**Лекция 2**

**Тема: «Патология клеточного ядра»**

 Патология клеточного ядра морфологически проявляется в изменении структуры, размеров, формы и количества ядер и ядрышек, в появлении разнообразных ядерных включений и изменений ядерной оболочки. Особая форма ядерной патологии — патология митоза. С патологией хромосом ядра связано развитие хромосомных синдромов и хромосомных болезней. Структура и размеры ядер **Структура и размеры ядра в интерфазном состоянии зависят в первую очередь от плоидности**, **в частности содержания в ядре ДНК, от функционального состояния ядра.** Тетраплоидные ядра имеют диаметр больше, чем диплоидные, октоплоидные — больше, чем тетраплоидные. Большая часть клеток содержит диплоидные ядра. В размножающихся клетках в период синтеза ДНК (S-фазы) содержание ДНК в ядре удваивается, в постмитотический период, напротив, снижается. Если после синтеза ДНК в диплоидной клетке не происходит нормального митоза, то появляются тетраплоидные ядра. Возникает полиплоидия — кратное увеличение числа наборов хромосом в ядрах клеток, или состояние плоидности от тетраплоидии и выше. **Полиплоидные клетки выявляют различными способами: по размеру ядра, по увеличенному количеству ДНК в интерфазном ядре или по увеличению числа хромосом в митотической клетке.** Они встречаются в нормально функционирующих тканях человека. Увеличение числа полиплоидных ядер во многих органах отмечают в старости. Особенно ярко полиплоидия возникает при восстановлении клеток после повреждения ткани (печени), увеличении объема клеток (гипертрофии миокарда), при опухолевом росте. **Другой вид изменений структуры и размеров ядра клетки встречается при анеуплоидии — изменение в виде неполного набора хромосом**. **Анеуплоидия** связана с хромосомными мутациями. Ее проявления — **гипертетраплоидные, псевдоплоидные, приблизительно диплоидные или триплоидные ядра**, которые часто обнаруживают в злокачественных опухолях. Размеры ядер и ядерных структур независимо от плоидии определяются в значительной мере функциональным состоянием клетки. Процессы, постоянно совершаемые в интерфазном ядре, разнонаправлены: во-первых, это репликация генетического материала в S-периоде (полуконсервативный синтез ДНК), во-вторых, образование РНК в процессе транскрипции, транспортировка РНК из ядра в цитоплазму через ядерные поры для осуществления специфической функции клетки и репликации ДНК. Функциональное состояние ядра отражено в характере и распределении его хроматина. В наружных отделах диплоидных ядер нормальных тканей расположен конденсированный (компактный) хроматин — гетерохроматин, в остальных ее отделах — неконденсированный (рыхлый) хроматин — эухроматин. Гетеро- и эухроматин отражают различные состояния активности ядра: первый из них — малоактивный или неактивный, второй — достаточно активный. В связи с переходом ядра из состояния относительно функционального покоя в состояние высокой функциональной активности и обратно морфологическая картина распределения хроматина не статична. **Возможна гетеро- или эухроматинизация ядер, механизмы которой изучены недостаточно.** Неоднозначна и трактовка характера и распределения хроматина в ядре. Например, **маргинацию хроматина**, т.е. расположение его под ядерной оболочкой, трактуют и как признак активности ядра, и как проявление его повреждения. Однако конденсацию эухроматиновых структур (гиперхроматоз стенки ядра), отражающую инактивацию участков транскрипции, рассматривают как патологическое явление, как предвестник гибели клетки**. К патологическим изменениям ядра относят также его дисфункциональное (токсическое) набухание**, встречающееся при различных повреждениях клетки. При этом происходит изменение коллоидно-осмотического состояния ядра и цитоплазмы вследствие торможения транспорта веществ через оболочку клетки.

 **Форма ядер и их число**

**Изменения формы ядра — существенный диагностический признак: деформация ядер цитоплазматическими включениями при дистрофических процессах, полиморфизм ядер при воспалении (гранулематоз) и опухолевом росте (клеточный атипизм).** Форма ядра меняется и в связи с образованием множественных выпячиваний ядра в цитоплазму, которые обусловлены увеличением ядерной поверхности и свидетельствуют об активном синтезе нуклеиновых кислот и белка. Изменения числа ядер в клетке: многоядерность, появление «спутника» ядра и безъядерность. **Многоядерность возможна при слиянии клеток**. Таковы, например, гигантские многоядерные клетки инородных тел и Пирогова–Лангханса, вероятно, образуемое при слиянии эпителиоидных клеток. Однако **возможно образование многоядерных клеток и при нарушениях митоза — делении ядра без последующего деления цитоплазмы, что наблюдают после радиоактивного облучения или введения цитостатиков и при злокачественном опухолевом росте.** «Спутники» ядра, кариомеры (маленькие ядра), — мелкие, подобные ядру образования с соответствующей структурой и собственной оболочкой, которые расположены в цитоплазме около неизмененного ядра. Причина их образования — хромосомные мутации, например кариомеры в клетках злокачественной опухоли при большом числе фигур патологических митозов. Безъядерность при функциональной оценке клетки неоднозначна. Известны безъядерные клеточные структуры — это физиологическое их состояние (эритроциты, тромбоциты). При некоторых патологических реакциях наблюдают жизнеспособные, отделенные от клетки части цитоплазмы, содержащей ядро. Однако безъядерность может свидетельствовать и **о гибели ядра** — **кариопикнозе, кариорексисе и кариолизисе.**

**Структура и размеры ядрышек**

 Изменения ядрышек имеют существенное значение в морфофункциональной оценке состояния клетки, так как с ядрышками связаны процессы транскрипции и трансформации рибосомальной РНК (р-РНК). Размеры и структура ядрышек в большинстве случаев соответствуют объему клеточного белкового синтеза, выявляемого биохимическими методами. Размеры ядрышек зависят от функции и типа клеток. Увеличение размеров и количества ядрышек свидетельствует о повышении их функциональной активности. Вновь образованная в ядрышке р-РНК транспортируется в цитоплазму, вероятно, через поры внутренней ядерной мембраны. Интенсивный синтез белка в таких случаях подтверждается увеличением количества рибосом эндоплазматической сети. Гипергранулированные ядрышки с преобладанием гранул над фибриллярной субстанцией отражают разное функциональное состояние как ядрышек, так и клетки. Эти ядрышки с хорошо выраженной лакунарной системой и резкой базофилией цитоплазмы свидетельствуют как о повышенном синтезе р-РНК, так и ее трансмиссии. Гиперфункциональные ядрышки встречаются в молодых плазматических клетках, активных фибробластах, гепатоцитах, во многих опухолевых клетках. Гипергранулированные ядрышки со слабовыраженной базофилией цитоплазмы могут отражать нарушение трансмиссии (транспортировки гранул) при продолжающемся синтезе р-РНК. Их обнаруживают в опухолевых клетках, которые отличаются большим ядром и незначительной цитоплазматической базофилией. Разрыхление (диссоциация) ядрышек, отражающее их гипогрануляцию, — следствие усиленного транспорта р-РНК в цитоплазму или торможения ядрышковой транскрипции. Дезорганизация (сегрегация) ядрышек отражает, как правило, полное и быстрое прекращение ядрышковой транскрипции: ядро уменьшено, наблюдают выраженную конденсацию ядрышкового хроматина, происходит разделение гранул и протеиновых нитей. Эти изменения встречаются при энергетическом дефиците клетки.

**Ядерные включения**

**Ядерные включения делят на три группы: ядерные цитоплазматические, истинные ядерные и ядерные вирусобусловленные**. Ядерные цитоплазматические включения представляют собой отграниченные оболочкой части цитоплазмы в ядре. Они могут содержать все составные части клетки (органеллы, пигмент, гликоген, капли жира и т.д.). Их появление часто связано с нарушением митотического деления. Истинные ядерные включения расположены внутри ядра (кариоплазмы) и соответствуют веществам, встречающимся в цитоплазме, — белку, гликогену, липидам. Эти вещества проникают из цитоплазмы в ядро через неповрежденные или поврежденные поры ядерной оболочки либо через разрушенную ядерную оболочку. Возможно проникновение этих веществ в ядро при митозе, например включения гликогена в ядрах клеток печени при сахарном диабете (ядерный гликоген, дырчатые, пустые ядра). **Вирусобусловленные ядерные включения (тельца ядерных включений) неоднозначны: – ядерные включения в кариоплазме кристаллической решетки вируса; – включения белковых частиц, возникающих при внутриядерном размножении вируса; – ядерные включения как проявление реакции на поражение вирусом цитоплазмы (реактивные включения).**

 **Ядерная оболочка**

Ядерная оболочка выполняет ряд функций, нарушения которых могут служить основой для развития патологии клетки. О роли ядерной оболочки в поддержании формы и размера ядра свидетельствует образование внутриядерных трубчатых систем, отходящих от внутренней ядерной мембраны, включений в перинуклеарной зоне, которые наблюдают при гипертрофии миокарда, фиброзе легких, системном васкулите, саркоидозе, опухоли печени, дерматомиозите (рис. 1-7). 42 Общая патологическая анатомия Рис. 1-6. Ядерные включения: а — включения гликогена в ядре гепатоцита, ×22 500; б — включения вируса в ядре опухолевой клетки, ×20 000 О ядерной оболочке как месте прикрепления ДНК для облегчения репликации и транскрипции свидетельствует существование в ядерной оболочке структур, модулированных хроматином и ответственных за его ориентацию и структуру. Функциональная активность ДНК связана с ее распределением при делении клетки и со степенью конденсации в интерфазе. При этом повреждение оболочки может вызывать изменения этих участков распределения и быть причиной патологических изменений клетки. О функции ядерной оболочки как физического барьера и модулятора нуклео-цитоплазматического обмена свидетельствует установленная корреляция между изменениями структуры ядерной оболочки, модулем ее пор и выходом РНК в цитоплазму. Контроль ядерной оболочкой транспорта РНК в цитоплазму существенно влияет на гомеостаз клетки при патологических состояниях. Участие ядерной оболочки в синтезе мембран достоверно не доказано, хотя и считают, что эта роль возможна, так как мембраны ядерной оболочки непосредственно переходят в эндоплазматическую сеть цитоплазмы. О возможном влиянии ферментов ядерной оболочки на функцию ядра свидетельствует наличие в ядерной оболочке различных ферментов детоксикации и веществ, обеспечивающих гормональное управление (аденилатциклазы, рецепторов инсулина и др.).

**Патология митоза**

В жизненном цикле клетки митоз занимает особое место. С его помощью осуществляется репродукция клеток, а значит, и передача их наследственных свойств. Подготовка клеток к митозу состоит из ряда последовательных процессов: репродукции ДНК, удвоении массы клетки, синтеза белковых компонентов хромосом и митотического аппарата, удвоении клеточного центра, накоплении энергии для цитотомии**. В процессе митотического деления различают 4 основные фазы — профазу, метафазу, анафазу и телофазу. При патологии митоза может страдать любая фаза. На этом основании создана классификация патологии митоза (Алов И.А., 1972):**

 **• I тип — повреждение хромосом:**

 – задержка клеток в профазе;

– нарушение спирализации и деспирализации хромосом;

– фрагментация хромосом; – образование мостов между хромосомами в анафазе;

– раннее разъединение сестринских хроматид;

– повреждение кинетохора.

**• II тип — повреждение митотического аппарата:**

– задержка развития митоза в метафазе;

 – рассредоточение хромосом в метафазе;

 – трехгрупповая метафаза; – полая метафаза;

– многополюсные митозы; – асимметричные митозы;

– моноцентрические митозы;

– К-митозы.

**• III тип — нарушения цитотомии:**

 – преждевременная цитотомия;

 – задержка цитотомии;

 – отсутствие цитотомии.

 **Патологию митоза вызывают различные воздействия на клетку: ультрафиолетовое и ионизирующее излучения, высокая температура, химические вещества, в том числе канцерогены и митотические яды, и др.** Много патологических митозов наблюдают при развитии злокачественных опухолей.

**Хромосомные аберрации и хромосомные болезни**

 **Хромосомные аберрации — изменения структуры хромосом, вызванные их разрывами, с последующим перераспределением, утратой или удвоением генетического материала.** Они отражают различные виды аномалий хромосом. Из наиболее часто встречаемых хромосомных аберраций, проявляющихся глубокой патологией, выделяют аномалии числа и структуры хромосом**. Нарушения числа хромосом — отсутствие одной из пары гомологичных хромосом (моносомия) или появление добавочной, третьей, хромосомы (трисомия)**. Общее число хромосом в кариотипе в этих случаях отличается от модального числа и равно 45 или 47. Полиплоидия и анеуплоидия имеют меньшее значение для развития хромосомных синдромов. Нарушения структуры хромосом при общем нормальном их числе в кариотипе: **транслокация** — обмен сегментами между двумя негомологичными хромосомами; **делеция** — выпадение части хромосомы; фрагментация; кольцевые хромосомы. Хромосомные аберрации нарушают баланс наследственных факторов и вызывают многообразные отклонения в строении и жизнедеятельности организма, проявляющиеся в хромосомных болезнях.

 **Хромосомные болезни — болезни, связанные с аномалиями соматических хромосом (аутосом), и болезни с аномалиями половых хромосом (телец Барра).** При этом учитывают характер хромосомной аномалии — нарушение числа отдельных хромосом, числа хромосомного набора или структуры хромосом. Эти критерии позволяют выделять полные и мозаичные клинические формы хромосомных болезней.

 Хромосомные болезни, обусловленные нарушениями числа отдельных хромосом (трисомиями и моносомиями), — как аутосом, так и половых хромосом. Моносомии аутосом (любые хромосомы, кроме Х- и Y-хромосом) несовместимы с жизнью.

 Трисомии аутосом достаточно распространены в патологии человека. Наиболее часто они проявляются синдромами Патау (13-я пара хромосом) и Эдвардса (18-я пара), а также болезнью Дауна (21-я пара). Хромосомные синдромы при трисомиях других пар аутосом встречаются значительно реже. Моносомия половой Х-хромосомы (генотип ХО) лежит в основе синдрома Шерешевского–Тернера, трисомия половых хромосом (генотип XXY) — в основе синдрома Клейнфелтера.

 Нарушения числа хромосом в виде тетра- или триплоидии обусловливают как полные, так и мозаичные формы хромосомных болезней. Нарушения структуры хромосом дают самую большую группу хромосомных синдромов (более 700 типов), которые могут быть связаны не только с хромосомными аномалиями, но и с другими этиологическими факторами. Для всех форм хромосомных болезней характерна множественность проявлений в виде врожденных пороков развития, причем их формирование начинается на стадии гистогенеза и продолжается в органогенезе, что объясняет сходство клинических проявлений при различных формах хромосомных болезней.

**Контрольные вопросы:**

1. Опишите морфологические признаки патологии клеточного ядра.
2. Объясните, являются ли изменения числа и формы ядра в клетке диагностическим признаком. Приведите примеры, при каких патологиях наблюдается многоядерность и полиморфизм ядер в клетках.
3. Дайте определение «кариопикноз», «кариорексис» и «кариолизис» - процессов, свидетельствующих о гибели ядра.
4. Опишите патологию митоза на уровне повреждения хромосом, митотического аппарата, цитотомии.
5. Дайте определение «хромосомные абберации», «хромосомные болезни». Объясните, каким образом хромосомные абберации связаны с хромосомными болезнями.

**Рекомендуемая литература:**

1. Сахаров А.В., Макеев А.А. Патология клетки. Учебное пособие.-Новосибирск: Изд. ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013.-104 с.
2. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. Учебник 6-е издание, под ред. Паукова В.С..- Москва, Изд. «ГЭОТАР –Медиа» , 2019. 860 с.
3. [В. А. Черешнев Б. Г. Юшков. Патофизиология. –М.:Академия, 2001](https://scicenter.online/fiziologiya-patologicheskaya-scicenter/patofiziologiya.html).- 314 с.
4. Общая патология: учебное пособие для мед. вузов//под ред. Н.П.Чесноковой.- М.:Академия, 2006.-336 с.
5. Пальцев М.А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии.- М.: Медицина, 2002.- 896с.