3400 Бк/кг соответственно. Радиометрический контроль осуществлялся с помощью гамма-спектрометра LP-4000 (Финляндия). По истечению 7 и 30-дневного срока животных декапитировали, и ткань сердца использовали для проведения морфологических и морфометрических исследований.

Для гистологических исследований сердца животных фиксировали в 10 %-ном растворе формальдегида. Обезвоживание, уплотнение материала и заливка в парафиновые блоки проводились по стандартной методике. Серийные срезы толщиной 4 мкм готовили на санном микротоме. Окрашивание проводилось по двум методикам: гематоксилин-эозином и галлоцианин-пикрофуксином (модифицированный метод ван Гизона). Исследования проводились на световом микроскопе «LEICA DM LB» с использованием цифровой видеокамеры «DONPISHA color vision 3CCD CE № 50» при увеличении 1000. Для морфометрического анализа использовали компьютерную программу «Морфотест».

Для электронно-микроскопического анализа каждой группы исследовали левые желудочки трех миокардов (по 3 образца в каждом). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме УМТП-6М, контрастировали и исследовали на электронном микроскопе JEM-100 (Япония).

Полученные результаты обработаны при помощи пакета программ «Statistica» 6.0 и «Microsoft Excel 2000».

Результаты и обсуждение

Важнейшей особенностью реактивного ответа миокарда на инкорпорированные радионуклиды цезия стало сочетание стремительных коренных изменений мышечной ткани и стабильное поддержание массы сердца в пределах нормы на протяжении всего срока эксперимента. Наиболее ярким проявлением морфо-функциональных нарушений сердечной мышцы оказалась исключительно высокая скорость гибели кардиомиоцитов

в первые дни радиационного воздействия и последующее резкое торможение этого процесса. На 7 сутки эксперимента при удельной активности ^{137}Cs в организме крыс 1300 Бк/кг количество ядер кардиомиоцитов снизилось на 34 %. В дальнейшем, с увеличением накопленной дозы, клеточные потери тормозились.

Отсутствие признаков некроза позволяет предположить, что причиной падения численности мышечных клеток в миокарде явился радиационно-индуцированный апоптоз, который выступил в роли компенсаторно-приспособительного механизма, элиминирующего наименее устойчивую субпопуляцию кардиомиоцитов [3, 4]. Это предположение подтверждают структурные перестройки миокарда животных, сходные с описаниями морфологической картины апоптоза кардиомиоцитов [4, 5].

Во-первых, апоптотические изменения широко затронули ядерный компартмент кардиомиоцитов, отличавшийся значительным полиморфизмом. На электроннограммах отмечены ядра со специфической конденсацией гетерохроматина формирующего периферийную кайму в виде крупных глыбок, похожих на полулуния, инвагинации кариолеммы различной степени. При уровне накопления цезия 1300 Бк/кг встречались ядерные профили причудливой фестончатой формы. Полагаем, что подобная форма связана с прилежащими к ядру участками пересокращенных миофибрилл. Отмеченные нами контрактурные повреждения кардиомиоцитов также имеют сильные положительные корреляционные связи с интенсивностью апоптоза [3, 4]. Неравномерное, мозаичное нахождение подобных ядер, их фрагментация, опустошение околядерного пространства и вытеснение деформированных ядер за пределы клетки, характерно для заключительных фаз апоптоза.

Известно, что программированная клеточная гибель может инициироваться различными факторами. Особенностью низкодозового инкорпорированного радиационного воздействия является активация апоптоза, которая запускается сразу несколькими механизмами. Одним из них является усиление в клетке процессов свободнорадикального окисления. Радиоактивный цезий, благодаря химическому сродству к калию легко проникает в различные компартменты клетки, оказывая свое влияние изнутри. Кванты ионизирующего излучения вызывают нарушения в биомолекулярных комплексах, которые усугубляются по мере роста дозы облучения. Среди прочих эффектов образуются активные формы кислорода и азота, которые распределяются по всему клеточному объему. Результатом этого является перекисное окисление мембранных липидов, что, в свою очередь, инициирует повреждение сразу во многих участках клеточных мембран.

Эти процессы также усиливаются оксидативным влиянием свободного кислорода, поступление которого значительно возрастает вследствие радиационного повреждения кровеносных сосудов. Известно, что ионизирующее излучение вызывает повреждение эндотелия, благодаря чему высвобождается большое количество оксида азота. Это индуцирует дилатацию сосудов микроциркуляторного русла, увеличивает их проницаемость и дополнительно стимулирует окислительный стресс. Следовательно, можно предположить, что отмеченное в нашем эксперименте повсеместное расширение мелких кровеносных сосудов и отек интерстиция, также свидетельствуют о радиационном повреждении сосудов, увеличивая оксидантное воздействие на кардиомиоциты.

Антиоксидантная защита в этих условиях оказывается мало эффективной, т.к. при ионизирующей радиации свободные радикалы оказываются на очень коротких расстояниях от радиочувствительных молекул и успевают реализовать свое повреждающее действие еще до контакта с системой антиокислительной защиты [6].

В итоге в кардиомиоцитах усиливается процесс дегградации мембран и высвобождение связанных с ними ферментных комплексов и различных лигандов. В частности, при повреждении мембран высвобождаются лиганды, запускающие каскадные реакции митоген активных протеинкиназ (МАР-киназ). Программируемая клеточная гибель и является одним из видов клеточного ответа на запуск МАР-киназных модулей [3, 6].

С другой стороны, повреждение митохондриальных мембран приводит к выходу апоптотических факторов из митохондрий (цитохрома С, проапоптотических ферментов и т. д.) [4, 5]. Наши исследования показали, что инкорпорация радионуклидов вызывает значительные изменения в энергетическом аппарате кардиомиоцитов. Во всех опытных подгруппах произошло снижение количества митохондрий и общей площади, занимаемой этими органеллами. Важно отметить, что в условиях инкорпорации радионуклида резко возрос полиморфизм митохондриальной популяции, что отразило различную степень адаптационной состоятельности отдельных органелл. Полиморфизм проявился в широкой вариации размеров митохондрий, в их пространственной локализации (отдельные цепочки и массивные гроздевидные скопления), в ультраструктуре.

Независимо от локализации митохондрий повсеместно отмечено их набухание с участками лизиса и фрагментации. Часть митохондрий отличала электронно-плотная оконтуренность и утолщение наружной мембраны, встречались органеллы с концентрическим расположением крист. В некоторых случаях плотная упаковка пластинчатых крист сочеталась с вакуолизацией. Встречались «твистированные» митохондрии, кристы которых имели трубчатые извитые контуры. Для них были характерны увеличенное количество и высокая плотность крист; набухший матрикс с зонами локального просветления, а иногда электронноплотные гранулы. Такие структурные особенности митохондрий соответствуют «энергезированно-скрученному» состоянию. Предполагают, что переход митохондрий в это состояние сопровождается повышением содержания осмотически активных ионов в матриксе, а также возникновением градиента рН на митохондриальной мембране.

Выявленные нарушения митохондриальных мембран могли привести к выходу из митохондрий факторов, запускающих апоптоз [4]. Это предположительно явилось одним из основных механизмов, который на ранних сроках эксперимента позволил элиминировать наименее устойчивую субпопуляцию кардиомиоцитов, сохранив возможность поддержки единой сократительной функции миокарда.

Частичная стабилизация митохондриальной системы к 30 суткам радиационного воздействия (увеличение площади, занимаемой митохондриями, улучшение показателя энергетической обеспеченности кардиомиоцитов) может быть расценена как компенсаторный ответ клетки, затормозивший развитие процессов апоптоза при нарастании поглощенной дозы на поздних сроках эксперимента.

Выводы

Инкорпорация малых доз ^{137}Cs обладает ранним повреждающим эффектом на кардиомиоциты, вызывая высокий уровень клеточной гибели и структурно-функциональные изменения большинства сохраненных клеток. С увеличением поглощенной дозы происходящие процессы тормозятся, что является характерной особенностью изучаемого компенсаторного ответа. Активация свободнорадикального окисления при неадекватной антиоксидантной защите стимулирует апоптоз кардиомиоцитов. Программированная клеточная гибель выступает в роли компенсаторно-приспособительного механизма, элиминирующего наименее устойчивую субпопуляцию мышечных клеток сердца при раннем радиационном ответе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распределение и накопление ^{137}Cs в органах и тканях овец при хроническом поступлении с кормом в зоне аварии Чернобыльской АЭС / В. Н. Кудрявцев [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2006. — Т. 46. — № 1. — С. 45–49.
2. Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества: справ. изд. / В. А. Баженов [и др.]; под общ. ред. Л. А. Ильина и В. А. Филова. — Л.: Химия, 1990. — 464 с.
3. Рыбакова, Н. Г. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда / Н. Г. Рыбакова, И. А. Кузнецова // Архив патологии. — 2005. — Т. 67, № 5. — С. 23–25.
4. Симоненко, В. Б. Апоптоз и патология миокарда / В. Б. Симоненко, С. А. Бойцов, А. А. Глухов // Клиническая медицина. — 2000. — № 8. — С. 12–16.
5. Цыпленкова, В. Г. Апоптоз / В. Г. Цыпленкова, Н. Н. Бескровнова // Архив патологии. — 1996. — № 5. — С. 71–74.
6. Мазурик, В. К. Роль регуляторных сетей ответа клеток на повреждения в формировании радиационных эффектов / В. К. Мазурик // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2005. — Т. 45, № 1. — С. 26–45.