УДК: 616-006.04-008:612.176:611.018.13

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ЯДЕРНИХ КОМПАРТМЕНТІВ У ЗЛОЯКІСНО ТРАНСФОРМОВАНИХ КЛІТИНАХ ЗА УМОВ СТРЕСУ

Л.А. НАЛЄСКІНА, Н.Ю. ЛУК'ЯНОВА, Л.М. КУНСЬКА, В.Ф. ЧЕХУН

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна

E-mail: Naleskina@ukr.net, nataluk10@gmail.com, luba110@ukr.net, chekhun@onconet.kiev.ua

Автор для кореспонденції – Налєскіна Л.А., e-mail: Naleskina@ukr.net

При вирішенні питань, пов'язаних з новими напрямками досліджень, зокрема стосовно впливу факторів стресу на злоякісно трансформовані клітини, значна кількість фахівців зосереджують свою увагу на особливостях структурно-функціональних змін у загальновідомих компартментах клітин – ядрі та ядерці. Завдяки цьому, за останні роки з'явилось нове бачення ролі зазначених структур у різноманітних внутрішньоклітинних процесах. Поряд з визнанням того, що ядро має вирішальне значення для функціонування клітин і зберігання генетичного матеріалу, у багатьох дослідженнях порушується питання про механічні властивості цього компартменту. Існує припущення, що відсоток мігруючих злоякісно трансформованих клітин і глибина їх інвазії у різні за щільністю позаклітинні матриці здебільшого регулюється ядерною механікою. У той же час, на підставі недавніх повідомлень, заснованих на новітніх молекулярних та функціональних дослідженнях, на передній план щодо пухлинної прогресії фахівці ставлять ядерну оболонку (ЯО), підкреслюючи її роль в опосередкуванні більшості клітинних реакцій, в тому числі пов'язаних зі стресом. Важлива роль у функціонуванні клітин надається також ядерній пластині та її білковим складовим – ламіну А/С та емерину. Встановлено, що низький рівень ламінів призводить до значної інвагінації ЯО та утворення ядерного блебінгу з втратою форми ядра, а низький рівень ламіну А сприяє зменшенню жорсткості ядра, посилюючи міграцію клітин. Суттєво змінились і значно розширились погляди на функціональну роль у клітинах безмембранного компартменту ядра – ядерця. Доведено, що ядерце є безпосереднім датчиком стресу та сигнальним центром, коли клітини потрапляють у різні стресові умови. За допомогою модернізації технічних можливостей медико-біологічних досліджень поповнився арсенал фундаментальних здобутків щодо молекулярних мішеней у компартментах пухлинних клітин, що наближає час здійснення персоніфікованих підходів до лікування хворих на злоякісні новоутворення.

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2026

Ключові слова: *Клітинні компартменти, ядро, ядерна оболонка, ядерце, злоякісно трансформовані клітини, фактори стресу.*

Вступ

Кожна окремо взята клітина в організмі людини, як і популяція клітин в цілому, якою б вона не була за гістогенезом, в нормі підпорядковується загальним біологічним законам, запрограмованим від народження, а саме: збереженню гармонії між структурою та функцією мембранних та безмембранних компартментів, які становлять її основу. Це певні геометричні параметри цитоплазми клітин, ядра та ядерця. У той же час відомо, що різні за походженням чинники здатні негативно впливати на молекулярні складові клітин, викликаючи зміни їх структурно-функціонального стану, зокрема індукуючи злоякісну трансформацію і розвиток пухлини з подальшою генералізацією процесу у вигляді метастазів.

Поряд з хімічними, фізичними та біологічними факторами, що можуть сприяти розвитку неоплазій, останнім часом серйозна увага приділяється дії стресу, який може походити саме від зазначених чинників. В літературі з'являються повідомлення, що стрес, як складова різних впливів, суттєво позначається на морфометричних та біологічних властивостях клітин. Мабуть дається взнаки те, що до реактивних зовнішніх чинників додається дія індукованого ними клітинного стресу, який за даними багатьох дослідників притаманний деяким органелам та компартментам клітин. Серед останніх на сьогодні найбільша увага приділяється структурно-функціональним особливостям та змінам, що відбуваються у ядрі та ядерці.

Далі наведені дані літератури та власні міркування і коментарі з приводу підстав, що да-

ють право визнавати результати досліджень особливостей та закономірностей щодо загальновідомих компартментів клітин як принципово нові, отримані з використанням сучасних методичних технологій.

1. Сучасні методи морфометричного визначення змін у клітинних компартментах, включно, під впливом стресу

За останні роки на підставі широкого фронту проведених досліджень стало зрозумілим, що суттєві морфоструктурні порушення, а отже і зміни морфометричних параметрів компартментів клітин, спричиняє клітинний стрес. При цьому зміни в цитоскелеті, ядрі, ядерці та клітинній мембрані вказують на клітинні реакції, що виникають у відповідь на механічні, термічні або хімічні впливи. Найбільша кількість досліджень стосується ядерцевого стресу, який виникає внаслідок дії зазначених чинників. Так, стрес може спричиняти зміни ядерець у стані конденсації, впливати на кількість і їх розмір, а також на морфометрію ядра та спровокувати в ньому утворення паличкоподібних тілець на основі актину. Також встановлено, що внаслідок дії стресу змінюється площа самої клітини, її периметр та об'єм. Крім того, стрес здатний викликати видовження, зміну співвідношення сторін та загальної форму клітин. Акцентують увагу на тому, що під впливом механічного стресу може змінюватись кут, розташування актинових стресових волокон, віментинових філаментів, що вцілому призводить до змін форми та функції клітини. Зокрема, напруга зсуву здатна індукувати полімеризацію актину та змінювати динаміку фокальних адгезій, які є невід'ємною частиною механічної стійкості та сигналізації клітин (Conboy et al., 2025). Напевно, з'ясування та усвідомлення механізмів, що лежать в основі аномальної морфології та розміру ядра, сприятимуть розробці нових терапевтичних засобів, спрямованих на ядерні аберації внаслідок злоякісного росту.

На підставі зазначеного на сьогодні морфометричний аналіз злоякісно трансформованих клітин, включно зміни внаслідок стресу, повинен ґрунтуватись на застосуванні обчислювальних інструментів, адекватних до певних зображень, для вимірювання їх структурних особливостей та просторових взаємозв'язків. Згідно даних літератури, у сучасних дослідженнях використовується велика кількість існуючих та нових іноваційних методичних підходів. Одним з них є: флуоресцентна гібридизація in situ (FISH) та імуно-FISH на метафазних хромосомах каріотипово нормальних та злоякісно трансформованих клітин, зокрема для каталогізації ядерцевих організуючих областей (NORs) з точки зору відносного вмісту рДНК та статусу активності (van Sluis et al., 2020).

Великого значення набула скануюча електронна мікроскопія (СЕМ), яка використовується для вимірювання таких параметрів, як площа клітини, периметр, співвідношення сторін, для кількісної оцінки клітинних змін під впливом стресу. Наразі, цей метод став надійним та корисним інструментом для аналізу морфології біологічних зразків. Оцінюючи його ефективність, більшість дослідників зазначає, що винахід СЕМ дав новий хід методам візуалізації та дозволив спостерігати деталі клітин з високою роздільною здатністю. Універсальність СЕМ полягає в тому, що він уможливлює поєднання найбільш інформативних морфометричних параметрів з молекулярними процесами і це робить його зручним методом скринінгу для виявлення клітинної патології (Czerwińska-Gływka et al., 2021).

Не менш важливим методом цього напрямку є механічне зондування, зокрема атомносилова мікроскопія, щодо визначення жорсткості клітин шляхом застосування напруги та вимірювання результуючої деформації, що забезпечує розуміння внутрішніх та зовнішніх архітектурних властивостей. Заслуговує на гідну оцінку метод високошвидкісної мікроскопії із впровадженням машинного навчання, який дозволяє ідентифікувати різні типи клітин та їх стан. Альтернативним зазначеному методу є застосування проточної цитометрії. Деякі дослідники використовують кількісну мікроскопію на основі розробленої системи концентрації точок для розшифровки інформації даних, закодованих в 3D-зображеннях високої роздільної здатності, і презентації їх у вигляді простих числових значень (Hartmann et al. 2020).

Для виявлення клітинних компартментів, зокрема ядерець, у прикріплених та суспензійних клітинах людини, використовують цифрову голографічну мікроскопію (ЦГМ), метод

кількісної фазово-контрастної мікроскопії без міток. Такі підходи вважаються потужним інструментом для кількісної характеристики різних клітинних компартментів. Загалом, ЦГМ є інформативним методом, завдяки якому можна виявляти безмембранні біомолекулярні конденсати та мембранозв'язані органели без фарбування. Інформативність та вірогідність результатів досліджень із застосуванням ЦГМ доведені на чотирьох адгезивних клітинних лініях, а саме: раку шийки матки SiHa, раку кісток U2OS, молочної залози MCF7 та раку легень A549 (Zorbas et al., 2024).

В експериментальних дослідженнях успішно використовують мультимодальну прижиттєву мікроскопію флуоресцентно мічених поліакриламідних кульок, що вводяться тваринам у пухлини, зокрема молочної залози, а також математичне моделювання для порівняння твердих напружень на рівні окремих клітин та тканин у первинних та метастатичних пухлинах, у тому числі в експериментах *in vitro* (Zhang et al., 2023). Крім того, в експериментальних дослідженнях застосовують об'ємну електронну мікроскопію (vEM) для порівняльного аналізу ультраструктурних відмінностей між злоякісно трансформованими клітинами, культивованими як моношари, та пухлинними сфероїдами. Показано, що завдяки цьому методу визначено підвищену поширеність інвагінацій ядерної оболонки у пухлинних клітинах сфероїдів порівняно з моношарами (Jadav et al., 2023).

Цікавою і перспективною є нещодавно розроблена багатокомпонентна тривимірна модель пухлинної тканини, що складається із злоякісно трансформованої тканини, оточеної фібробластами, та позаклітинного матрикса (ECM), задіяна в експериментах на трьох різних органах, включаючи молочну залозу, нирку та підшлункову залозу, для визначення стресу напруження в цих біологічних об'єктах. Дослідники показали суттєву різницю у зазначених органах, що є першим кроком у розумінні того, як стреси, які сприймають злоякісно трансформовані клітини, фібробласти та ECM, пов'язані із станом пухлинних клітин у різних органах. Це, по-перше, дає перспективи щодо розробки терапевтичної стратегії, по-друге, дозволяє безпомилково передбачити, які пухлини стануть високо злоякісними, і по-третє, встановити точні критерії, що контролюють прогресування злоякісності новоутворень, а також надають розуміння, які фактори можуть впливати на лікування хворих на рак або навіть біомаркери, які слід шукати (Connaughton and Dabagh, 2024).

Ряд фахівців вважає, що на сьогодні найбільш репрезентативними моделями *in vitro* повинні стати тривимірні багатоклітинні пухлинні сфероїди, оскільки завдяки такому підходу з'явилась можливість враховувати основні особливості архітектури пухлини, стромальні взаємодії та механізми резистентності мікрооточення. Крім того, досягнення в аналізі сфероїдів тепер дозволяють детально оцінювати проникнення ліків, клітинну міграцію, цитотоксичну відповідь та молекулярні градієнти, застосовуючи такі методи, як оптична та конфокальна візуалізація, проточна цитометрія з великими частинками, біохімічні аналізи життєздатності та мікрофлюїдна інтеграція. У цілому моделі сфероїдів сприяють вимогам часу – зменшенню залежності від проведення експериментальних досліджень на моделях тварин, тим самим усуваючи біоетичні проблеми (Shah and D'Souza, 2025).

Отже, слід визнати, що на сьогодні методи морфометричного аналізу цілковито відрізняються від тих, які використовувались у IXX та XX столітті, за рахунок застосування новітніх технологій та математичного обчислення із застосуванням машинного навчання, 3D-моделювання, а також штучного інтелекту, оскільки сучасні медико-біологічні дослідження потребують більш високої об'єктивізації результатів як експериментальних, так і клінічних розробок.

2. Ядерні компартменти: структурно-функціональні особливості, морфометричні зміни та можливі стратегії використання в клінічній практиці

На сьогодні немає сумніву, що ядерна морфологія відіграє вирішальну роль у регулюванні експресії генів та функцій клітин (Wang et al., 2025). Вже стало догмою, що у геномно-центричній моделі раку причинно-наслідковий зв'язок, головним чином, пов'язаний з ядром. Встановлено, що зміни розміру ядра при розвитку раку потенційно можуть виникати внас-

лідок анеуплоїдії, розладів щодо осмотичного зв'язку з цитоплазмою та порушень нуклеоцитоплазматичного транспорту. Також показано, що форма ядра, як прояв клітинного стресу, може змінюватись внаслідок механічних напружень, які генеруються клітинами, та/або модифікації структурних компонентів ядра, які врівноважують ці напруження, зокрема ядерна оболонка та хроматин (Singh and Lele, 2022).

Хоча велика маса хроматину, яка міститься в ядерному просторі, може створити картину особливо щільної органели, оточеної менш щільною цитоплазмою, нещодавно з'ясувалось, що це дещо хибне уявлення. За допомогою комбінованої оптичної дифракційної томографії та епіфлуоресцентної мікроскопії в експерименті *in vitro* було показано, що нуклеоплазма підтримує нижчу масову щільність, ніж цитоплазма, а ядерце виявилось щільнішим порівняно з цитоплазмою. Поряд з цим, доведено, що деполімеризація актину та мікротрубочок і зміна конденсації хроматину ядер впливають на об'єм, форму та суху масу цих компартментів, проте відносний розподіл масової щільності загалом залишається незмінним. Отже, відносна масова щільність у мембранозв'язаних та безмембранних компартментах надійно зберігається, і, на думку дослідників, це повинно враховуватись при визначенні фізико-хімічних властивостей клітин та їх компартментів (Kim and Guck, 2020).

Помічено, що збільшені або неправильної форми ядра часто спостерігаються в клітинах тканин, що старіють. Проте, незрозуміло, чи є така морфологія причиною або наслідком старіння, і особливо – наскільки вона інформативна для розрізнення проліферуючих та старіючих клітин. Однак, нещодавні дослідження показали, що ядерна морфологія може виступати як прогностичний біомаркер старіння, і свідчить про активну роль ядра в управлінні фенотипами цього процесу. У той же час, показано, що використовуючи алгоритми глибокого навчання для аналізу ядерної морфології, можна досягти точної класифікації як проліферуючих, так і різних типів старіючих клітин в системах *in vitro* та *in vivo* (Belhadj, 2023).

Незважаючи на те, що основний акцент досліджень щодо змін у клітинах внаслідок стресу зосереджено на подіях у ядрі та ядерцях, таке явище, як цитоплазматична вакуолізація або гідропічна дистрофія, на сьогодні розглядається як поява вакуолоподібних структур, які походять з різних клітинних органел. У злоякісних пухлинах вакуолізація є ознакою некробіотичного процесу з наступною загибеллю клітини. Така реакція клітин часто спостерігається у відповідь на різні протипухлинні методи лікування, зокрема хіміотерапевтичні засоби та фотодинамічна терапія (ФДТ), і зазвичай розцінюється як складова патоморфозу у пухлинній тканині. Точні механізми, що лежать в основі цитоплазматичної вакуолізації, залишаються неоднозначними. Однак, вважають, що клітинна смерть, пов'язана з цитоплазматичною вакуолізацією (CVACD), – є складним процесом, який характеризується клітинним стресом, і охоплює стрес ендоплазматичного ретикулуму, підвищену проникність мембран, іонний дисбаланс та мітохондріальну дисфункцію. З активацією CVACD тісно пов'язаний сигнальний шлях MAPK. Поряд з цим, зазначається важливість потенціалу CVACD як інноваційної терапевтичної стратегії лікування раку (Wen and Ma, 2025).

Еукаріотичні клітини демонструють вражаючу здатність перебудовувати свою форму та цитоскелет, а також мігрувати через пори та звуження, менші за діаметр їхнього ядра (Stöberl et al., 2024). Як місце зберігання генетичної інформації клітини ядро відіграє вирішальну роль у визначенні долі та функції клітини у відповідь на різні сигнали та подразники. Окрім біохімічних впливів ядро постійно піддається дії внутрішніх та зовнішніх механічних сил, які викликають динамічні зміни в структурі та морфології ядра. Нещодавно отримані дані свідчать про те, що фізична деформація ядра модулює багато клітинних та ядерних функцій, які довгий час оцінювались як нижчі за цитоплазматичні сигнальні шляхи та вважались геномними послідовностями ДНК (Kalukula et al., 2022).

Останнім часом, ядро клітини розглядається як композитний матеріал з оболонкоподібним ядерним покриттям, що оточує хроматин, який утворений майже 2 метрами ДНК та пов'язаних з нею білків. З'ясовано, що на хроматині та навколо нього розташовуються краплеподібні структури, відомі як біомолекуляр-

ні конденсати, які з'являються внаслідок фазового розділення та відіграють життєво важливу роль в експресії генів. В експериментах на живих клітинах досліджено взаємодію між організацією хроматину, формуванням, динамікою та розміром штучно сконструйованих модельних конденсатів та ендогенних ядерних тілець. Доведено, що зменшення гетерогенності хроматину за допомогою епігенетичних модифікуючих препаратів, корелює зі зниженням рухливості як ендогенних, так і штучно створених конденсатів, а також пов'язане з порушенням утворення конденсату та зміщенням бінодальної фазової межі штучно створених конденсатів. Отже, показано, що клітинне ядро поводиться як гетерогенний композитний матеріал з механічно пермісивним мікрооточенням хроматину (Xia et al., 2025).

Цікавими виявились результати власних експериментальних досліджень в системі *in vivo*, спрямованих на визначення оптичних змін структури хроматину ядер лімфоцитів периферичної крові тварин з різними за чутливістю до цисплатину варіантами карциноми Герена. У роботі враховувався розподіл хроматину за щільністю, а також визначались наступні показники: інтегральної площі ядра, рельєфності, кластерності, взаєморозміщення частинок хроматину, текстурний коефіцієнт. Зрештою, встановлено, що у ядрах лімфоцитів тварин без пухлини та з пухлиною, чутливою до цисплатину, з перших хвилин введення хіміопрепарату відбуваються зміни структури хроматину у напрямку зростання долі оптично більш щільного хроматину. На перевагу цьому, хроматин ядер лімфоцитів крові тварин з резистентними до цисплатину пухлинами не зазнавав будь-яких перебудов. З приводу цього, варто вважати, що позначається гуморальний вплив пухлини на зміну чутливості соматичних немалігнізованих клітин організму на кшталт свого фенотипу (Chekhun et al., 2000). З сучасних позицій в цілому отримані дані можна тлумачити у рамках дії декількох факторів стресу: з одного боку, хіміопрепарату цисплатин, з іншого, – безпосередньо самої пухлини.

Як було вже вище зазначено, окрім визнання того, що ядро клітини є найбільшою еукаріотичною органелою, яка має вирішальне значення для функціонування клітин та зберігання генетичного матеріалу, порушується питання про механічні властивості цього компартменту, оскільки вони часто змінюються при захворюваннях та стресі і впливають на внутрішньоядерні ключові процеси, зокрема ядерної механіки. Хоча встановлено, що вивчення ядерної механіки з визначенням жорсткості ядра в живих клітинах викликає складнощі через перешкоди від цитоскелету та плазматичної мембрани і зазвичай досліджується за допомогою не завжди доступного методу атомно-силової мікроскопії (AFM), показано, що застосування кореляційної мікроспектроскопії Бріллюена-Рамана (BRMS) дозволяє безконтактно вимірювати ядерну механіку з високою роздільною здатністю, фіксуючи субмікронні деталі, і є таким же доказовим методом, як AFM (Kerdegari et al., 2025).

Оскільки вважається, що механіка цитоскелета та ядра є основними факторами, які впливають на механіку клітини, висловлюється припущення, що відсоток мігруючих клітин та глибина їх інвазії в пухкі та щільні тривимірні позаклітинні матриці регулюються як ядерною, так і цитоскелетною механікою. Це підтверджено в експериментах на клітинних лініях РМЗ з різним злоякісним потенціалом (MDA-MB-231 та MCF-7) з використанням реагенту для конденсації хроматину – трихостатину А та інгібіторів полімеризації, а саме, актину – латрункуліну А, та міозину – блеббістатину (Fischer et al., 2020).

Водночас, на прикладі клітин РМЗ показано, що популяції з високим злоякісним потенціалом характеризуються нижчою адгезією та вищою деформованістю клітин. Також встановлено, що на клітини РМЗ у якості факторів стресу можуть впливати механічні сили, включаючи розтягування, стискання цитоскелета, базальної мембрани та позаклітинного матриксу, такого як інтегрин і колаген, Ці сили змінюють властивості злоякісно трансформованих клітин з різним проліферативним профілем та рухливістю, спонукаючи до інвазивності, а також впливають на їх мікрооточення (Jahangiri, 2025).

Згідно спостережень клініцистів, нижчі показники виживаності хворих для багатьох типів раку корелюють зі змінами розміру ядра клітин тканиноспецифічним чином. Зокрема, на під-

ставі геометричних та текстурних параметрів ядра з цитологічних аспіратів хворих на РМЗ фахівці дійшли висновку, що ядерну морфометрію можна застосовувати для покращення цитологічної класифікації РМЗ та для розподілу пацієнтів на групи низького та високого ризику (Kashyap et al., 2018).

В іншому дослідженні, також проведеному на матеріалі аспіратів хворих на РМЗ із застосуванням морфометрії, порівняння цитологічних класифікацій з більшістю морфометричних характеристик (площа ядра, периметр, форма, довга вісь, коротка вісь, інтенсивність, загальна довжина ланцюжка) при статистичному аналізі виявилось суттєво значущим. Кореляція з розміром пухлини дала достовірні результати для площі ядра, периметра, довгої та короткої вісі, а також інтенсивності забарвлення з $p < 0,05$. Дослідження стану лімфатичних вузлів у зіставленні з показниками морфометрії виявило суттєвий статистичний зв'язок з усіма параметрами. Кількість мітозів була значно пов'язана з геометричними характеристиками та одним текстурним параметром (загальна довжина ланцюжка). При визначенні кореляції гістопатологічних ступенів злоякісності (1-3) з морфометричними показниками клітин у хворих на протокову карциному in situ було встановлено, що всі параметри, крім довгострокового виживання, були високозначущими ($p < 0,001$). На підставі зазначеного автори дослідження вважають, що морфометрія як метод має великі перспективи в прогнозуванні РМЗ (Kalhan et al., 2021).

Для ідентифікації комерційно доступних засобів, за допомогою яких можливо змінювати напрямок характеристик розміру ядра, проведено скринінг сполук, схвалених Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA)/Європейським агентством з лікарських засобів (EMA), на декількох клітинних лініях, зокрема, аденокарциноми передміхурової залози, аденокарциноми товстої кишки та дрібноклітинного плоскоклітинного раку легенів. Виявлені різні, значною мірою неперекриваючі набори сполук, які виправляють зміни розміру ядра для кожної лінії пухлинних клітин. Серед цих сполук: інгібітори захоплення серотоніну, інгібітори циклооксигенази, агоністи β-адренергічних рецепторів та інгібітори Na+/K+ АТФази. Показано, що деякі з них пригнічували міграцію та/або інвазію клітин, що є сприятливим фактором щодо зниження поширеності метастазів. Проведене дослідження свідчить про те, що розмір ядра може бути цінною мішенню для зменшення проліферативних властивостей та кількості міграційно-інвазивних клітин при лікуванні хворих на рак, завдяки відновленню їх морфометричних параметрів (Tollis et al., 2022).

Треба визнати справедливим зауваження деяких фахівців, що незважаючи на очевидну взаємодію між структурою та функцією ядра, доведену численними дослідженнями за останні роки, об'єм знань про основні молекулярні механізми регуляції ядерної морфології та функціонування клітин як у стані здоров'я, так і хвороби, включаючи онкопатологію, досить обмежений (Manda et al., 2023). Тому, вважаємо за необхідне розширення кола експериментальних розробок, результати яких могли б стати основою для досліджень ex vivo з подальшим впровадженням в онкологічну клініку.

Ядерна оболонка як рівноцінний компартмент ядра (або як самостійний клітинний компартмент)

Вже здавна існує думка про те, що наслідки, які пов'язані із зміною ДНК або організації хроматину ядра, є вирішальними при виникненні злоякісної трансформації та утворення неоплазій. Проте нещодавні відкриття, засновані на новітніх молекулярних та функціональних дослідженнях, на передній план прогресування пухлини поставили ядерну оболонку (ЯО), підкреслюючи її активну роль у опосередкуванні більшості клітинних реакцій, в тому числі пов'язаних зі стресом (Paganelli et al. 2025). Відомо, що компоненти ЯО – це структурні елементи, що складаються із 2-х шарів ліпідних мембран, розділених просвітним простором, різних вбудованих та пов'язаних з мембраною білків, а також щільної полімерної мережі під внутрішньою мембраною, відомою як ядерна пластинка. Остання утворена проміжними філаментними білками, які називаються ламінами, і є несучою оболонкою, що структурно підтримує ядро (Denais et al., 2016). Ядерна пластинка за білковим складом характеризується наявністю ламіну A/C,

а також емерину (Bione et al., 1994; Bonne et al., 1999).

Дослідження функціональних напрямків білків ЯО дозволило виявити один із важливих аспектів, що має вирішальне значення для їх ролі в прогресуванні раку, а саме регуляцію ядерних механічних властивостей, оскільки впродовж останніх десятиліть механічні характеристики злоякісно трансформованих клітин стали відмінною рисою, що впливає на ріст, інвазію, метастазування та відповідь на протипухлинну терапію (Gargalionis et al., 2022). Найскладнішими макромолекулярними структурами ЯО є комплекси ядерних пор, які відповідають за регулювання транспорту макромолекул з ядра та до нього. Оскільки ядерна пластинка пов'язує хроматин із позаклітинним середовищем, зміни в експресії генів, зокрема гену ламіна LMNA, викликані зовнішніми силами, можуть відбуватися через зміни топології хроматину, доступності та посттрансляційної модифікації (Tajik et al., 2016; Sun et al., 2020).

Як незмінені, так і мутантні клітини, демонструють широкий спектр варіацій форми ядра, оскільки клітина адаптується до зовнішніх (міграція через щільний позаклітинний матрикс (ECM) та внутрішніх (сили розтягування з боку актинового цитоскелета) обмежень (Srivastava et al., 2021). Встановлено, що злоякісно трансформовані клітини зазнають значних змін у механічних сигналах у межах пухлинного мікрооточення, таких як жорсткість ECM, обмеження, розтягування та напруга зсуву (Onwudiwe et al., 2022; Akinpelu et al., 2024).

Останнім часом встановлено, що низький рівень ламінів призводить до сильної інвагінації ЯО та утворення ядерного блебінгу з втратою форми ядра, а низький рівень ламіну А сприяє зменшенню жорсткості ЯО, тим самим посилюючи міграцію клітин. ЯО відіграє фундаментальну роль у захисті геному, а втрата його цілісності може призвести до неконтрольованого обміну вмістом між ядром і цитоплазмою, що позначається на геномній нестабільності злоякісно трансформованих клітин. Також показано, що білки ЯО беруть участь у механізмах репарації ДНК (Paganelli et al., 2025). Конкретні дані свідчать про те, що нижчі рівні ламіну А у клітинах РМЗ корелюють зі збільшенням гнучкості ЯО, більшою інвазивністю та гіршим прогнозом захворювання. Вважають, що в основі зниження регуляції ламіну А, лежить онкогенний шлях PI3K/Akt, який сприяє деградації ламіну А та гіперактивується у 60 % пухлин молочної залози (Ortega et al., 2020).

Поки що не існує протипухлинних препаратів, цілеспрямованих на компоненти ЯО, однак деякі сполуки можуть моделювати рівні ламіну А. Регуляція ламіну А в клітинах відбувається як транскрипційно, так і посттрансляційно, або шляхом модуляції швидкості обробки преламіну А, а також шляхом зміни фосфорилювання ламіну А. Існують повідомлення, що статини (препарати, які впливають на фарнезилювання преламіну А – процес, який забезпечує закріплення білків у клітинній мембрані для взаємодії їх та функціонування) або інгібітори Akt, які зменшують фосфорилювання Ser22 ламіну А, довели свою ефективність у зменшенні проліферації, міграції та загального прогресування злоякісного потенціалу трансформованих клітин (Schirmer et al., 2022; Tollis et al., 2022; Li et al., 2024). Доведено, що деякі статини можуть мати не лише терапевтичні переваги, але й служити профілактичним заходом проти розвитку пухлин молочної залози (Chang et al., 2023).

Показано, що певну роль у визначенні розміру, форми та полярності ядра відіграє також емерин, зв'язуючись з ламінами на ЯО (Nastały et al., 2020; Liddane and Holaska, 2021). Крім того, існують нещодавні повідомлення про значний зв'язок між експресією емерину в тканині інвазивного РМЗ та часом виживаності хворих. Поряд з цим, було встановлено, що зниження емерину на 40–50 % в клітинах інвазивного РМЗ, порівняно з клітинами контролю, призвело до структурних аномалій у ядрі, які у раніше проведених дослідженнях пов'язували зі збільшенням міграції клітин, інтравазацією та екстравазацією. У той же час, надмірна експресія емерину ефективно протидіяла ядерним порушенням та пригнічувала метастатичні тенденції як *in vitro*, так і *in vivo* (Liddane et al., 2021).

Таким чином, ЯО відіграє важливу роль у захисті геному, репарації ДНК, служить бар'єром щодо неконтрольованого обміну між ядром та цитоплазмою, а також, враховуючи рівні

експресії білків ламіну A/C та емерину, впливати на структуру оболонки і пов'язані з цим міграційні та інвазивні властивості клітин

3. Ядерце як безмембранний багатофункціональний компартмент клітин та індуктор ядерцевого стресу

Останнім часом значно розширились погляди на функціональну роль ядерця у клітині, зокрема при злоякісній трансформації, спровокованій стресом. На сьогодні, ядерце розглядають як багатошаровий біомолекулярний конденсат, утворений в результаті розділення рідина-рідина (Liquid-Liquid Phase Separation — LPS). На підставі комплексних методів досліджень фахівці вважають, що ядерце — це безмембранний ядерний компартмент, організований навколо кластерів рибосомної РНК, відомих як ядерцеві організуючі області (Nucleolar Organizer regions — NORs), які розташовані на коротких плечах кожної з 5 акроцентричних хромосом людини: HSA13, HSA14, HSA15, HSA21 та HSA22 (Henderson et al., 1972; van Sluis et al., 2020). Оскільки ядерця є найбільшими структурами в інтерфазному ядрі, які мають потенціал для забезпечення позиційних сигналів на 10 з 46 хромосом у нормальних клітинах людини, встановлення зв'язку між хромосомами, що несуть NOR, та ядерцями, є необхідною умовою для опису тривимірної (3D) організації геному людини в інтерфазних ядрах (van Sluis et al., 2020).

Водночас ядерце є великою безмембранною органелою, відповідальною за біогенез рибосом. В свою чергу рибосоми являють собою цитоплазматичні макромолекулярні комплекси, які складаються з РНК та білків, тим самим пов'язуючи амінокислоти разом і утворюючи нові білки. Біогенез рибосом — це складний багатоетапний процес, що включає транскрипцію рибосомної ДНК (рДНК), яка утворена рибосомною частиною довжиною 13 кб та міжгенним спейсером (IJS) довжиною 30 кб, процесинг рибосомної РНК (рРНК) та складання рРНК з рибосомними білками, наслідком чого є утворення активних рибосом. Майже всі етапи цього процесу відбуваються в ядерці. Форма, розмір та кількість ядерець безпосередньо пов'язані з біогенезом рибосом (Smirnov et al., 2021; Lafita-Navarro and Conac-ci-Sorrell, 2022; Chmúrčiaková et al., 2022). Загально визнано, що багатофункціональність ядерця зумовлена особливостями його біогенезу (Gavrilova et al., 2024).

З погляду на походження NOR — це петлі ДНК, активно пов'язані з ядерцем, які кодують рибосомну РНК, що складається з негістонових білків, які є аргірофільними. Морфологічно вони проявляються як чорні, коричневі точки при фарбуванні срібними барвниками, тому їх називають аргірофільними ядерцевими організаторами (AgNOR). Доречно зауважити, що все нещодавно визначене як нове, у багатьох випадках є давно забутим старим. Так, у минулому столітті вже була «хвиля» досліджень щодо клінічного значення застосування NOR у онкологічній діагностиці з позитивним ефектом. Багатьма дослідниками сьогодення зазначено, різницю між кількісними параметрами таких структур у пухлинах хворих на доброякісні та злоякісні новоутворення різних локалізацій, у тому числі молочної залози (Salih et al., 2024). Враховуючи це, фахівці вважають, що використання AgNOR при наявності онкологічної патології продовжує бути цінним доповненням до традиційних діагностичних методів, а також дозволяє отримувати важливу інформацію щодо додаткового розуміння клітинної біології РМЗ та прогресування захворювання (Ramraje et al., 2025).

Встановлено, що біогенез рибосом, як енергоємний процес, має вирішальне значення для росту та проліферації клітин. На сьогодні відомо, що лише близько 30 % білків ядерця задіяні виключно у біогенезі рибосом, решта протеому бере участь у різноманітних клітинних функціях, що робить ядерце багатофункціональною органелою. Остання функціонує як критичний датчик стресу та сигнальний центр, реагуючи на різні внутрішньоклітинні пошкодження, такі як нестача поживних речовин, пошкодження ДНК, а також різні хіміотерапевтичні засоби та вірусна інфекція. Як вже було зазначено, стрес, який може виникати внаслідок дії хіміотерапевтичних засобів, призводить до порушення структури або функції ядерця, що супроводжується його реорганізацією з утворенням унікальних ядерцевих структур, так званих ядерцевих ковпачків, та ядерцевого намиста (Imamura and Yasuhara, 2025).

В еукаріотичних клітинах ядерце є найважливішим ядерним доменом, який окрім відповідальності за біогенез рибосом, синтезує та перетворює попередницю рибосомної РНК (пре-рРНК) на зрілі рРНК, збираючи 40S та 60S рибосомні субодиниці, які пізніше утворюють 80S рибосому — важливу молекулярну машину для синтезу білка. Зазначається, що поряд з канонічною функцією в біогенезі рибосом, останнім часом отримані значні досягнення у вивченні ролі ядерця у стресовій реакції, вирішенні долі клітини та прогресуванні захворювання. Ядерце не має розмежувальної мембрани, що дозволяє йому швидко регулювати клітинний гомеостаз шляхом секвенування ключових факторів реакції на стрес. Ця адаптивність забезпечує динамічні зміни розміру, кількості та складу білка у відповідь на клітинний стрес та сигналізацію. Достеменно встановлено, що ядерце відіграє ключову роль у контролі транспортування білків під час стресу та, відповідно до своєї динамічної природи, зазнає постійного обміну білками з нуклеоплазмою під впливом різних клітинних стресорів (Ponti, 2025).

На сьогодні, поняття ядерцевий стрес стало розповсюдженим і розглядається як нова концепція, що охоплює аберантну структуру та функцію ядерця в результаті порушення синтезу рРНК та біогенезу рибосом у стресових умовах, пов'язаний з різноманітними сигнальними трансдукціями, включаючи шляхи Mdm2-p53, NF-κB та HIF-1α. Крім того, доведено, що ядерце є датчиком стресу та сигнальним центром, коли клітини стикаються з різними стресовими умовами, такими як дефіцит поживних речовин, пошкодження ДНК, окислювальний та термічний стрес, а також дія різноманітних хіміотерапевтичних препаратів. Клітинний стрес, зокрема ядерцевий стрес, викликає зміни морфометричних параметрів (розмір, форма та організація) ядра, цитоплазми та особливо ядерця в лінійних клітинах в експериментах *in vitro*. Ці морфологічні зміни відображають спробу клітини ліквідувати пошкодження, відновити гомеостаз та регулювати сигнальні шляхи стресу, такі як шлях p53, що може призвести до зміненої поведінки клітин, такої як зупинка клітинного циклу або апоптоз (Hua et al., 2021 Thoms and Stark, 2021).

Для визначення протипухлинних сполук, які можуть індукувати ядерцевий стрес і тим самим довести зростання при цьому чисельності рибосом, проведено дослідження, яке полягало у скринінгу бібліотеки певних протипухлинних сполук. З метою зчитування результатів було розроблено новий параметр під назвою «оцінка нормальності ядерця», який вимірює співвідношення білків фібрилярного центру та гранулярного компонента в ядерці та нуклеоплазмі. Встановлено, що кілька класів препаратів індукують ядерцевий стрес, а саме: інтеркалятори ДНК, інгібітори mTOR/PI3K, білки теплового шоку, протеасоми та циклін-залежні кінази (CDKs). При цьому кожен клас індукував морфологічно та молекулярно різні стани ядерцевого стресу, що супроводжувалися змінами біофізичних властивостей ядерця. Отже, було встановлено, що багато класів хіміотерапевтичних сполук здатні викликати ядерцевий стрес, тому автори дослідження рекомендують враховувати це при розробці протипухлинних препаратів (Potapova et al., 2023). Зважаючи на те, рДНК є найбільш крихкими геномними локусами, засоби, які спрямовані на синтез рибосом та індукують ядерцевий стрес, можуть бути використані в терапії раку (González-Arzola, 2024).

Повідомляється, що при вивченні апоптоз-індукованого впливу природної сполуки ловастатину (ЛВ) на стовбурові клітини РМЗ, дослідники виявили нову форму ядерцевого стресу, яку назвали «зворотним ядерцевим стресом». Якщо канонічний індуктор ядерцевого стресу доксорубіцин викликав нуклеоплазматичну транслокацію ядерцевого білка нуклеофосміна (NPM), а також повне знищення білка Nolc1 з функціями шапірону або адаптора, який забезпечує перенос молекул між ядерцем та цитоплазмою, то зворотний ядерцевий стрес, індукований ЛВ, проявлявся як більш локалізований перинуклеолярний розподіл NPM та підвищення рівня білка Nolc1. Крім того, спостерігалась транслокація рибосомного білка RPL3 з цитоплазми до ядерця. Ці зміни характеризують новий патерн ядерцевого стресу, який безсумнівно відрізняється від загальновизнаного (Lu et al., 2018).

Показано, що порушення ядерцевого гомеостазу причетне до патогенезу різних хроніч-

них захворювань, у тому числі до онкогенезу. Вважають, що ядерце відіграє центральну роль у регуляції певної активності супресорів пухлин та онкогенів. Вже встановлено, що ядерце реагує на кілька форм клітинного стресу, які змінюють його нормальні функції в транскрипції рибосомної ДНК (рДНК) та складанні рибосом. До них належать агенти, що пригнічують транскрипцію РНК-полімерази I, або цитотоксичні препарати. Вони викликають так званий «рибосомний стрес», на сьогодні більш відомий як «ядерцевий стрес», що включає порушення роботи ядерця та індукцію стресової реакції з супресором пухлини p53 та його негативним регулятором MDM2, що у свою чергу активує зупинку клітинного циклу або апоптоз (Lindström and Latonen, 2013; Zayani et al., 2025). Таким чином, ядерцевий стрес відіграє ключову роль у визначенні долі клітин, зокрема апоптозу, аутофагії та диференціації, у відповідь на пошкодження, викликане стресом.

Оскільки вважається, що ядерце є датчиком стресу, порушена ядерцева активність може розглядатися як привабліва протиракова стратегія. Ця думка підкріплена в експериментальному дослідженні, у якому визначали вплив трьох природних сполук рослинного походження, а саме сульфорафану (SFN), урсолової кислоти (UA) та бетулінової кислоти (BA), на стан ядерця в лініях клітин РМЗ з різним рецепторним статусом, зокрема клітин MCF-7, MDA-MB-231 та SK-BR-3. Зрештою, опосередковане гальмування проліферації клітин супроводжувалося підвищеним рівнем супероксиду та карбонілювання білків, що призводило до дезорганізації мереж ламінів А- та В-типу та змін в архітектурі ядра як наслідку ядерцевого стресу під впливом фітохімічних речовин (Lewinska et al., 2017).

Існуючі на сьогодні дані свідчать про те, що ядерце відіграє вирішальну роль у багатьох клітинних функціях як у нормальній клітинній біології, так і при виникненні патологічних процесів, включаючи рак. Ще здавна збільшення кількості та/або розміру ядерець використовувалося патологоанатомами як прогностичний показник злоякісності. Це збільшення кількості та/або розміру ядерець класично пояснюється підвищеною потребою злоякісно трансформованих клітин в синтезі білка. Водночас показано, що подовжена тривалість життя пов'язана з меншими ядерцями, а часткове зниження активності ядерець збільшує його в багатьох тваринних моделях. Отже, у міру з'ясування нових функцій ядерця з'являється все більше доказів, що підтверджують його роль у регуляції додаткових клітинних функцій, зокрема реакції на клітинні стресори, підтримці стабільності геному та репарації пошкоджень ДНК (Weeks et al., 2019; Corman et al., 2023).

Аналітичні підсумки

Оцінюючи сучасні досягнення з медико-біологічних проблем, зокрема у сфері онкології, слід визнати, що наш час характеризується зростанням великої кількості обнадійливих результатів цитоморфологічних та молекулярно-генетичних досліджень, спрямованих на визначення інтегрованих біологічних факторів, що криються безпосередньо у пухлинній клітині та її оточенні, а також на механізмах, які лежать в основі прогресії злоякісних пухлин.

Так, на сьогодні публікуються важливі дані щодо пухлиноасоційованих факторів, які сприяють інвазії, міграції злоякісно трансформованих клітин, ролі мікрооточення, позаклітинного матриксу, зокрема сполучно-тканинного компоненту пухлин, у метастатичному процесі (Naleskina, et al., 2023).

Разом з тим, поширився фронт цікавих досліджень, які порушують питання ролі стресу в онкогенезі, прогресії раку і зокрема впливу на ці процеси клітинного стресу, спровокованого чинниками зовнішнього середовища, або тими, що пов'язані із змінами в органелах клітин самої пухлини (Chekhun, et al., 2025).

У цьому огляді проведено аналіз новітніх даних літератури, в яких представлені результати поглиблених досліджень, спрямованих на визначення особливостей структурно-функціональних характеристик та змін у відомих компартментах клітин як реакції на стрес, зокрема з боку найбільш важливого компартменту клітини – ядра, в якому зосереджена вся генетична інформація. Отримані фахівцями результати досліджень вражають новими відомостями про архітектоніку компартментів та ті аспекти важливих питань, які раніше залишались у тіні і не розглядались як значущі

з точки зору можливості використання з практичних міркувань. У першу чергу, це стосується ядерної оболонки, яка виявилась складною морфо-функціональною структурою, тому що з нею пов'язаний цілий комплекс білків, від експресії яких залежить напрямок пухлинного процесу і прогресії злоякісної пухлини.

Не менш важливими та перспективними виявились дані, що стосуються безмембранного компартменту – ядерця, які розкрили безліч ознак, притаманних реакції цієї структури на різні фактори стресу, і головним чином те, що саме ядерце є потужним ініціатором стресу. У сукупності, визначені структурно-функціональні характеристики та їх зміни дають нам підстави вважати, що ядерце можна розцінювати як вагомий кокомпартмент ядра і, навіть, як самостійний компартмент клітини.

Слід акцентувати увагу на тому, що у значній кількості повідомлень сповіщається, що важливі субклітинні зміни цитоморфометричних характеристик компартментів пухлинних клітин можуть бути засвідчені за допомогою застосування великого арсеналу методів та сучасного обладнання, заснованих на інноваційних технологіях, зокрема з використанням 3D-моделювання, машинного навчання та штучного інтелекту. На підставі цього ряду дослідників вдалося визначити біологічні мішені, які вже застосовуються, або можуть бути використані клініцистами в онкологічній практиці.

Таким чином, поєднання сучасних технічних можливостей та запропонованих адекватних методичних підходів до визначення стану структурно-функціональних характеристик кожного з компартментів злоякісно трансформованих клітин під впливом факторів стресу вселяють надію, що подальші дослідження в цьому напрямку невдовзі дозволять фахівцям внести вагомий внесок в стратегію персоніфікованого лікування хворих на злоякісні новоутворення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Стрес-індуковані фактори пухлинного мікрооточення як драйвери ризику прогресії раку молочної залози» (№ держреєстрації 0124U000078); та НТР «Розробка технології ідентифікації стрес-індукованих факторів ініціації метастатичного ураження кісткової тканини» (№ держреєстрації 0125U000655).

MODERN IDEAS ABOUT THE ROLE OF NUCLEAR COMPARTMENTS IN MALIGNANTLY TRANSFORMED CELLS UNDER STRESS

L.A. Naleskina, N.Yu. Lukianova, L.M. Kunska, V.F. Chekhun

The R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology, and Radiobiology, the NAS of Ukraine
45, Vasylkivska Str., Kyiv, 03022, Ukraine

E-mail: Naleskina@ukr.net, nataluk10@gmail.com, luba110@ukr.net, chekhun@onconet.kiev.ua

When addressing issues related to new directions of research, particularly regarding the effects of stress factors on malignantly transformed cells, a significant number of specialists focus their attention on the characteristics of structural and functional changes in the well-known cellular compartments – the nucleus and the nucleolus. As a result, in recent years, a new understanding of the role of the mentioned structures in various intracellular processes has emerged. Along with the recognition of the fact that the nucleus is crucial for cell functioning and the preservation of genetic material, many studies raise questions about the mechanical properties of this compartment. There is an assumption that the percentage of migrating malignantly transformed cells and the depth of their invasion into extracellular matrices of varying densities is largely regulated by nuclear mechanics. At the same time, based on recent reports grounded in cutting-edge molecular and functional studies, experts are placing the nuclear envelope (NE) at the forefront of tumor progression, emphasizing its role in mediating most cellular responses, including those related to stress. An important role in cell functioning is also attributed to the nuclear lamina and its protein components—lamin A/C and emerin. It has been established that low levels of lamins lead to significant invagination of the NE and the formation of nuclear blebbing with loss of nuclear shape, while low levels of lamin A contribute to a decrease in nuclear rigidity, enhancing cell migration. Views on the functional role of the membrane-less nuclear compartment, the nucleolus, in cells have significantly changed and expanded. It has been proven that the nucleolus acts as an immediate stress sensor and signaling center when cells are exposed to various stress conditions. Due to advancements in the technical capabilities of biomedical research, the arsenal of fundamental discoveries regarding molecular targets in tumor cell compartments has expanded, bringing us closer to the implementation of personalized approaches to treating patients with malignant neoplasms.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Akinpelu, A., Akinsipe, T., Avila LA., et al., The impact of tumor microenvironment: unraveling the role of physical cues in breast cancer progression, *Cancer Metastasis Rev.*, 2024, vol. 43, no. 2, pp. 823–844. https://doi.org/10.1007/s10555-024-10166-x

Belhadj, J., Surina, S., Hengstschlдger, M., and Lomakin, A., Form follows function: Nuclear morphology as a quantifiable predictor of cellular senescence, *Aging. Cell.*, 2023, vol. 22, no. 12, pp. e14012. https://doi.org/10.1111/acel.14012. https://doi.org/10.1111/acel.14012

Bione, S., Maestrini, E., Rivella, S., et al., Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy, *Nat. Genet.*, 1994, vol. 8, no. 4, pp. 323–327. https://doi.org/10.1038/ng1294-323

Bonne, G., Di Barletta, M.R., Varnous, S., et al., Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy, *Nat. Genet.*, 1999, vol. 21, no. 3, pp. 285–288. https://doi.org/10.1038/6799

Chang, W.-T., Lin, H.-W., Lin, S.-H., and Li, Y.-H., Association of Statin Use With Cancer- and Noncancer-Associated Survival Among Patients With Breast Cancer in Asia, *JAMA Netw Open.*, 2023, vol. 6, no. 4, pp. e239515. https://doi.org/10.1038/679910.1001/jamanetworkopen.2023.9515

Chekhun, V.F., Ganina, K.P., Kulik, G.I., Solyanik, G.I., Kunska, L.M., and Glushchenko, N.M., Influence of tumor drug resistance phenotype on the dynamics of cisplatin-induced changes of rat peripheral lymphocyte chromatin structure in Guerin's carcinoma, *Cytol. Genet.*, 2000, vol. 34, no. 5, pp. 11–17. https://cytgen.com/en/2000/11-17N5V34.htm

Chekhun, V.F., Lukianova, N.Yu., Kunska, L.M., and Naleskina, L.A., Integrated Manifestations of Cellular Stress as a Trigger of Tumor Progression, *Cytol. Genet.*, 2025, vol. 59, no. 4, pp. 388–396. https://doi.org/10.3103/S0095452725040048

Chmúrčiaková, N., Smirnov, E., Kurfürst, J., et al., Variability of Human rDNA and Transcription Activity of the Ribosomal Genes, *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 23. pp. 15195. https://doi.org/10.3390/ijms232315195

Conboy, J.P., Lettinga, M.G., Boukany, P.E., et al., Actin and vimentin jointly control cell viscoelasticity and compression stiffening, *Mol. Biol.Cell.*, 2025, no. 16, pp. mbcE24120584. https://doi.org/10.1091/mbc.E24-12-0584

Connaughton, M., and Dabagh, M., Modeling Physical Forces Experienced by Cancer and Stromal Cells Within Different Organ-Specific Tumor Tissue, *IEEE J. Transl Eng. Health Med.,* 2024, no. 12, pp. 413–434. https://doi.org/10.1109/JTEHM.2024.3388561

Corman, A., Sirozh, O., Lafarga, V., and Fernandez-Capetillo, O., Targeting the nucleolus as a therapeutic strategy in human disease, *Trends Biochem Sci.*, 2023, vol. 48, no. 3, pp. 274–287. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.09.006

Czerwińska-Gływka, D., Krukiewicz, K., Editors: Pezzella, F., Micklem, K., and Kalyuzhny, A.E., Guidelines for a Morphometric Analysis of Prokaryotic and Eukaryotic Cells by Scanning Electron Microscopy, *Cell*, 2021, vol. 10, no. 12, pp. 3304. https://doi.org/10.3390/cells10123304

Denais, C.M., Gilbert, R.M., Isermann Ph., et al., Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration, *Science*, 2016, vol. 352, no. 6283, pp. 353–358. https://doi.org/10.1126/science.aad7297

Fischer, T., Hayn, A., and Mierke, C.T., Effect of Nuclear Stiffness on Cell Mechanics and Migration of Human Breast Cancer Cells, *Front. Cell Dev. Biol.*, *Sec. Cell Adhesion and Migration*, 2020, no. 8. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00393

Gargalionis, A.N., Papavassiliou, K.A., and Papavassiliou, A.G., Mechanobiology of solid tumors, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2022, vol. 1868, no. 12, pp. 166555. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166555

Gavrilova, A.A., Neklesova, M.V., Zagryadskaya, Yu.A., et al., Stress-Induced Evolution of the Nucleolus: The Role of Ribosomal Intergenic Spacer (rIGS) Transcripts, *Biomolecules*, 2024, vol. 14, no. 10. pp. 1333. https://doi.org/10.3390/biom14101333

González-Arzola, K., The nucleolus: Coordinating stress response and genomic stability Biochimica et Biophysica Acta (BBA), *Gene Regulatory Mechanisms*, Review, 2024, vol. 1867, no. 2, pp. 195029. https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2024.195029

Hartmann, J., Wong, M., Gallo, E., and Gilmour, D., An image-based data-driven analysis of cellular architecture in a developing tissue, *eLife*, 2020, no. 9, pp. e55913. https://doi.org/10.7554/eLife.55913

Henderson, A.S., Warburton, D., Atwood, K.C., Location of ribosomal DNA in the human chromosome complement, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1972, vol. 69, no. 11, pp. 3394–3398. https://doi.org/10.1073/pnas.69.11.3394

Hua, L., Yan, D., Wan, Ch., Hu, B., Nucleolus and Nucleolar Stress: From Cell Fate Decision to Disease Development, *Cells*, 2022, vol. 11, no. 19, pp. 3017. https://doi.org/10.3390/cells11193017

Imamura, R., and Yasuhara, T., Nucleolar Organization in Response to Transcriptional Stress, *Cancer Science*, 2025, https://doi.org/10.1111/cas.70164

Jadav, N., Velamoor, S., Huang, D., et al., Beyond the surface: Investigation of tumorsphere morphology using volume electron microscopy, *J. Struct. Biol.*,

2023, vol. 215, no. 4, pp. 108035. https://doi.org/10.1016/j.jsb.2023.108035

Jahangiri, L., The Mechanical Properties of Breast Cancer Cells and Their Surrounding Microenvironment, *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, vol. 26, no. 11, pp. 5183. https://doi.org/10.3390/ijms26115183

Kalhan, Sh., Garg, Sh., Satarkar, R.N., et al., Correlation of Nuclear Morphometry with Clinicopathologic Parameters in Malignant Breast Aspirates, *South Asian. J. Cancer*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 3–8. https://doi.org/10.1055/s-0040-1721215

Kalukula, Yo., Stephens, A.D., Lammerding, J., and Gabriele, S., Mechanics and functional consequences of nuclear deformations, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2022, vol. 23, no. 9, pp. 583–602. https://doi.org/10.1038/s41580-022-00480-z

Kashyap, A., Jain, M., Shukla, Sh., and Andley, M., Role of Nuclear Morphometry in Breast Cancer and its Correlation with Cytomorphological Grading of Breast Cancer: A Study of 64 Cases, *J. Cytol.*, 2018, vol. 35, no. 1, pp. 41–45. https://doi.org/10.4103/JOC.JOC_237_16

Kerdegari, S., Passeri, A.A., Morena, F., et al., Contact-free characterization of nuclear mechanics using correlative Brillouin-Raman Micro-Spectroscopy in living cells, *Acta Biomaterialia*, 2025, no. 198, pp. 291–301. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.04.009

Kim, K. and Guck, J., The Relative Densities of Cytoplasm and Nuclear Compartments Are Robust against Strong Perturbation, *Biophysical Journal*, 2020, vol. 119, no. 10, pp. 1946–1957. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.08.044

Lafita-Navarro, M.C., and Conacci-Sorrell, M., Nucleolar stress: From development to cancer, *Semin Cell Dev. Biol.*, 2022, no. 136, pp. 64–74. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.04.001

Lewinska, A., Bednarz, D., Adamczyk-Grochala, J., and Wnuk, M., Phytochemical-induced nucleolar stress results in the inhibition of breast cancer cell proliferation, *Redox Biol.*, 2017, no. 12, pp. 469–482. https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.014

Li, Ya., Li, Q., Mu, L., et al., Nuclear Softness Promotes the Metastatic Potential of Large-Nucleated Colorectal Cancer Cells via the ErbB4-Akt1-Lamin A/C Signaling Pathway, *Int. J. Biol. Sci.*, 2024, vol. 20, no. 7, pp. 2748–2762. https://doi.org/10.7150/ijbs.89481

Liddane, A.G., and Holaska, J.M., The Role of Emerin in Cancer Progression and Metastasis, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 20, pp.11289. https://doi.org/10.3390/ijms222011289

Liddane, A.G., McNamara, Ch.A., Campbell, M.C., et al., Defects in Emerin-Nucleoskeleton Binding Disrupt Nuclear Structure and Promote Breast Cancer Cell Motility and Metastasis, *Mol. Cancer Res.*, 2021, vol. 19, no. 7. pp. 01196–1207. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0413

Lindström, M.S., and Latonen, L., The Nucleolus as a Stress Response Organelle. In Proteins of the Nucleolus: Regulation, Translocation, & Biomedical Functions, *Springer*: Dordrecht, The Netherlands, 2013, pp. 251–273. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5818-6_11

Lu, L., Yi, H., Chen, Ch., et al., Nucleolar stress: is there a reverse version? *J. Cancer*, 2018, vol. 9, no. 20, pp. 3723–3727. https://doi.org/10.7150/jca.27660

Manda, N.K., Golla U., and Sesham K., Tuning between Nuclear Organization and Functionality in Health and Disease, *Cells,* 2023, vol. 12, no. 5, pp. 706. https://doi.org/10.3390/cells12050706

Naleskina, L., Lukianova, N., Zadvornyi, T., et al., Remodeling the Architecture of Collagen-Containing Connective Tissue Fibers of Metastatic Prostate Cancer*, Cytol. Genet.*, 2023, vol. 57, no. 5, pp. 406–412. https://doi.org/10.3103/S0095452723050031

Nastały, P., Purushothaman, D., Marchesi, S., et al., Role of the nuclear membrane protein Emerin in front-rear polarity of the nucleus, *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 2122. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15910-9

Onwudiwe, K., and Burchett, A.A., Datta, M., Mechanical and metabolic interplay in the brain metastatic microenvironment, *Front. Oncol.*, 2022, no. 12, pp. 932285. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932285

Ortega, M.A., Fraile-Martínez, O., Asúnsolo, Á., et al., Signal Transduction Pathways in Breast Cancer: The Important Role of PI3K/Akt/mTOR, *J. Oncol.*, 2020, no. 2020, pp. 9258396. https://doi.org/10.1155/2020/9258396

Paganelli, F., Poli, A., Truocchio, S., et al., At the nucleus of cancer: how the nuclear envelope controls tumor progression, 2025, https://doi.org/10.1002/mco2.70073

Ponti D., The Nucleolus: A Central Hub for Ribosome Biogenesis and Cellular Regulatory Signals, *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, vol. 26, no. 9, pp. 4174. https://doi.org/10.3390/ijms26094174

Potapova, T.A., Unruh, J.R., and Conkright-Fincham, J., Distinct states of nucleolar stress induced by anticancer drugs, *Elife*, 2023, no. 12, pp. RP88799. https://doi.org/10.7554/eLife.88799

Ramraje, S.N., Kosale, S.P., and Dahake, D.A., Silver threads: Unraveling the role of nucleolar organizer regions in breast tumors, *Ann. Oncol. Res. Therapy*, 2025, vol. 5, no. 2. pp. 114–119. https://doi.org/0.4103/aort.aort_6_25

Salih, M.M., Abdulgafor, D.A., Dahlawi, H.A., and

Khalifa, E.H., The value and significance of nucleolar organizer region proteins as markers of malignancy in breast cancer patients, *Saudi Med. J.*, 2024, vol. 45, no. 10, pp. 1028–1033. https://doi.org/10.15537/smj.2024.45.10.20240483

Schirmer, E.C., Latonen, L., and Tollis, S., Nuclear size rectification: A potential new therapeutic approach to reduce metastasis in cancer, *Front Cell Dev. Biol.*, 2022, no. 10, pp. 1022723. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1022723

Shah, Sh., and D'Souza, G.G.M., Modeling Tumor Microenvironment Complexity In Vitro: Spheroids as Physiologically Relevant Tumor Models and Strategies for Their Analysis, *Cells*, 2025, vol. 14, no. 10, pp. 732. https://doi.org/10.3390/cells14100732

Singh, I. and Lele, T.P., Nuclear morphological abnormalities in cancer – a search for unifying mechanisms, *Results Probl Cell Differ.*, 2022, no. 70, pp. 443–467. https://doi.org/10.1007/978-3-031-06573-6_16

Smirnov, E., Chmúrčiaková, N., and Cmarko, D., Human rDNA and Cancerm, *Cells*, 2021, vol. 10, no. 12, pp. 3452. https://doi.org/10.3390/cells10123452

Srivastava, N., de Freitas Nader, G.P., Williart, A., et al., Nuclear fragility, blaming the blebs, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2021, no. 70, pp. 100–108. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2021.01.007

Stцberl, S., Flommersfeld, J., Kreft, M.M., et al,. Nuclear deformation and dynamics of migrating cells in 3D confinement reveal adaptation of pulling and pushing forces, *Sci. Adv.*, 2024, vol. 10, no. 34, pp. eadm9195. https://doi.org/10.1126/sciadv.adm9195

Sun, J., Chen, J., Mohagheghian, E., and Wang, N., Force-induced gene up-regulation does not follow the weak power law but depends on H3K9 demethylation, *Sci Adv.*, 2020, vol. 6, no. 14, pp. eaay9095. https://doi.org/10.1126/sciadv.aay9095

Tajik, A., Zhang, Yu., Wei, F., et al., Transcription upregulation via force-induced direct stretching of chromatin, *Nat. Mater.*, 2016, vol. 15, no. 12, pp. 1287–1296. https://doi.org/10.1038/nmat4729

Thoms, H.C., and Stark, L.A., The NF-κB Nucleolar Stress Response Pathway, *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 9, pp. 1082. https://doi.org/10.3390/biomedicines9091082

Tollis, S., Rizzotto, A., Pham, N.T., et al., Chemical Interrogation of Nuclear Size Identifies Compounds with Cancer Cell Line-Specific Effects on Migration and Invasion, *ACS Chem. Biol.*, 2022, vol. 17, no. 3, pp. 680–700. https://doi.org/10.1021/acschembio.2c00004

van Sluis, M., van Vuuren, Ch., Mangan, H., and McStay, B., NORs on human acrocentric chromosome p-arms are active by default and can associate with nucleoli independently of rDNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 19, pp. 10368–10377. https://doi.org/10.1073/pnas.2001812117

Wang, X., Li, Y., Lin Z, et al., Microtopography-induced changes in cell nucleus morphology enhance bone regeneration by modulating the cellular secretome, *Nat. Commun.*, 2025, vol. 16, no. 1, pp. 6444. https://doi.org/10.1038/s41467-025-60760-y

Weeks, Sh.E., Metge, B.J., and Samant, R.S., The nucleolus: a central response hub for the stressors that drive cancer progression, Review, *Open Access*, 2019, no. 76, pp. 4511–4524. https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-019-03231-0

Wen, Xi. and Ma, H., Cytoplasmic Vacuolization: A Fascinating Morphological Alteration From Cellular Stress to Cell Death, *Cancer Sci.*, 2025, vol. 116, no. 5, pp. 1181–1192. https://doi.org/10.1111/cas.70013

Xia, J., Zhao, J.Z., Strom, A.R., and Brangwynne, C.P., Chromatin heterogeneity modulates nuclear condensate dynamics and phase behavior, *Nat. Commun.*, 2025, vol. 16, no. 1, pp. 6406. https://doi.org/10.1038/s41467-025-60771-9. https://www.nature.com/articles/s41467-025-60771-9

Zayani, Z., Matinahmadi, A., Tavakolpournegari, A., and Bidooki, S.H., Exploring Stressors: Impact on Cellular Organelles and Implications for Cellular Functions, *Stresses*, 2025, vol. 5, no. 2, pp. 26. https://doi.org/10.3390/stresses5020026

Zhang, S., Grifno, G., Passaro, R., et al., Intravital measurements of solid stresses in tumours reveals length-scale and microenvironmentally dependent force transmission, *Nat. Biomed. Eng.*, 2023, vol. 7, no. 11, pp. 1473–1492. https://doi.org/10.1038/s41551-023-01080-8

Zorbas, Ch., Soenmez, A., Léger, J., et al., Detecting material state changes in the nucleolus by label-free digital holographic microscopy, *EMBO Rep.*, 2024, no. 25, pp. 2786–2811. https://doi.org/10.1038/s44319024-00134-5

Надійшла в редакцію 17.03.2026
Після доопрацювання 15.04.2026
Прийнята до друку 18.07.2026