**Мотуляк Андрій Памфілович. Структурна організація комплексу органів імунної системи в ранньому постнатальному періоді онтогенезу при дії малих доз іонізуючого випромінювання (експериментально-морфологічне дослідження) : дис... д-ра мед. наук: 14.03.09 / Івано-Франківський держ. медичний ун-т. — Івано-Франківськ, 2007. — 303арк. — Бібліогр.: арк. 259-303.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Мотуляк А.П. Структурна організація комплексу органів імунної системи в ранньому постнатальному періоді онтогенезу при дії малих доз іонізуючого випромінювання (експериментально-морфологічне досліджен-ня). – Рукопис.**  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія. Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України. – Київ, 2007.  Дисертаційне дослідження присвячено розробці нової концепції впливу малих доз радіації на розвиток органів імунної системи в ранньому постнатальному періоді онтогенезу. Вивчено особливості структурної організації тимуса, селезінки і брижових лімфатичних вузлів ювенільних мишей-самців лінії BALB/c в нормі та після зовнішнього тотального одноразового гамма-опромінення в малих дозах. Зафіксовано чисельні структурні зміни, що є основою різних форм загибелі лімфоцитів і клітин їх безпосереднього мікрооточення. Узагальнення отриманих результатів дозволило окреслити у пострадіаційних морфологічних змінах такі феномени, як «квантування», «кластеризація» та «компартменталізація». Кількісно та якісно вивчено морфологічні прояви окремих фаз радіаційно-індукованого апоптозу лімфоцитів. Встановлено гістотопографію та ультраструктурні особливості найбільш чутливих до дії малих доз радіації лімфоцитів, визначено характер їх пострадіаційних пошкоджень, виявлено структурні механізми їх адаптації і репарації. Визначено фазні зміни у гемомікроциркуляторному руслі тимуса, брижових лімфатичних вузлів та селезінки після опромінення.  Подано морфо-функціональне обґрунтування механізмів, а також прогностичного значення процесів загибелі клітин у становленні та особливостях структурних механізмів міжклітинних взаємодій у постнатальному періоді розвитку органів імунної системи як в нормі, так і при дії малих доз радіації. Представлено узагальнюючу концепцію впливу малих доз радіації на структуру органів імунної системи за умов їх постнатального розвитку, проведено оцінку характеру їх пошкоджуючої і стимулюючої дії. | |
| |  | | --- | | У дисертаційному дослідженні сформульовано теоретичне узагальнення і нове вирішення проблеми морфологічної сутності впливу малих доз радіації на розвиток органів імунної системи. Отримані дані є підґрунтям для наступних експериментальних досліджень у галузі морфології.  1.Морфологічні зміни в тимусі, селезінці і брижових лімфатичних вузлах ювенільних мишей-самців лінії BALB/c після зовнішнього тотального одноразового гамма-опромінення в дозах 0,05Гр і 0,2Гр відзначаються виразною своєрідністю, яка проявляється специфікою просторових і часових особливостей загибелі лімфоцитів і клітин їх мікрооточення. Узагальнюючи зазначені особливості у пострадіаційних морфологічних змінах клітинних популяцій імунних органів можна виділити феномени «квантування», «кластеризації» та «компартменталізації».  2.Феномен «квантування» проявляється тим, що в ранні строки експерименту одні клітини залишаються інтактними, інші характеризуються ознаками апоптозу, а ще інші – ознаками некрозу. Феномен «кластеризації» характеризується появою спочатку поодиноких змінених лімфоцитів, а згодом і їх груп. У тимусі поєднання цього феномену з евакуацією лімфоцитів проявляється ефектом «зоряного неба» – вогнищевим зникненням лімфоцитів. Збільшення кількості або ж злиття декількох кластерів апоптозних лімфоцитів приводить на 7 добу після опромінення до розвитку феномену «компартменталізації», який в тимусі носить органоспецифічний характер і проявляється утворенням кистоподібних структур, що на світлооптичному ріні мають вигляд тілець Гассаля.  3.Прояв феномену «квантування» у тимусі за часом співпадає із активацією білка р53, яка обумовлює пригнічення поділу клітин (забезпечуючи таким чином можливість репарації багатьох лімфоцитів) і викликає р53-залежну індукцію апоптозу. «Квантування», «кластеризація» та «компартменталізація» у тимусі та селезінці є результатом розгорнутої у часі реалізації різних шляхів трансдукції апоптозного сигналу: а) рецептор-залежного шляху з участю рецепторів Fas(Apo-1/CD95); б) рецептор-незалежних шляхів (р53-залежного та мітохондріального), а також мультиплікації різноманітних проявів апоптозу, який індукований малими дозами іонізуючого випромінювання.  4.Центральні частини кистоподібних структур тимуса опромінених тварин містять клітинний детрит і деградовані апоптозні клітини, серед яких переважають лімфоцити. Іноді вони оточуються моношаром з’єднаних десмосомами епітеліоретикулоцитів, але частіше всього без різкої межі переходять в незмінену тканину тимуса. Такі кистоподібні формуються як результат порушення розпаду апоптозних клітин на апоптозні тільця та порушень їх фагоцитозу.  5.Радіаційно-індуковані зміни клітин досліджуваних органів характеризуються поєднанням ознак їх апоптозу з вираженим локальним руйнуванням плазматичної мембрани розташованих поряд апоптозно незмінених лімфоцитів. При цьому у радіаційно-індукованому апоптозі клітин виділяються 3 фази: 1) фаза ініціації; 2) ефекторна фаза; 3) фаза деградації.  6.Морфологічним проявом фази ініціації є ураження мітохондрій лімфоцитів, що переконливо свідчить про мітохондріальний шлях трансдукції сигналу апоптозу. Для ефекторної фази характерними є агрегація ядерного хроматину у вигляді крупних брилок, розташованих вздовж внутрішньої поверхні ядерної мембрани, ускладнення конфігурації контурів ядра і ядерця, закриття ядерних пор. Фаза деградації включає три послідовних стадії: 1) початкову, в якій ядро та цитоплазма конденсуються і ядро розділяється на декілька фрагментів; 2) стадію утворення апоптозних тілець і 3) стадію – фагоцитозу цих тілець.  7.Апоптоз, що відбувається в нормі, суттєво відрізняється від радіаційно-індукованого апоптозу: наступним шляхом апоптозу асинхронно гинуть лише окремі клітини; він характеризується усіма «класичними» ознаками і не поєднується з некрозом; відбувається «швидко», із-за чого неможливо чітко виділити його фази і розмежувати стадії.  8.Важливу роль в інтегративній клітинній реакції на опромінення малими дозами відіграють макрофаги досліджуваних органів імунної системи, які при різній активності фагоцитарної реакції одними із перших реагують на дію гамма-випромінювання. Зазначена реакція оцінюється як адекватна з боку макрофагів селезінки і брижових лімфатичних вузлів і як спотворена з боку мікрофагів тимуса. Останні, на відміну від макрофагів селезінки та брижових лімфатичних вузлів фагоцитують не лише апоптозні тільця, а й цілі апоптозні лімфоцити, які ідентифікуються в їх цитоплазмі. Зазначене явище свідчить не тільки про своєрідну «обжерливість» макрофагів, а і про їх неспроможність «переварити» фагоцитований матеріал, що веде до їх деградації і цитолізу, з утворенням клітинного детриту, який додається до кистоподібних структур тимуса.  9.При радіаційно-індукованому апоптозі виникають фазні зміни у гемомікроциркуляторному руслі тимуса і брижових лімфатичних вузлів, які проявляються збільшенням «висоти» ендотелію посткапілярних венул у тимусі, трансформацією високого ендотелію посткапілярних венул брижових лімфатичних вузлів у фенестрований ендотелій, що у часі співпадають із активацією трансмуральної міграції лімфоцитів та апоптозними змінами ендотеліоцитів. У зв’язку з трансмуральною міграцією апоптозних лімфоцитів останній набуває хвилеподібного перебігу, а кожна нова хвиля його морфологічних проявів запускається і підтримується каскадною системою продуктів експресії апоптозу.  10.Узагальнюючи досліджувані ефекти впливу малих доз радіації на органи імунної системи і оцінюючи їх прогностичне значення слід зробити висновок, що феномен «квантування» відображає різноманітну первинну реакцію клітин на опромінення, яка проявляється їх різною апоптогенною готовністю, тоді як феномени «кластеризації» та «компартменталізації» свідчать про зміни міжклітинних взаємодій у мікрорегіонах досліджуваних органів, а також про взаємний вплив апоптозних лімфоцитів і клітин мікрооточення, неминучим фіналом чого є їх деградація. В цьому контексті виявлені пострадіаційні морфологічні зміни віддзеркалюють істотне неблагополуччя органів імунної системи в їх постнатальному розвитку і свідчать про їх якісну перебудову, адаптаційна направленість якої носить не зовсім стійкий характер. | |