

группы (показатели после интоксикации) наибольшее влияние имеют ЩФ и ГГТФ.

Заключение. Результаты исследований свидетельствуют о важной роли врожденного сниженного функционального состояния неферментной и ферментной систем антиоксидантной защиты клеток печени крыс (до воздействия этанолом) как фактора предрасположенности к последующему алкогольному поражению печени у носителей этих неблагоприятных признаков. Установлено, что здоровые животные с исходно низким уровнем восстановленного глутатиона и ретинолов в печени, а также с энзимопатией цитозольной ХДНБ-глутатион-S-трансферазы и супероксиддисмутазы, в большей степени предрасположены к гепатотоксичности этанола.

Ambrushkevich Yu.G., Anisimova I.B., Goroshko K.I.,
Ambrushkevich Yu.Yu., Polyakova S.V., Rusak A.V.

CONGENITAL FEATURES OF HOMEOSTASIS AS A RISK FACTOR OF
ALCOHOLIC DAMAGE OF THE LIVER

Grodno State Medical University, Grodno, the Republic of Belarus

Healthy animals with initially low level of the restored glutathione and retinols in the liver, and also with enzymopathy of cytosolic glutathione-S-transferase and superoxide dismutase are more predisposed to an ethanol hepatotoxicity.

Андреев В.П., Цыркунов В.М., Курбат М.Н., Иванюкович А.В.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ГЕПАТОЦИТОВ У
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С
КО-ИНФЕКЦИЕЙ HCV

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. HCV-инфекция среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует в разных популяциях человека от 33% до 59%. Смешанная инфекция ВИЧ и ВГС носит выраженный негативный синергический характер и сопровождается более тяжелыми клиническими проявлениями и последствиями (в сравнении с моноинфекцией ВГС). У пациентов, ко-инфицированных ВГС и ВИЧ, наблюдается ускоренный темп развития хронического гепатита С (ХГС), а также преобладают более выраженные

воспалительные, некротические и фиброобразовательные процессы в ткани печени. В связи с этим ко-инфекцию ВИЧ+ВГС рассматривают как особое заболевание, отличающееся от моноинфекции как ВИЧ, так и ВГС.

К настоящему времени накоплен большой объем данных, касающихся патоморфологии гепатоцитов у пациентов при ХГС. Однако цитоархитектоника этих клеток при хронической ВИЧ+ВГС ко-инфекции изучена недостаточно и остаются невыясненными ультраструктурные изменения, лежащие в основе значительных поражений печени. При данной патологии существует пробел в изучении особенностей процессов аутофагии в гепатоцитах, в частности, процессов митохондриальной аутофагии (митофагия); отсутствуют сведения, касающиеся аутофагии пероксисом (пероксофагия), рибосом (рибофагия), эндоплазматического ретикулума (ретикулофагия).

Морфологически макроаутофагия (в отличие от микрофагии, включающей механизмы разрушения аномальных белков в лизосомах и протеасомах), представляет собой процесс образования аутофагосом путем обособления клеточных структур специальной двойной мембраной, с последующим слиянием их с лизосомами и ферментативным расщеплением обособленного материала. В формировании аутофагосом выделяют четыре этапа: инициации, нуклеации (включение в мембрану фагофоры специальных белков), элонгации и терминации (смыкание краев мембраны). В формировании аутофагосом может использоваться пластический материал эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи, наружной мембраны митохондрий и плазматической мембраны. Рост аутофагосомной мембраны зависит от доставки липидов специальным белком.

В процессе базальной (запрограммированной в геноме гепатоцита) митофагии удаляется за сутки примерно одна («изношенная») из двадцати митохондрий, следовательно, обновление тысячи митохондрий в здоровой клетке происходит за 20 дней – по 50 органелл в сутки. Индуцированная митофагия является важнейшей формой ответной реакции гепатоцита и может быть вызвана широким разнообразием факторов: такими как голодание, окислительный стресс, действие лекарственных препаратов, вирусная интервенция и многими другими воздействиями (1). Известно, что

избыточная митофагия нарушает энергетическое питание (энергетический режим) клетки и даже может включить специфическую сигнализацию клеточной гибели. В связи с этим ультраструктурное изучение особенностей процессов аутофагии при ко-инфекции ВИЧ+ВГС необходимо для оценки потенциальных резервов гепатоцитов исследуемого пациента и нахождения мишени для цитопротективных воздействий.

Цель – провести сравнительный анализ ультраструктурной организации гепатоцитов у пациентов с ХГС, у ВИЧ-инфицированных пациентов и при ко-инфекции ВГС+ВИЧ, а также выявить ультраструктурные специфические признаки (структурные маркеры), лежащие в основе деструктивных процессов у пациентов с хронической ВГС+ВИЧ ко-инфекцией; выяснить интенсивность клеточной аутофагии, в частности митофагии.

Материал и методы. Проведено сравнительное электронно-микроскопическое изучение гепатоцитов в биоптатах печени пациентов с ХГС (15), ВИЧ-инфицированных пациентов (6) и при хронической ко-инфекции ВГС+ВИЧ (9). В качестве контроля были биопсии пациентов (3), у которых отсутствовала HCV и ВИЧ-инфекция (невирусные поражения печени). Прижизненные биоптаты печени получали путем слепой аспирационной биопсии иглой Менгинни. Ткань биоптата сначала фиксировали по методике SatoTaizan, а затем 1% четырехокисью осмия на фосфатном буфере Зёренсена pH 7,4. Ультратонкие срезы контрастировали уранил ацетатом и цитратом свинца. Дополнительно изучались полутонкие срезы (0,5 мкм толщиной).

Результаты. Проведенное исследование показало, что наибольшее количество митофагосом и митофаголизосом наблюдается в цитоплазме гепатоцитов у пациентов с моно ВИЧ-инфекцией. Скопление данных структур чаще находится вблизи желчных капилляров. Создается впечатление, что ВИЧ-инфекция тормозит так называемую «протолизосомную трансформацию» аутофаголизосом, проще говоря, – лизис фагоцитированного материала, что приводит к их накоплению.

У пациентов с ко-инфекцией ВГС+ВИЧ в цитоплазме гепатоцитов обнаружено большое количество митохондрий, у которых кристы собраны в отдельные конгломераты, причем количество их в матриксе значительно варьировало. Характерно,

что в цитоплазме гепатоцитов крайне редко встречались митофагосомы и аутофаголизосомы. Количество рибосом на цистернах гранулярной эндоплазматической сети значительно снижено.

В гепатоцитах категории пациентов ХГС отмечались: усиленная вакуолизация цитоплазмы, разрывы в оболочке ядра, снижение количества рибосом в элементах гранулярного ретикулула. Со стороны митохондрий имеются следующие ультраструктурные изменения: набухание матрикса с появлением в нем электронно-прозрачных участков и нарушением структуры крист; конденсация (уплотнение) матрикса без признаков наличия крист; переходные формы митохондрий с набухшим матриксом и частично конденсированным матриксом. Количество митохондрий, находящихся в начальной стадии деления (появление перемычки, разделяющей ее надвое, без расхождения дочерних митохондрий), значительно снижено по сравнению с гепатоцитами пациентов с неинфекционными поражениями печени. Наблюдались перинуклеарная (вокруг ядра) кластеризация митохондрий и уменьшение их числа в результате ускоренной их утилизации путем митофагии. Подобные изменения митохондрий выявлены и у пациентов с ВИЧ-инфекцией, но в менее выраженной форме.

Заключение. Все вышеизложенное позволяет говорить о том, что у пациентов с хронической ко-инфекцией ВГС+ВИЧ наблюдается нарушение митофаго-лизосомного баланса, о чем свидетельствует почти полное отсутствие аутофаголизосом в гепатоцитах. Это сопровождается накоплением в цитоплазме большого количества деструктивно измененных митохондрий, которые, сливаясь, формируют гигантские (мега) митохондрии (атипичные митохондрии). Вполне закономерным является то, что атипичное расположение крист в таких митохондриях приводит к нарушению транспорта электронов, снижению синтеза АТФ и увеличению синтеза дефектных протеинов. Снижение количества АТФ в клетке до 50 процентов запускает процесс гибели клетки путем апоптоза. Вероятно, этим можно объяснить наличие выраженных деструктивных процессов в печеночной ткани при данной сочетанной патологии. Дополнительными причинами выявленных деструктивных изменений может быть применение для лечения ВИЧ-инфекции гепатотоксических лекарственных средств,

а также установленный факт увеличения вiremии ВГС, сопровождающейся повышением концентрации РНК ВГС в печеночной ткани.

Литература

1. Пупышев А.Б. Репаративная аутофагия и аутофаговая гибель клетки. Функциональные и регуляторные аспекты // Цитология, 2014, Т.56, № 3, С.179 – 195.

2. Hepatitis C Virus – Induced Mitochondrial Dysfunctions // Charlene Brault, PierreL. Levyand Birke Bartosch // Viruses 2013. – №5, P. 954-980.

Andreyev V.P., Tsyркunov V.M, Kurbat M.N., Ivanyukovich A.V.

ULTRASTRUCTURE OF HEPATOCYTES IN HIV-POSITIVE PATIENTS WITH HCV CO-INFECTION

Grodno State Medical University, Grodno, the Republic of Belarus

A disorder of mitophago-lysosomal balance is observed in patients with hepatitis C chronic co-infection and HIV as is evident from almost total absence of autophagolysosomes in hepatocytes. It is associated with accumulation of a large number of destructively changed mitochondria in cytoplasm (atypical mitochondria). Atypical position of cristae in such mitochondria results in a disorder of electrons transport, decrease in synthesis of ATP and increase in synthesis of defective proteins. A decrease up to 50 percent in amount of ATP in a cell initiates a process of a cell death by apoptosis. Additional reasons of destructive changes include the use of hepatotoxic medicine for treatment of HIV, increase of viremia in HCV which is followed by increase of concentration of HCV RNA in hepatic tissue.

Астапов А.А., Артёмчик Т.А.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В этиологии гепатитов определенную роль играют и герпетические инфекции. Учитывая доминирующее положение в структуре внутриутробных инфекций и гепатотропность цитомегаловируса (ЦМВ), поражение печени у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) наблюдается в 40-63,3% случаев. Заболевание может иметь как острое, так и хроническое течение с развитием фульминантного гепатита или формированием цирроза печени.