

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИГРАЦИИ ГРАНУЛЯРНОГО
КОМПОНЕНТА ЯДРЫШКА ИЗ ЯДРА В ЦИТОПЛАЗМУ ГЕПАТОЦИТОВ В
ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА**

Исаева Нилуфар Зубидуллаевна
Alfraganus University, кафедра “Медицина”

Аннотация

В данной работе представлены результаты морфологического исследования печени здоровых и больных людей пожилого возраста с целью выявления процесса миграции гранулярного компонента ядрышка из ядра в цитоплазму гепатоцитов. Установлено, что данный процесс аналогичен таковому у животных и не имеет принципиальных различий между видами. Проведенный анализ показал наличие возрастных морфологических изменений, таких как накопление липофусцина, дистрофические процессы и полиморфизм ядер. Особое внимание уделено характеристике мигрирующих гранулярных компонентов ядрышек, их форме, размерам и возможным механизмам выхода их из ядра в цитоплазму. Полученные данные подтверждают возможность миграции ГКЯ у человека и их потенциальное участие в клеточных процессах.

Ключевые слова: Гепатоциты, ядрышко, миграция, морфология, возрастные изменения, липофусцин, дистрофия, печень человека, клеточные процессы, полиморфизм ядер.

Introduction

Введение

Печень является одним из ключевых органов человеческого организма, выполняющим множество жизненно важных функций, включая детоксикацию, метаболизм, синтез белков и регуляцию энергетического обмена. Гепатоциты, составляющие основную массу печеночной паренхимы, обладают высокой функциональной активностью и морфологической пластичностью. Одним из малоизученных процессов, происходящих в ядре гепатоцитов, является миграция гранулярного компонента ядрышка из ядра в цитоплазму.

Ранее считалось, что ядрышки являются исключительно внутриклеточными образованиями, участвующими в биогенезе рибосом и регуляции транскрипции. Однако исследования, проведенные на животных моделях (кроликах и белых крысах), показали, что гранулярный компонент ядрышка могут выходить из ядра в цитоплазму, что ставит вопрос о возможном наличии аналогичного механизма у человека [Ермолаев, 2004].

Возрастные изменения печени включают накопление липофусцина, дистрофические процессы и структурную реорганизацию печеночных пластинок, что может влиять на внутриклеточные транспортные механизмы. В данной работе рассматривается возможность миграции ГКЯ у здоровых людей пожилого возраста, выявляются морфологические особенности этого процесса, а также его сходство с аналогичными

явлениями у животных. Проведенные исследования позволяют глубже понять механизм внутриклеточного перемещения ядрышек и его возможную роль в клеточной физиологии человека.

Целью данного исследования является изучение морфологических аспектов миграции гранулярного компонента ядрышка из ядра в цитоплазму гепатоцитов печени человека, а также выявление особенностей данного процесса у здоровых и больных людей пожилого возраста. Особое внимание уделено анализу возрастных изменений в структуре печени и возможным механизмам выхода ГКЯ из ядра.

Для достижения поставленной цели были использованы следующие **методы исследования**: общий морфологический анализ структурных особенностей печени с использованием стандартных гистологических методов окраски (гематоксилин-эозин); световая микроскопия, проводимая с использованием современного микроскопа DN-300 М с цифровой фото насадкой при увеличении x40 и x100; гистологический анализ аутопсийного материала печени 22 пациентов (12 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 60 до 83 лет, умерших от заболеваний, не связанных с патологией печени; сравнительный анализ, направленный на сопоставление полученных данных с результатами исследований на животных моделях (кролики, белые крысы) для выявления возможных аналогий и различий в механизме миграции ядрышек.

Применение данных методов позволило детально проанализировать морфологические изменения в гепатоцитах и подтвердить возможность миграции ядрышек у человека.

Результаты исследования. Морфологические исследования печени здоровых людей пожилого возраста показало, что у них также происходит миграция ГКЯ из ядра в цитоплазму гепатоцита, внутриклеточные механизмы данного процесса протекает аналогично, как у животных и не обнаруживает принципиальных различий между различными видами, однако отличается некоторыми особенностями. Эти особенности заключались в накоплении жёлто-бурого пигмента – липофусцина в цитоплазме гепатоцитов, особенно вокруг центральной вены, появлении незначительных дистрофических процессов в паренхиме печени. Дистрофические процессы проявлялись в виде вакуольной или жировой дистрофии, причем они были выражены в различной степени (чаще наблюдалось жировая дистрофия, в редких случаях – зернистая и вакуольная). Кроме того, в отличие от печени животных, отмечалось некоторая дезорганизация печеночных пластинок и синусоидных капилляров. Печеночные пластинки, как обычно, образованы двумя или тремя рядами гепатоцитов, которые имеют полигональную форму, а в цитоплазме содержат одно или два ядра.

Ядра печеночных клеток, в отличие от животных, характеризуются резким полиморфизмом, большинство ядер составляют мелкие и средние ядра, наряду с которыми в небольшом количестве встречаются единичные крупные, иногда гигантские ядра. В связи с поставленной задачей тщательно анализировали состояние ядер гепатоцитов человека. Мелкие и средние ядра имеют обычное строение, в них хроматин мелко распылен по кариоплазме с небольшой концентрацией под ядерной оболочкой. В кариоплазме, как правило, выявляется одно или два небольших ядрышка. Гепатоциты с

крупным ядром немногочисленны, тем не менее, чаще всего в них совершают миграцию ГКЯ. Необходимо отметить, что мы исследовали печень людей старше 60 лет, в связи с этим, у них часто обнаруживались морфологические изменения, характерные для возраста. К этим изменениям, кроме вышеуказанных дистрофии и появления пигмента липофусцина, можно отнести извилистость контуров ядра, уплотнение хроматина, а в некоторых случаях вакуолизацию ядра. Наряду с этими, были обнаружены изменения характерные для патологии ядра, такие как взбухание ядерной мембраны вместе с кариоплазмой, просветление кариоплазмы, вытекание содержимого ядра в цитоплазму, а также появление пустых ядер (рис.1. а, б). Несмотря на появление патологических изменений среди этих гепатоцитов встречались гепатоциты, ГКЯ которых находились на стадии выхода (б, в).

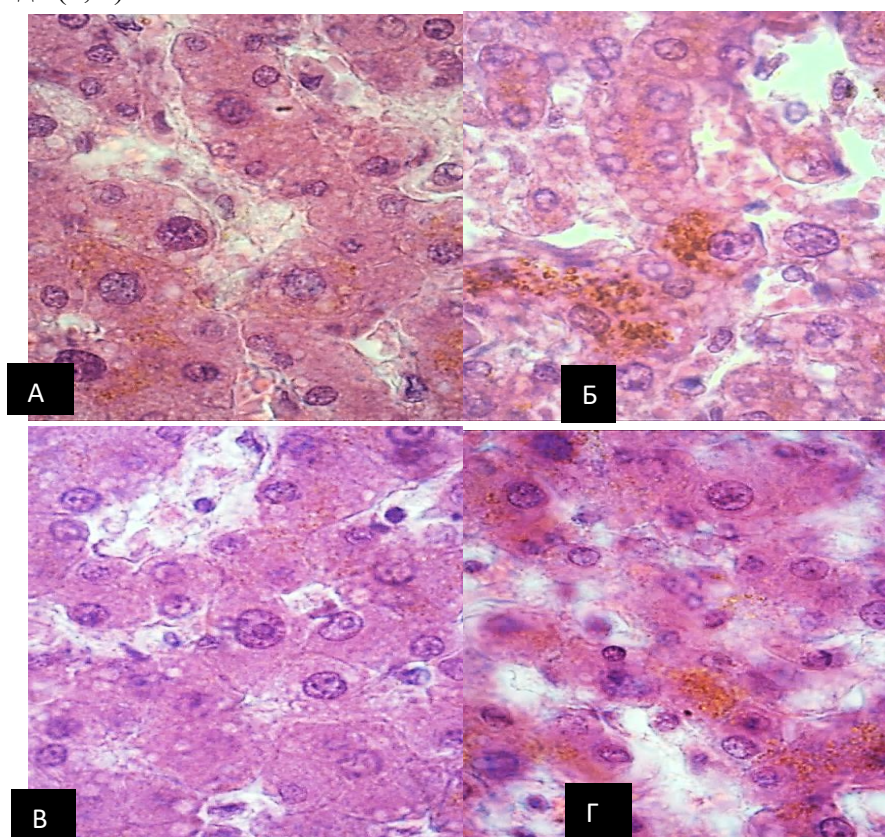


Рис.1. Гистологическая картина печени человека. Окраска гематоксилин-эозином.

А. Вакуольная дистрофия гепатоцитов, полиморфизм ядер, гигантские ядра содержат крупное ядрышко, а средние и мелкие ядра содержат небольшие ядрышки. В крупных ядрах совершается выход ГКЯ, на рисунке видно проникновение ГКЯ через ядерную оболочку (Б, В, Г). Ув. об. x100.

У некоторых пациентов цитоплазма гепатоцитов наряду с желто-бурыми зернами пигмента липофусцина, содержат округлые светлые образования, вероятно вакуоли гидропической дистрофии (б,в,г). У части больных отмечался очаговая (рис. б), либо диффузная мелкокапельная дистрофия (рис. в) печени. В зависимости от локализации можно отметить периферическую, промежуточную и централобулярную жировую дистрофию печени.

Ядра печеночных клеток, в отличие от животных, характеризуются резким полиморфизмом, большинство ядер составляют мелкие и средние ядра, наряду с которыми в небольшом количестве встречаются единичные крупные, иногда гигантские ядра (рис.2).

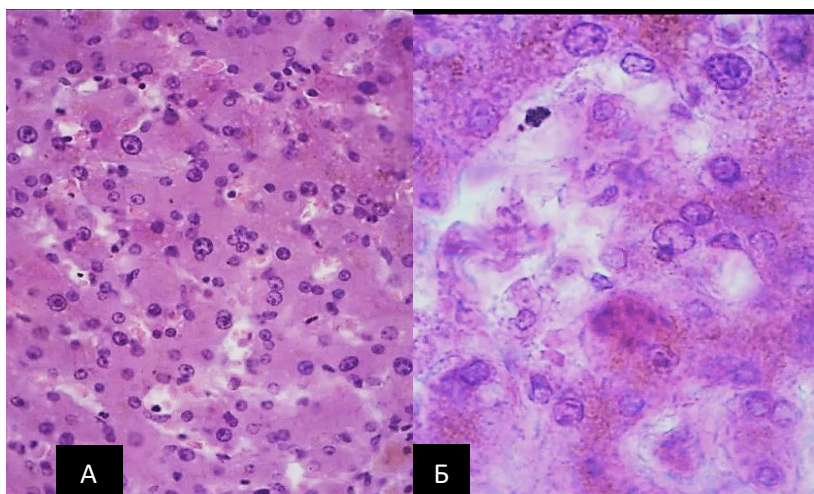


Рис. 2. Морфологическая картина печени человека. Окраска гематоксилин-эозин. А. Печень больного с геморрагическим инсультом. Печеночные пластинки имеют обычное строение, синусоидные капилляры спавшиеся. В гепатоцитах хорошо заметны полиморфизм ядер, встречаются ядра с неровными или выбухающими кариолемами. Ув. об. х 40. Б. Гетерогенность структуры ядер гепатоцитов и выход ГКЯ, на стадии отделения от ядерной оболочки. Ув. об. х100

Изредка выход ГКЯ совершается в гепатоцитах вокруг центральной вены, цитоплазма которых характеризуется обилием пигмента липофусцина (рис.2А.Б). Среди выходящих гранулярных компонентов встречается удивительная картина выброса ядрышка в цитоплазму с большой энергией, когда от него остается след вылета. У части больных дистрофические процессы менее выражены, однако хорошо прослеживается резкий полиморфизм ядер (рис.2 А.Б). Наряду с немногочисленными крупными ядрами встречаются ядра более мелких размеров, в которых хроматин мелко распылен по кариоплазме, где находится небольшое ядрышко. Нас интересовал вопрос, происходит ли миграция ядрышка из ядра в цитоплазму гепатоцита у нормального здорового человека, возрасте старше 60 лет. Следует отметить, что поиск мигрирующих ГК в печени человека также трудоемкий процесс, однако его легко спутать с выбуханием ядерной оболочки. Все же ядрышко очень плотное и округлое тело и наличие только таких телец должен лежать в основе интерпретации миграции ГКЯ. Более того, все вышеперечисленные случаи имели место у интактных животных, но не в печени взрослого человека. В связи с этим, стояла задача выяснить возможность выхода ГКЯ у нормального здорового человека. Детальный анализ микроскопического строения ядерного аппарата гепатоцита у человека также подтвердило возможность миграции. Внутриклеточные механизмы миграции ядрышек гепатоцитов, аналогично животным. Хотелось упомянуть, что у кроликов объем ядрышек очень маленький, у крыс несколько больше, иногда значительных размеров. У человека объем ядрышка, в основном небольшой, но в крупных

ядрах достигает больших размеров, подобно тем, как отмечалось у крыс. Миграцию совершают чаще всего крупные ядрышки, как правило, они от центра кариоплазмы перемещаются к её периферии (рис. А). У кроликов после выхода в цитоплазму укрупняются и приобретают очень плотную консистенцию и главные округлые очертания. У человека, также как у крыс, очевидно, имеет свои особенности: во-первых объем их почти не меняются и округление их не столь выражено; во-вторых, у крыс, особенно после резекции печени мигрировавшее ядрышко в цитоплазме из плотного образования превращается в желтоватое тело, с размыватым краем, который постепенно исчезает. У человека исчезновение или изменение цвета и плотности ядрышки нами не замечено. Обычно, ядрышко при контакте с ядерной оболочкой взрывается вместе с ней, вероятно, обволакивается и выделяется в цитоплазму. Однако, в некоторых случаях, ядрышко из ядра выбрасывается с большой силой в цитоплазму, создавая своеобразную картину полета к «звездам» (рис.3Б). Причем такая удивительная картина полета ядрышки обнаружены в печени здоровых людей и крыс. Выделившиеся ядрышко имеет округлую форму и резко очерченный контур. В более крупных, иногда гигантских ядрах выявляется одно крупное ядрышко. Характерной особенностью печени больных является то, что ядерная оболочка иногда взрывалась в цитоплазму, образуя вздутия, выросты, от шнуровки и т.д.

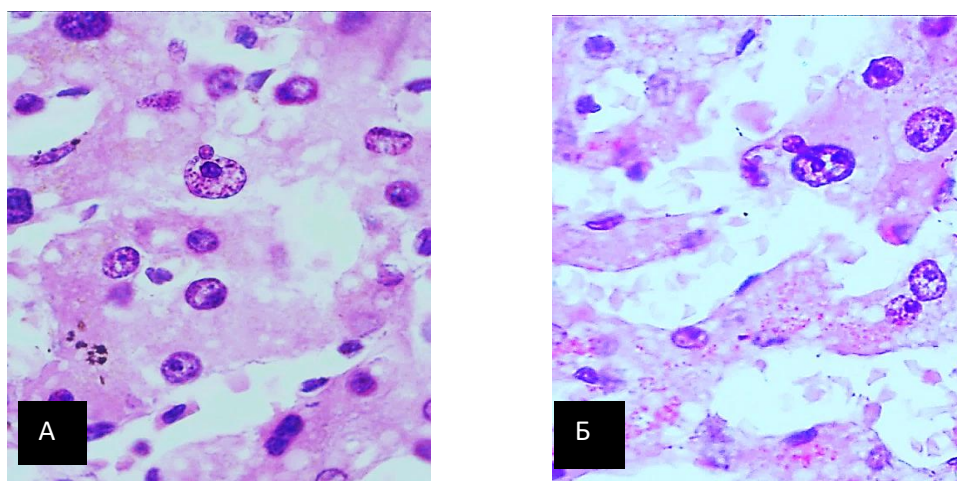


Рис. 3. А. Печень человека (секционный материал, муж. 65 лет, инфаркт миокарда). Крупное ядро с 2-мя ядрышками, один из них выделился в цитоплазму и частично проецируется над язром. Б.Печень больного с геморрагическим инсультом (муж. 70 лет). Крупное ядро с тремя ядрышками, один из них вылетел в цитоплазму («полет к звездам»).

В этих выростах кариоплазма выглядела светлой, т.е. не содержал материал ядрышка, хотя в этом ядре присутствует крупное ядрышко, следовательно, природа этих образований остается не ясной (рис.3). Очевидно, миграция ГКЯ происходит в тех случаях, когда в ядре имеется не менее двух ядрышек, или же 3-4 крупных ядрышек, один из которых может выделяться в цитоплазму. После выхода в цитоплазму ядрышко у человека незначительно увеличивается в объеме, остается некоторое время в таком виде, а в случаях «полета» в

цитоплазму, также увеличивается в объеме, однако приобретает округлые очертания, и очевидно участвует в каких-то процессах.

Как отмечалось выше, мы исследовали печень человека не пораженных каким-нибудь заболеванием, тем не менее, некоторые патологические признаки у них были обнаружены. Среди исследованных пациентов встречались такие, у которых печень большей частью была занята мелко- или средне капельной дистрофией. Несмотря на значительную вариабельность морфологических изменений во всех случаях можно было обнаружить миграцию ГКЯ из ядра в цитоплазму гепатоцита.

Таким образом, морфологические исследования печени здоровых людей пожилого возраста показало, что у них также происходит миграция ГКЯ из ядра в цитоплазму гепатоцита, внутриклеточные механизмы данного процесса протекает аналогично, как у животных и не обнаруживает принципиальных различий между различными видами.

Список литературы

1. Садриддинов А. Ф., Исаева Н. З., Муротов О. У. Новый механизм возникновения двуядерных клеток в печени //Морфология. – 2014. – Т. 145. – №. 3. – С. 168-168а.
2. Исаева Н. З. Экспериментал токсик гепатитда жигар ядро аппаратининг морфофункционал хусусиятлари //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т. 4. – №. 6. – С. 213-220.
3. Исаева Н. З., Мухамеджанов А. Х. Сравнительный анализ ядерного аппарата гепатоцитов млекопитающих при различных видах репаративной регенерации //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т. 4. – №. 9. – С. 84-91.
4. Садриддинов А. Ф., Исаева Н. З., Бахромова Н. А. Реальна ли миграция ядрышка из ядра в цитоплазму гепатоцита? //Морфология. – 2020. – Т. 157. – №. 2-3. – С. 182-182. 5. Садриддинов А. Ф. и др. Цитоархитектоника и микроциркуляторное русло классической печеночной доли в период реканализации желчного протока //морфология. – 2016. – т. 149. – №. 3. – с. 176-176а.
6. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008). Морфология. 2010;2(4):69-72
7. Зацепина О.В. Локализация ДНК в ядрышках клеток млекопитающих. «Цитология». 1992. т. 34. № 5. С.34-39.
8. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы / Бабаева А.Г. – М.: Издательство РАМН, 2009. – 336 с.
9. Романова ЛП, Малышев ИИ. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс. Вестн Чувашского Ун-та. 2011; 3:398-402.
10. Скуратов АГ, Лызиков АН, Зиновкин ДА, Чешик ИА, Петренев ДР. Морфометрические параметры регенерации печени при частичной гепатэктомии трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте. Весті Нац Акад Навук Беларусі. Сер Мед Навук. 2016; 4:57-65.
11. St. Mironescu and C. Dragomir, Nucleolar Behavior in Regenerating Liver of Normal and Whole-bodyirradiated Rats. Cancer Res. 1967;27:1819-1830.

12. Boisvert F.M., van Koningsbruggen S., Navascues J., Lamond A.I. The multifunctional nucleolus. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007, 8:574–585
13. Hernandez-Verdun D The nucleolus: a model for the organization of nuclear functions. *Histochem Cell Biol.* 2006, 126:135–148
14. Sadriddinov A. F., Isaeva N. Z. Stages Of Migration Of Nucleolus Of Hepatocytes In Some Mammalian Species //Solid State Technology. – 2020. – T. 63. – №. 6. – C. 15275-15283.
15. Zatsepina O.V. DNA localization in the nuclei of mammalian cells. “Cytology”. 1992. Т. 34. № 5. C.34-39.
16. Kudryavtsev B.N., Shtein G.I., Tereshin G.G. Analysis of kinetics of polyploidization of rat liver parenchyma cells. “Cytology”, 1986.Vol.28, No.8 p.57-60.
17. Uryvaeva I.V. Cell reproduction and polyploidy in the liver. Author's thesis, Doctor of Biological Sciences, Moscow, 1987.
18. Babaeva A.G. Regeneration: facts and prospects / Babaeva A.G. - M.: Publishing house of the Russian Academy of Medical Sciences, 2009. - 336 c.
19. Romanova LP, Malyshev AI. The role of dinuclear hepatocytes in liver regeneration after mechanical trauma in early ontogenesis in rats. *Vestn Chuvashskogo Un-ta.* 2011;3:398-402.
20. Skuratov AG, Lyzikov AN, Zinovkin DA, Cheshik IA, Petrenov DR. Morphometric parameters of liver regeneration at partial hepatectomy and transplantation of mesenchymal stem cells in experiment. *Veszi Nats Akad Nauk Belarus. Ser Med Navuk.* 2016;4:57-65.
21. St. Mironescu and C. Dragomir, Nucleolar Behavior in Regenerating Liver of Normal and Whole-bodyirradiated Rats. *Cancer Res.* 1967;27:1819-1830.
22. Boisvert F.M., van Koningsbruggen S., Navascues J., Lamond A.I. The multifunctional nucleolus. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007, 8:574-585.
23. Hernandez-Verdun D The nucleolus: a model for the organization of nuclear functions. *Histochem Cell Biol.* 2006, 126:135–148
24. Mikhailovskaya E.V. Migration of nucleoli and karyoplasm into the cytoplasm of reticular cells in lymph node cultures. //Bull Exp Biol Med-1978, ¹ 85 p. 641-645 Ukraine
26. Mayer, C., Bierhoff, H. & Grummt, I. The nucleolus as a stress sensor: JNK2 inactivates the transcription factor TIF-IA and down-regulates rRNA synthesis. *Genes Dev.* 2005, 19, 933– 941.
27. Olson, M. O. J. Sensing cellular stress: another new function for the nucleolus? *Sci. STKE.* 2004 224, pe10.