

# MORPHOFUNCTIONAL ACTIVITY OF NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS OF HEPATOCYTES OF RATS AT DEEP WATER HYPOTHERMIAS (EXPERIMENTAL RESERCH)

Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lepilov A.V.<sup>2</sup>, Cryuchcova H.G.<sup>3</sup>, Dolgatov A.Yu.<sup>4</sup>, Fominykh S.A.<sup>5</sup>, Alymova E.E.<sup>6</sup> (Russian Federation) Email: Bobrov545@scientifictext.ru

<sup>1</sup>Bobrov Igor Petrovich – Doctor of Medical Science, Senior Researcher;

<sup>2</sup>Lepilov Alexander Vasilevich - Professor, Doctor of medical Science, Head of Department;

<sup>3</sup>Cryuchcova Nataliya Gennadevna – Assistant;

<sup>4</sup>Dolgatov Andrey Yurievich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor;

<sup>5</sup>Fominykh Sergey Anatolievich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor;

<sup>6</sup>Alymova Ekaterina Evgenyevna – Student,

DEPARTMENT OF FORERSIS MEDICINE NAMED AFTER V.N. KRYKOVA AND PATHOLOGICAL ANATOMY WITH APE COURSE,  
ALTAI STATE MEDICAL UNIVERSITY,  
BARNAUL

**Abstract:** the objective of the work was the estimation of the morphofunctional activity of nucleolar organizer regions (AgNOR) of the rat hepocytes at the experimental cold stress and in the post hypothermic period. The research was done with the help of 20 rats of Wistar line. The hypothermia was modeled by means of immersion of the animals, caged individually, into the water of 5° C at the environmental temperature of 7° C. The criteria of the termination of the influence was the reach by the animals their rectal temperature 20-25 °C, that showed the deep stage of hypothermia. During the experiment the animals were divided into 4 groups. The rats of the 1<sup>st</sup> group were killed immediately after the cold influence, the animals of the 2<sup>nd</sup> group were killed 2 days after the experiments, the hepar of the 3<sup>rd</sup> group animals was examined in 5 days and the 4<sup>th</sup> group animals were studied after 14 days of cold influence. The results of the research showed that the cold stress affects on the nucleus apparatus of rats' hepatocytes strongly. Immediately after the hypothermia the decrease of morphofunctional activity AgNOR in the hepatic cells of the experimental animals was noted what was connected with the influence of the cold factor on the nucleus apparatus. On the 2<sup>nd</sup> day of the experiment (in the initial period of adaptation) the wide heterogeneity of morphofunctional activity was watched what was connected with the process of new nuclear formation. On the 7<sup>th</sup> day the quantative and morphometric parameters AgNOR were the highest what was the consequence of hypotrophy of nucleus. On the 14<sup>th</sup> day of the experiment the activity of AgNOR sufficiently decreased. So, the nuclear apparatus of hepatic cells at the cold stress is damaged but in the posthypothermic period the phenomenon of hypotrophy and amplification of nucleoli takes place that leads to the activity of ribosomal synthesis and hepatic cell regeneration.\

**Keywords:** hypothermia, hepar, nucleolar organizer regoins, ribosomal synthesis.

# МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ПРИ ГЛУБОКОЙ ВОДНОЙ ГИПОТЕРМИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лепилов А.В.<sup>2</sup>, Крючкова Н.Г.<sup>3</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>4</sup>, Фоминых С.А.<sup>5</sup>, Алымова Е.Е.<sup>6</sup> (Российская Федерация)

<sup>1</sup>Бобров Игорь Петрович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник;

<sup>2</sup>Лепилов Александр Васильевич – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой;

<sup>3</sup>Крючкова Наталья Геннадьевна – ассистент;

<sup>4</sup>Долгатов Андрей Юрьевич – доцент, кандидат медицинских наук;

<sup>5</sup>Фоминых Сергей Анатольевич – доцент, кандидат медицинских наук;

<sup>6</sup>Алымова Екатерина Евгеньевна – студент,

кафедра судебной медицины им. проф. В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО,  
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования  
Алтайский государственный медицинский университет,  
г. Барнаул

**Аннотация:** целью работы являлась оценка морфофункциональной активности ядрышковых организаторов (AgNOR) гепатоцитов крысы при экспериментальном холодном стрессе и в постгипотермический период. Исследование выполнено на 20 крысах линии Wistar. Гипотермию моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в воду температурой 5°С, при температуре окружающего воздуха 7°С. Критерием прекращения воздействия служило достижение животными ректальной температуры 20-25°С, что соответствовало глубокой степени гипотермии. В ходе эксперимента животные были разделены на 4 группы. Крысы 1 группы

умерщвлялись сразу после прекращения охлаждения, животные 2 группы выводились из эксперимента через 2 суток после воздействия гипотермии, печень животных 3 группы исследовали через 5 суток и животных 4 группы изучали через 14 дней после воздействия холодого фактора. Результаты исследования показали, что холодого стресс оказывает выраженное воздействие на ядрышковый аппарат гепатоцитов крыс. Сразу после гипотермии в клетках печени экспериментальных животных отмечали уменьшение морфофункциональной активности AgNOR, что было связано с повреждающим действием холодого фактора на нуклеолярный аппарат. На 2-й день эксперимента (в начальный период адаптации) наблюдали широкую гетерогенность морфофункциональной активности AgNOR, что было связано с процессом образования новых ядрышек. На 7-й день количественные и морфометрические параметры AgNOR были наиболее высокими, что являлось следствием гипертрофии нуклеол. На 14-й день эксперимента активность AgNOR значительно уменьшалась. Таким образом, нуклеолярный аппарат клеток печени при холодого стрессе подвергается повреждению, но в постгипотермическом периоде происходят явления гипертрофии и амплификации ядрышек, что приводит к активизации рибосомного синтеза и регенерации клеток печени.

**Ключевые слова:** гипотермия, печень, ядрышковые организаторы, рибосомный синтез.

### **Введение**

Ядрышко – это динамичная органелла клетки и его структура отражает уровни трех основных процессов, связанных с биогенезом рибосом: синтез прерибосомальной рибонуклеиновой кислоты (преРНК), процессинг и миграцию рибонуклеопротеидных частиц в нуклеоплазму [1]. Одним из замечательных свойств ядрышек является их высокая пластичность, которая проявляется в изменении размеров, морфологии и локализации в ядре при реакции на многие внешние стрессовые воздействия, а также при адаптации к неблагоприятным факторам [2, 3]. По данным некоторых авторов ядрышко можно рассматривать в качестве центральной фигуры, координирующей клеточный ответ на стрессовые воздействия [4]. Так, по данным Чучковой Н.Н. и соавт. (2016), экспериментальная алиментарная гиперхолестеринемия у крыс сопровождалась реактивной перестройкой нуклеолярного аппарата клеток печени (увеличивалось число мелких и плотных ядрышек), что свидетельствует о снижении синтетической активности гепатоцитов [5]. Солин А.В. и соавт. (2016) показали, что при адаптации к длительному стрессу, вызванному ограничением движения, в клетках печени крыс наблюдалось возрастание количества ядрышек [6]. Многие авторы также отмечали увеличение числа, площади ядрышек и ядрышко-ядерного соотношения при репаративной регенерации печени, в частности, при экспериментальном циррозе и других патологиях [7,8].

В литературе имеется небольшое количество работ посвященных морфологии ядрышка клеток печени при гипотермии. Капрелянц А.С. и соавт. (1985) в гепатоцитах подвергнутых гипотермии отмечали перемещение ядрышка на периферию ядра, к его мембране, что данные авторы объясняют увеличением ядерно-цитоплазматических отношений и усилением регуляторного влияния ядра на цитоплазму [9]. По данным других авторов, под влиянием низкой температуры (2 часа при 0 - 4°C) в печени крыс происходила дегрануляция ядрышек, а через 10 часов после помещения животных снова в нормальные температурные условия ультраструктура ядрышек восстанавливалась [10]. Молодых О.П. (2001) при электронной микроскопии в ядрышках клеток печени при холодого стрессе отмечала явления сегрегации гранулярного и фибриллярного компонентов, которая отражает низкий уровень синтеза рибосомной РНК и, как следствие, низкий уровень метаболизма в целом [11]. Исследований ядрышковых организаторов клеток печени методом серебрения при воздействии холодом в литературе нами не обнаружено.

**Целью исследования** являлась оценка морфофункциональной активности ядрышковых организаторов гепатоцитов крысы при экспериментальном холодого стрессе и в постгипотермическом периоде.

### **Материал и методы исследования**

Исследование выполнено на 20 белых крысах линии Wistar. Гипотермию моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в воду температурой 5°C, при температуре окружающего воздуха 7°C. Критерием прекращения эксперимента служило достижение животными ректальной температуры 20-25°C, что соответствовало глубокой степени гипотермии. Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло 40 ± 5 мин. В ходе эксперимента животные были разделены на 4 группы. Животные 1 группы (n = 5) умерщвлялись сразу после прекращения охлаждения, животные 2 группы (n = 5) выводились из эксперимента через 2 суток после прекращения охлаждения, печень животных 3 группы (n = 5) исследовали через 7 суток после прекращения охлаждения и животных 4 группы (n = 5) изучали через 14 дней после прекращения воздействия гипотермии.

Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и директивами -86/609/ЕЕС [12].

Обезболивание и умерщвление животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, забуференном по Лилли. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Япония), заливали в парафин Histomix при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Япония). Гистологические срезы толщиной 4-7 мкм получали с использованием полуавтоматического роторного микротомы Accu-Cut SRM (Sakkura, Япония). Окрашивали срезы гематоксилином и эозином в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Япония) и заключали препараты под пленку в автомате для автоматического заключения микропрепаратов TISSUE-TEK Film (Sakkura, Япония). На окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратах высчитывали число гепатоцитов в 5 полях зрения при увеличении  $\times 400$  и индекс альтерации (процент некротизированных гепатоцитов).

Выявление ядрышковых организаторов осуществляли по двухступенчатому методу Daskal Y. et al., в нашей модификации [13, 14]. При увеличении  $\times 1000$  под масляной иммерсией микроскопа высчитывали число ядрышек, суммарную площадь аргирофильных гранул (AgNORs) на 1 ядро, площадь одного ядрышкового организатора и ядрышко-ядерное соотношение (Ядр/яд) в относительных единицах (отн. ед.). Морфометрические измерения проводили с помощью аппаратно-программного комплекса, состоящего из программного обеспечения для морфометрического анализа ВидиоТест-Морфология 5.2., цифровой камеры VIDИ САМ (Россия), адаптированной к световому микроскопу Nikon Eclipse E200 (Япония) и персонального компьютера. У каждого животного исследовали не менее 25-30 ядер гепатоцитов.

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0. Если при проверке статистических гипотез распределение данных было нормальным, то применяли методы параметрической статистики (t-test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка  $W = 0,89$ ,  $p < 0,01$ ), то применяли методы непараметрической статистики: тест Колмогорова-Смирнова или U-тест Манна-Уитни. Данные считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

При окраске гистологических срезов печени экспериментальных животных ядрышковые организаторы четко выявлялись в виде черных гранул (AgNORs) на желтоватом фоне нуклеоплазмы ядра. Непосредственно после гипотермии среднее число AgNORs составило  $1,2 \pm 0,1$  на 1 ядро. Средняя площадь AgNORs составила  $2,7 \pm 0,2$  мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. Средняя площадь 1 AgNORs составила  $2,1 \pm 0,1$  мкм<sup>2</sup>. Ядр/яд соотношение составило  $0,11 \pm 0,01$  отн. ед. (табл.) (рис. 1 а).

Таблица 1. Морфофункциональная характеристика ядрышковых организаторов гепатоцитов в зависимости от срока проведения экспериментальной глубокой гипотермии ( $M \pm m$ )

Параметры гепатоцитов	Срок эксперимента			
	Сразу после гипотермии	Через 2 дня	Через 7 дней	Через 14 дней
Число AgNORs на 1 ядро	$1,2 \pm 0,1^*$	$2,35 \pm 0,1^*$	$3,4 \pm 0,1^*$	$2,0 \pm 0,1^*$
Площадь AgNORs на 1 ядро (мкм <sup>2</sup> )	$2,7 \pm 0,2^*$	$5,6 \pm 0,2^*$	$8,7 \pm 0,2^*$	$4,2 \pm 0,2^*$
Площадь 1 AgNORs (мкм <sup>2</sup> )	$2,1 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,1^*$	$2,1 \pm 0,1^*$
Ядр/Яд соотношение (отн. ед)	$0,11 \pm 0,01^*$	$0,15 \pm 0,004^*$	$0,16 \pm 0,004$	$0,11 \pm 0,004^*$

Примечание: \* - данные достоверны при  $p < 0,05$ .

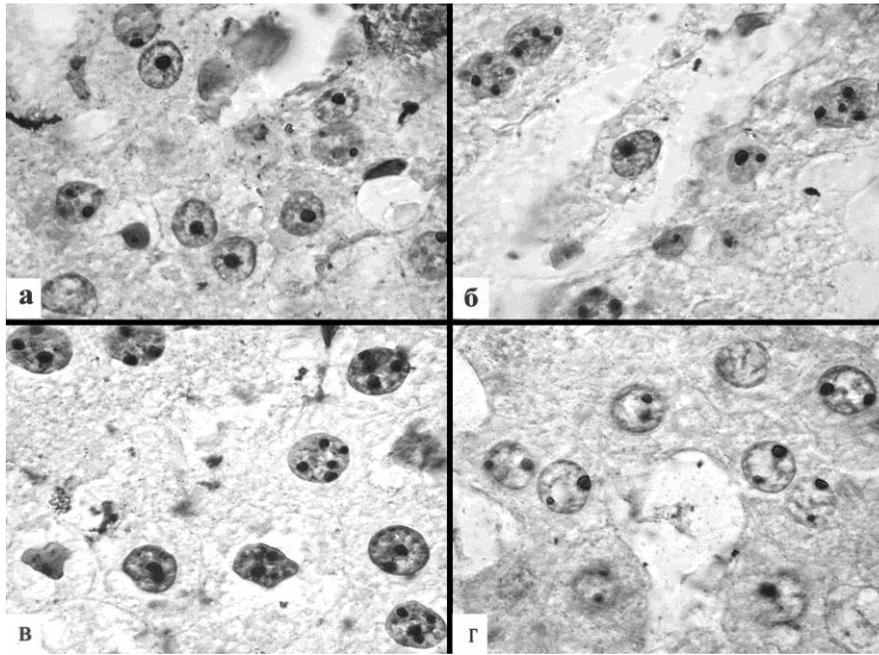


Рис. 1. Ядрышковые организаторы в ядрах гепатоцитов при холодном стрессе: а – единичные AgNORs сразу после прекращения воздействия гипотермии; б – начало увеличения числа AgNORs на 2 сутки эксперимента; в – дальнейшее возрастание количества AgNORs на 5 сутки эксперимента; г – уменьшение содержания AgNORs на 14 сутки эксперимента. Окраска AgNOR по Боброву И.П. Увеличение  $\times 1000$

Нами были построены гистограммы характеризующие распределение клеточных элементов печени по площади AgNORs на 1 ядро. Анализ гистограммы, характеризующей распределение AgNORs сразу после гипотермии показал, что гепатоциты с площадью AgNORs от 1 до 1,99  $\mu\text{m}^2$  составили 25,4%, от 2 до 2,99  $\mu\text{m}^2$  – 38,6%, от 3 до 3,99  $\mu\text{m}^2$  – 25,4%, от 4 до 4,99  $\mu\text{m}^2$  – 2,6 % и от 5 до 5,99  $\mu\text{m}^2$  – 8%. Гистограмма имеет сдвиг влево и высокий пик в области клеток с площадью AgNORs от 2 до 2,99  $\mu\text{m}^2$  на 1 ядро (рис. 2).

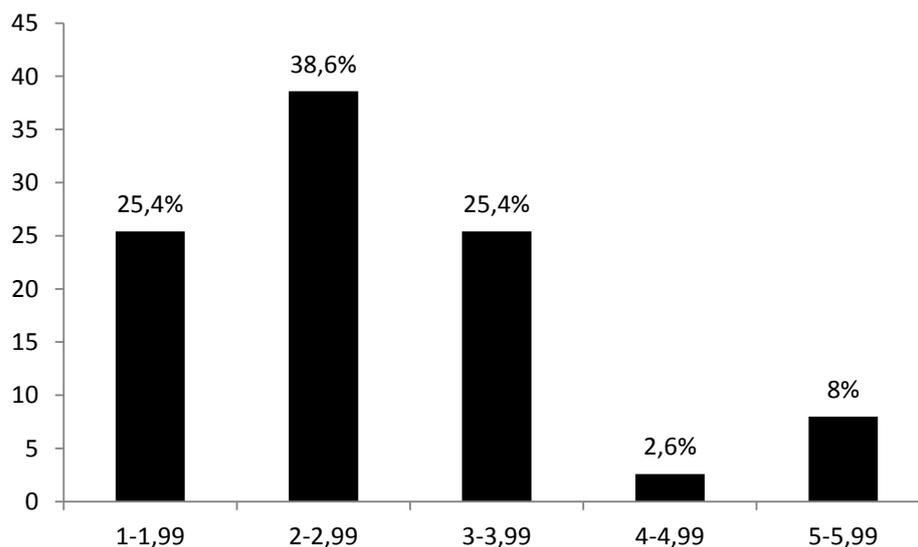


Рис. 2. Гистограмма, характеризующая распределение клеток печени по площади AgNORs на 1 ядро сразу после гипотермии. По оси абсцисс – площадь AgNORs ( $\mu\text{m}^2$ ) на 1 ядро; по оси ординат процентное содержание клеток.

Через 2 дня после проведения гипотермии среднее число AgNORs составило  $2,35 \pm 0,1$  на 1 ядро. Средняя площадь AgNORs составила  $5,6 \pm 0,2$   $\mu\text{m}^2$  на 1 ядро. Средняя площадь 1 AgNORs составила  $2,2 \pm 0,1$   $\mu\text{m}^2$ . Ядр/яд соотношение составило  $0,15 \pm 0,004$  отн. ед. (табл.) (рис. 1 б).

Анализ гистограммы, характеризующей распределение клеточных элементов печени по площади AgNORs через 2 дня после гипотермии показал, что гепатоциты с площадью AgNORs от 1 до 1,99  $\mu\text{m}^2$  составили 0%, от 2 до 2,99  $\mu\text{m}^2$  – 5,3%, от 3 до 3,99  $\mu\text{m}^2$  – 16,5%, от 4 до 4,99  $\mu\text{m}^2$  – 18,8 %, от 5 до 5,99

мкм<sup>2</sup> – 22,6%, от 6 до 6,99 мкм<sup>2</sup> – 9,8%, от 7 до 7,99 мкм<sup>2</sup> – 16,5%, от 8 до 8,99 мкм<sup>2</sup> – 4,5%, от 9 до 9,99 мкм<sup>2</sup> – 5,3%, от 10 до 10,99 мкм<sup>2</sup> – 0%, от 11 до 11,99 мкм<sup>2</sup> – 0% и от 12 до 12,99 мкм<sup>2</sup> – 0,7%. При рассмотрении гистограммы отмечается широкая гетерогенность клеток по площади AgNORs на 1 ядро. В тоже время уменьшается количество клеток печени содержащих AgNORs с площадью от 1 до 3 мкм<sup>2</sup>. Наиболее высокий пик отмечается в области клонов клеток содержащих от 5 до 5,99 мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. При этом на данном сроке эксперимента появляется новые клоны с площадью AgNORs от 6 до 6,99 мкм<sup>2</sup> – 9,8%, от 7 до 7,99 мкм<sup>2</sup> – 16,5%, от 8 до 8,99 мкм<sup>2</sup> – 4,5% и от 12 до 12,99 мкм<sup>2</sup> – 0,7% (рис. 3).

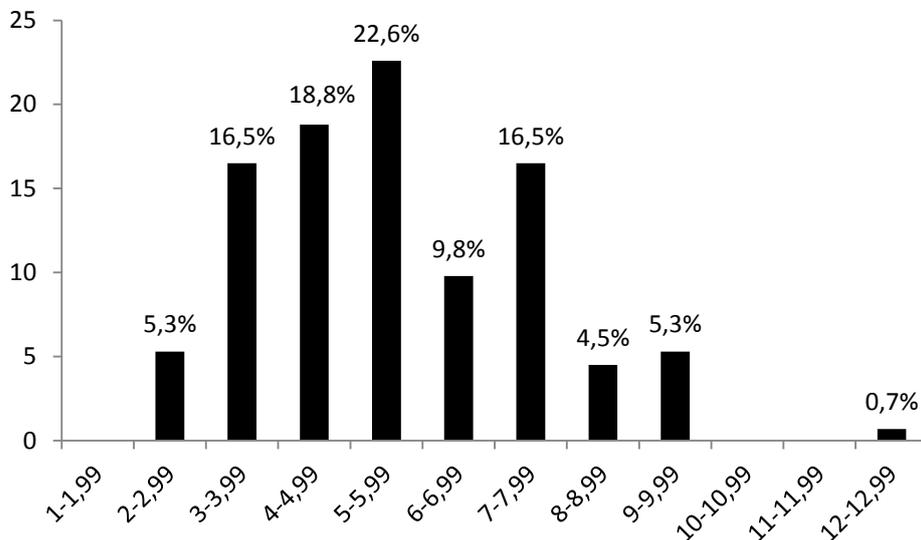


Рис. 3. Гистограмма, характеризующая распределение клеток печени по площади AgNORs на 1 ядро через 2 дня после гипотермии. По оси абсцисс – площадь AgNORs (мкм<sup>2</sup>) на 1 ядро; по оси ординат процентное содержание клеток.

Через 7 дней после проведения гипотермии среднее число AgNORs составило  $3,4 \pm 0,1$  на 1 ядро. Средняя площадь AgNORs составила  $8,7 \pm 0,2$  мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. Средняя площадь 1 AgNORs составила  $2,6 \pm 0,1$  мкм<sup>2</sup>. Ядр/яд соотношение составило  $0,16 \pm 0,004$  отн. ед. (табл.) (рис. 1 в).

Анализ гистограммы, характеризующей распределение клеточных элементов печени по площади AgNORs через 7 дней после гипотермии показал, что гепатоциты с площадью AgNORs от 1 до 1,99 мкм<sup>2</sup> составили 0%, от 2 до 2,99 мкм<sup>2</sup> – 0%, от 3 до 3,99 мкм<sup>2</sup> – 0%, от 4 до 4,99 мкм<sup>2</sup> – 2,6 %, от 5 до 5,99 мкм<sup>2</sup> – 6,4%, от 6 до 6,99 мкм<sup>2</sup> – 11,5%, от 7 до 7,99 мкм<sup>2</sup> – 11,5%, от 8 до 8,99 мкм<sup>2</sup> – 27,1%, от 9 до 9,99 мкм<sup>2</sup> – 19,2%, от 10 до 10,99 мкм<sup>2</sup> – 10,2%, от 11 до 11,99 мкм<sup>2</sup> – 5,1% и от 12 до 12,99 мкм<sup>2</sup> – 0%, от 13 до 13,99 мкм<sup>2</sup> – 2,6% и от 14 до 14,99 мкм<sup>2</sup> – 3,8%. При рассмотрении гистограммы видно, что отсутствуют клетки печени с площадью AgNORs от 1 до 3,99 мкм<sup>2</sup>. Наиболее высокий пик отмечается в области клеток содержащих от 8 до 8,99 мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. При этом на данном сроке эксперимента возрастает число клеточных клонов с площадью AgNORs от 8 до 8,99 мкм<sup>2</sup> до 27,1%, от 9 до 9,99 мкм<sup>2</sup> до 19,2%, от 10 до 10,99 мкм<sup>2</sup> до 10,2% и от 11 до 11,99 мкм<sup>2</sup> до 5,17%. При этом появляются новые клоны с площадью AgNORs от 13 до 13,99 мкм<sup>2</sup> – 2,6 % и от 14 до 14,99 мкм<sup>2</sup> – 3,8 % (рис. 4).

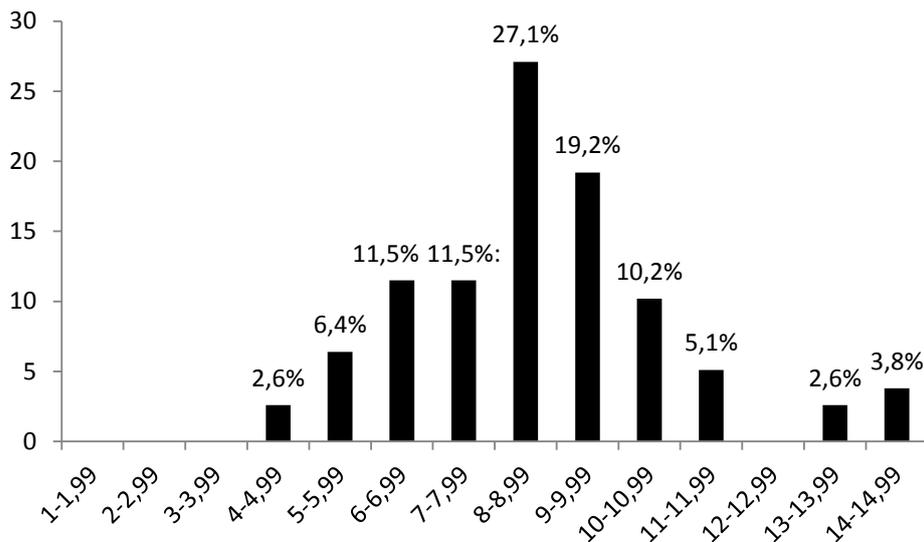


Рис. 4. Гистограмма, характеризующая распределение клеток печени по площади AgNORs на 1 ядро через 7 дней после гипотермии. По оси абсцисс – площадь AgNORs (мкм<sup>2</sup>) на 1 ядро; по оси ординат процентное содержание клеток.

На 14 день после гипотермии среднее число AgNORs составило  $2,0 \pm 0,1$  на 1 ядро. Средняя площадь AgNORs составила  $4,2 \pm 0,2$  мкм<sup>2</sup> на 1 ядро. Средняя площадь 1 AgNORs составила  $2,1 \pm 0,1$  мкм<sup>2</sup>. Ядр/ядро соотношение составило  $0,11 \pm 0,004$  отн. ед. (табл.) (рис. 1 г).

Анализ гистограммы, характеризующей распределение клеточных элементов по площади AgNORs на 1 ядро на 14 день эксперимента показал, что гепатоциты с площадью AgNORs от 1 до 1,99 мкм<sup>2</sup> составили 1,4%, от 2 до 2,99 мкм<sup>2</sup> – 22,9%, от 3 до 3,99 мкм<sup>2</sup> – 32,9%, от 4 до 4,99 мкм<sup>2</sup> – 18,6%, от 5 до 5,99 мкм<sup>2</sup> – 10%, от 6 до 6,99 мкм<sup>2</sup> – 5,7%, от 7 до 7,99 мкм<sup>2</sup> – 7,1%, от 8 до 8,99 мкм<sup>2</sup> – 0%, от 9 до 9,99 мкм<sup>2</sup> – 1,4%, от 10 до 10,99 мкм<sup>2</sup> – 0%, от 11 до 11,99 мкм<sup>2</sup> – 0%, от 12 до 12,99 мкм<sup>2</sup> – 0%, от 13 до 13,99 мкм<sup>2</sup> – 0% и от 14 до 14,99 мкм<sup>2</sup> – 0%. При анализе гистограммы видно, что отсутствуют клетки печени с площадью AgNORs от 10 до 14,99 мкм<sup>2</sup>. Наиболее высокий пик отмечается в области клеточных клонов содержащих от 3 до 3,99 мкм<sup>2</sup> на 1 ядро (32,9%). При этом на данном сроке эксперимента возрастает число клонов с небольшой площадью AgNORs от 1 до 4,99 мкм<sup>2</sup> (рис. 5).

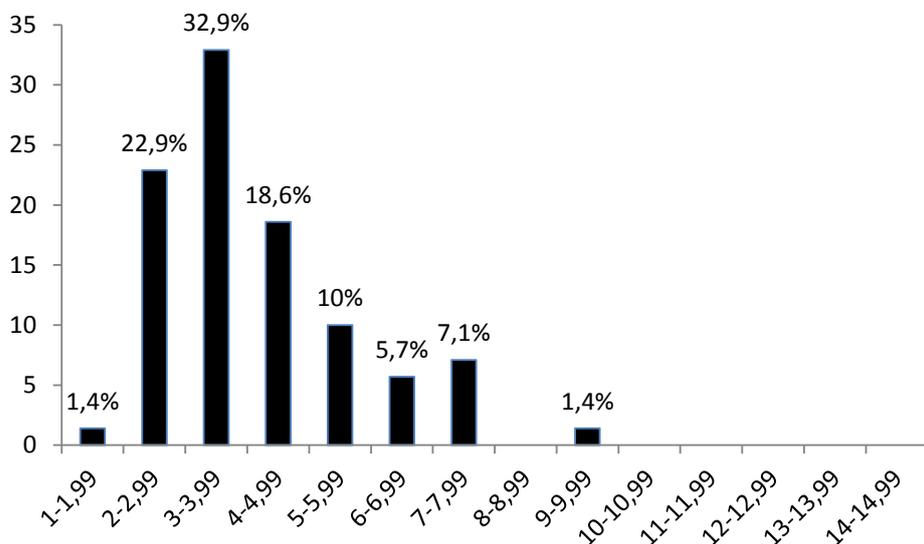


Рис. 5. Гистограмма, характеризующая распределение клеток печени по площади AgNORs на 1 ядро через 14 дней после гипотермии. По оси абсцисс – площадь AgNORs (мкм<sup>2</sup>) на 1 ядро; по оси ординат процентное содержание клеток.

#### Закключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что холодовой стресс оказывал выраженное влияние на активность ядрышкового аппарата клеточных элементов печени. Сразу после воздействия гипотермии в клетках печени экспериментальных животных отмечали уменьшение морфофункциональной активности AgNOR, что может быть связано с повреждающим действием

холодового фактора на нуклеолярный аппарат. Далее, на 2-ой день эксперимента (период начала адаптации) наблюдали широкую гетерогенность морфофункциональной активности AgNOR, что вероятно было обусловлено процессом регенерации и образования новых ядрышек. На 7-ой день (в период адаптации) количественные и морфометрические параметры AgNOR становились наиболее высокими, что является следствием гипертрофии нуклеол и затем на 14-ый день эксперимента морфофункциональная активность ядрышковых организаторов значительно уменьшалась. Таким образом, нуклеолярный аппарат печеночных клеток подвергался повреждению при холодовом воздействии, но в постгипотермическом периоде (в период адаптации) отмечались явления гипертрофии и амплификации ядрышек, что приводило к нормализации рибосомного синтеза и регенерации гепатоцитов.

#### *Список литературы / References*

1. Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., Myadelets M.N., Lepilov A.V., Klimachev I.V., Dolgatov A.Yu., Lazarev A.F., Avdalyan A.M. Morphofunctional activity of nucleolar apparatus and protein nucleophosmin/B23 for localized and metastatic renal cell carcinoma / XXXVII international scientific and practical conference «International scientific review of problems and prospects of modern science and education» Boston. USA. 27-28 august 2017. // International Scientific Review, 2017. Vol.39. P. 47-53.
2. Миронова А.А., Барыкина Н.В., Зацепина О.В. Цитологический анализ реакции ядрышковой РНК и РНК-связывающих белков на действие окислительного стресса в клетках HeLa // Цитология. – 2014. – №7. – С. 489-499.
3. Амелина И.В. Ядрышкообразующие районы хромосом и адаптация у человека // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. 2015. №3. С. 1-8.
4. Grummt I. The nucleolus-guardian of cellular homeostasis and genome integrity // Chromosoma, 2013. Vol.122. P. 487-497.
5. Чучкова Н.Н., Кормильцева Н.В., Смирнова П.В. Морфофункциональная оценка нуклеолярного аппарата гепатоцитов и лимфоцитов брыжеечных лимфоузлов крыс при измененном характере питания // Вестник Удмуртского университета, 2016. №3. С. 98-104.
6. Солин А.В., Ляшев Ю.Д. Влияние опиоидных пептидов на морфологические изменения в печени крыс при длительном стрессе // Научно-практический журнал, 2016. №4. С. 132-137.
7. Рябинин В.Е., Полевщикова Е.Е., Пушкарев С.А., Попков П.Н., Стасюк А.А., Дубасов А.Ю., Мухаметжанова Р.И. Состояние активности ядрышковых организаторов в гепатоцитах крыс после индукции четыреххлористым углеродом цирроза печени и лечения // Фундаментальные исследования, 2012. №11. С. 1055-1058.
8. Березовский В.А., Янко Р.В., Литовка И.Г., Волович О.И. Реактивность паренхимы печени крыс после введения экзогенного мелатонина // Украинский морфологический альманах, 2012. №4. С. 178-181.
9. Капрелянц А.С., Марченко Л.Н., Сандомирский В.П. Ультраструктура гепатоцитов после дозированного локального охлаждения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1985. №10. С. 486-499.
10. Логинов А.Г. Нарушение и восстановление ультраструктуры ядрышка при повреждении клетки физическими и химическими агентами // Успехи современной биологии, 1987. №1. С. 81-95.
11. Молодых О.П. Структурные основы адаптивно-компенсаторной реорганизации печени при экстремальных воздействиях: Дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2001. 300 с.
12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. – Strasburg: Council of Europe, 1986. – 51 p.
13. Бобров И.П., Авдалян А.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Гервальд В.Я., Долгатов А.Ю., Самуйленкова О.В., Ковригин М.В., Кобяков Д.С. Модификация гистохимического метода выявления ядрышковых организаторов на гистологических срезах // Архив патологии, 2010. №3. С. 35-37.
14. Бобров И.П., Авдалян А.М., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Брюханов В.М., Дорошенко В.С., Гервальд В.Я., Долгатов А.Ю., Ковригин М.В. Модифицированный метод выявления аргирофильных белков ядрышкового организатора на парафиновых срезах // Морфология, 2010. №5. С. 65-67.