

УДК 619:616-07

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-360-6-20-26>

обзор/review

Новгородова И.П.

Федеральный исследовательский центр животноводства имени академика Л.К. Эрнста, п. Дубровицы, д. 60, г. Подольск, Московская обл., 142132, Россия

E-mail: novg-inna2005@yandex.ru

Ключевые слова: ядрышкообразующие области (ЯОР или NOR), аргирофильные белки, животные, нуклеофозмин, онкология, ядрышко

Для цитирования: Новгородова И.П. Перспективы применения современных методов окрашивания ядрышкообразующих областей клеток для диагностики заболеваний у животных. Аграрная наука. 2022; 360 (6): 20–26.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-360-6-20-26>

Автор несет ответственность за работу и представленные данные.

Inna P. Novgorodova

Federal Research Center for Animal Husbandry named after L.K. Ernst, v. Dubrovitsy, 60, Podolsk, Moscow region, 142132, Russia

E-mail: novg-inna2005@yandex.ru

Key words: nucleolar organizers regions (NOR), argyrophilic proteins, animals, nucleophosmin, oncology, nucleolus

For citation: Novgorodova I.P. Prospects for the use of modern methods of staining nucleolar organizers regions of cells for the diagnosis of diseases in animals. Agrarian Science. 2022; 360 (6): 20–26. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-360-6-20-26>

The author bear responsibility for the work and presented data.

Перспективы применения современных методов окрашивания ядрышкообразующих областей клеток для диагностики заболеваний у животных

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В последние годы вопросы онкологии человека и животных рассматриваются в широком аспекте как отдельная междисциплинарная наука. Некоторые заболевания являются наиболее распространенными среди животных, а не среди людей. Именно поэтому требуется подбор необходимых методов целенаправленного значения. В связи с вышеизложенными данными, актуальность работы заключается в рассмотрении различных методов использования ЯОР клеток для диагностики заболеваний различной этиологии у животных.

Методы и результаты. С целью определения того или иного заболевания необходимо не только тщательное изучение имеющихся гистопатологических методов, но и разработка новых. В животноводстве в целом и в сельском хозяйстве диагностика патологий опухолей с использованием видовых наборов не всегда возможна, т.к. они в основном разработаны для медицинских целей. Сопоставимость генных карт человека, крупного рогатого скота, овец и других млекопитающих открывает возможности применения методов, используемых в медицине, и для животных (например, анализ FISH с ДНК-зондами человека). Аргирофильные белки, ассоциированные с ЯОР клеток, широко применяются в диагностической патологии разного характера. Метод окрашивания АгЯОР рассматривается в качестве маркера пролиферации. Принцип этого метода заключается в реакции не с ЯОР, а с ассоциированными с ними белками, количество которых увеличивается параллельно с биогенезом рибосом. Использование метода ЯОР является перспективным при дифференциации злокачественных и доброкачественных заболеваний. Этот метод заключается в подсчете количества ядер, определении площади и размере ядрышек. Методы, основанные на подсчете ЯОР, являются наиболее перспективными для диагностики различных патологий у животных, в том числе с учетом прогноза заболеваний.

Prospects for the use of modern methods of staining nucleolar organizers regions of cells for the diagnosis of diseases in animals

ABSTRACT

Relevance. In recent years, issues of human and animal oncology have been considered in a broad aspect as a separate interdisciplinary science. Some diseases are more common in animals than in humans. That is why the selection of the necessary methods of purposeful value is required. In connection with the above data, the relevance of the work lies in the consideration of various methods of using NOR cells for the diagnosis of diseases of various etiologies in animals.

Methods and results. In order to determine a particular disease, it is necessary not only to carefully study the available histopathological methods, but also to develop new ones. The comparability of human, bovine, sheep, and other mammalian gene maps opens up the possibility of applying methods used in medicine for animals (for example, FISH analysis with human DNA probes). Argyrophilic proteins associated with NOR of cells are widely used in diagnostic pathology of a different nature. AgNOR staining method is considered as a proliferation marker. The use of the NOR method is promising in the differentiation of malignant and benign diseases. This method consists of counting the number of nuclei, determining the area and size of the nucleoli. Thus, methods based on the calculation of NOR are the most promising for diagnosing various pathologies in animals, including taking into account the prognosis of diseases.

Поступила в редакцию: 30 марта 2022
Одобрена после рецензирования: 24 мая 2022
Принята к публикации: 20 июня 2022

Received: 30 march 2022
Accepted in revised form: 24 may 2022
Accepted for publication: 20 june 2022

Введение

Ядрышко — важный клеточный компонент, участвующий в биогенезе рибосом. В ядрышке транскрибируются 47S рибосомные РНК (рРНК), расщепляются и собираются с 80 рибосомными белками и 5S РНК с образованием субъединиц 40S и 60S рибосом. Ядрышки состоят из ядрышкообразующих областей (ЯОР или NOR), которые являются активными частями хромосом в ядре и локализуются в области вторичных перетяжек хромосом [1]. Существуют различия в количестве и локализации ЯОР в геномах. У человека они представляют собой петли ДНК, содержащие рибосомные гены (рДНК) и расположенные на коротких плечах пяти пар акроцентрических хромосом (хромосомы 13, 14, 15, 21 и 22) [2–4]. В геномах млекопитающих ЯОР расположены на аутосомах, достаточно часто на коротких плечах акроцентрических хромосом и реже втеломерных, перичентромерных или интерстициальных областях, и состоят из tandemно повторяющихся последовательностей генов рДНК, кодирующей 18S, 5.8S и 28S рРНК [5–7].

Ядрышки представляют собой контрастные гранулы, визуализирующиеся в ядрах клеток и наблюдаемые при использовании фазово-контрастной микроскопии. Количество хромосом, несущих ЯОР, варьирует в зависимости от вида и стадии митоза (в конце митоза, поздней стадии телофазы), каждая часть активной области отвечает за образование одного или нескольких ядрышек в зависимости от вида животных [8, 9]. У млекопитающих их количество в клетках колеблется от 1 до 6 и более со значительной вариабельностью их размеров. Определить точное количество ядрышек невозможно. Например, у человека ядрышки сливаются через 1–2 ч после вступления клеток в интерфазу и другие межфазные периоды. Они различаются по форме и размеру в зависимости от типа клеток и даже в пределах одной клетки. В клетках человека размер варьирует от менее 0,5 мкм у зрелых лимфоцитов до 3–9 мкм у пролиферирующих и раковых клеток.

Обсуждение

Свойства пролиферативной активности ЯОР. Ядрышки являются своеобразными ориентирами цитологических исследований и являются структурными компонентами клеточного ядра [10]. К важнейшим свойствам ядрышка относится индикация общего уровня метаболизма клеток и способности их к пролиферации. В исследованиях M. Hork с другими учеными (2002) [11] и R. Stuart-Harris с коллегами (2008) [12] было выявлено, что в активно пролиферирующих клетках ядрышки обладают более крупными размерами, а также что их размер связан со скоростью пролиферации [13, 14]. Методы выявления патологических процессов, происходящих на протяжении всего клеточного цикла в организме, основываются на изменении количественного содержания белков. Активность зон ЯОР связана с определением морфофункционального состояния клеток крови. Именно поэтому лабильность морфологических показателей ядрышка (число, форма, размер) считают их основной функциональной особенностью.

Одним из свойств использования метода ЯОР при дифференциации злокачественных и доброкачественных онкозаболеваний является то, что для определения площади и размера ядрышек он является достаточно дешевой альтернативой дорогостоящим методам, используемых при микроскопии и цитометрии [15, 16].

Методы визуализации ЯОР. ЯОР представляют собой хромосомные петли ДНК, участвующие в рибосомном синтезе, и некоторые белки, связанные с ними, окрашиваются серебром. Именно поэтому для визуализации ядрышек стали использовать метод коллоидного серебра (методика M. H. owell и D. A. B lack, 1980) [17]. В качестве стабилизатора и катализатора реакции используется желатин.

В настоящее время разработано несколько модификаций этого метода с целью исследования различных клеток и тканей организма. Как уже было сказано выше, нитрат серебра окрашивает активно функционирующие ЯОР [18] и именно это свойство позволяет параллельно оценить функциональное состояние рибосомных генов в клетке и по их количеству и площади судить об интенсивности синтеза белка. В качестве окрашивающего вещества с использованием различных методов AgЯОР учеными также были использованы 10%-ный раствор тиосульфата натрия, 1%-ный раствор хлорида золота [19].

После окрашивания серебром аргирофильные белки можно обнаружить только в ядрышке в интерфазе, при митозе в области ядрышкового организатора митотических хромосом. В ядре клеток во время интерфазы ЯОР видны в виде черных точек на желтом фоне ядер или слабоокрашенных хромосом. При этом их размер и количество отражают ядрышковую и клеточную пролиферативную активность. Для диагностики и прогноза опухолевых заболеваний используют разные параметры ЯОР, такие как количество, размер и распределение. Черные гранулы являются местом контакта серебра в клетке с соответствующими кислотными белками транскрипции и трансформации рРНК. Реакция серебрения основана на связывании нитрата серебра с негистоновыми белками хромосом (рибонуклеопротеиновые комплексы) [20]. Соответственно, интенсивность окрашивания AgЯОР-белков серебром коррелирует с транскрипционной активностью рибосомных генов [21].

Специфичность окраски происходит при соблюдении определенных условий (рН, температуры, времени окрашивания, концентрации серебра). Продолжительное окрашивание серебром может вызвать определенную окраску центромер хромосом и центриолей, т.к. практически все компоненты хроматина при изменении условий реакции могут быть выявлены с помощью этого метода [18, 20].

Метод, основанный на связывании коллоидного серебра с негистоновыми белками (AgЯОР), является экономичным. Вследствие того, что ЯОР связаны с синтезом белка, их количество увеличивается при усилении клеточного метаболизма [22–25].

Аргирофильные белки и их использование в качестве диагностики заболеваний. Аргирофильные белки играют главную роль в биогенезе рибосом, участвуют в регуляции продолжительности жизни, клеточном гомеостазе, а также отвечают за целостность генома. Ядрышко более богато белками и белоксодержащими комплексами, которые являются ядерными доменами, играющими роль во многих клеточных процессах, таких как реакция на стресс или вирусные инфекции, контроль старения, секвестрация регуляторных молекул, модификация различных типов РНК и ядерный экспорт.

Аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышковым организатором, нашли широкое применение в диагностической патологии. Надежность этого метода при оценке онкологических заболеваний заключается в

подсчете ядер AgЯОР как простом и полезном способе получения данных о пролиферативном индексе как раковых, так и доброкачественных поражений. Окрашивание AgЯОР является одним из наиболее надежных методов, используемых для визуализации ядрышек в интерфазных ядрах и для определения активных хромосом, несущих ЯОР в метафазе [23, 26].

Повышенная пролиферативная активность в опухолевых клетках приводит к увеличению количества ЯОР. Существует связь между уровнем окрашивания серебром и активной транскрипцией рибосомных генов. Соответственно, увеличение количества ЯОР отражает увеличение количества опухолевых клеток. Это свойство используется для определения злокачественного потенциала клеток с учетом подсчета ядрышек [22, 27].

Ядрышко — это не постоянная структура, оно растворяется перед митотическим делением клетки и реорганизуется позже. Число AgЯОР прямо пропорционально скорости клеточного цикла. ЯОР являются жизненно важной частью аппарата ядрышка, и нарушенная пролиферация считается ключевой характеристикой злокачественных новообразований. Поэтому их межфазное число имеет диагностическое значение. Количество ЯОР в ядре может отражать состояние активации и степень поражения новообразований [28, 29].

Связь между пролиферацией клеток, раком и ядрышковой активностью давно известна, и исследования, связанные с выявлением количества ядрышковых белков, используют для прогноза различных заболеваний. Эта методика позволяет оценить потенциал распространения раковых клеток путем измерения активности ядрышек и в дальнейшем использовать это свойство для изучения роста, дифференцирования, а также других клеточных процессов, связанных с изменением функционального состояния клеток.

Увеличение количества ядрышек происходит наряду с увеличением повышенной ploидности клеток и с повышением уровня транскрипционной активности в стадии активной пролиферации клеток. Различия в размере и (или) количестве ядрышек AgЯОР могут зависеть как от стадии клеточного цикла, метаболической активности клетки, так и от количества ядрышек, несущих хромосомы в определенном кариотипе. Количественный показатель пролиферативной активности клеток является наиболее объективной характеристикой клеточной популяции, используемой для ранней диагностики развития заболевания [30].

У человека заболевания, связанные с нарушениями функции ядрышек, делят на 2 категории: 1) рак и повышенная активность ядрышек; 2) вирусные инфекции с ядрышковыми мишенями. Также выделяют синдромы, обусловленные врожденными мутациями белков, локализованных в ядрышке (синдром Вернера, Тричера Коллинза, врожденного дискератоza).

В результате многих исследований было доказано, что большинство ЯОР антигенов, ассоциированных с клеточной пролиферацией, локализуются преимущественно в ядрышке. В то время как в активно пролиферирующих клетках ядрышки обладают более крупными размерами и размеры ядрышек коррелируют со скоростью пролиферации опухолевых клеток. Все изменения функционального состояния ядрышек в ходе клеточного цикла сопровождаются изменением количественного содержания белков [11, 13, 14]. Количество ядрышек внутри клеток может варьировать, а также может изменяться их форма (овальные, круглые или нитевидные

ядрышки). Доказано, что ядрышки являются предшественниками ядрышковых хромосом в интерфазе.

Е.В. Сабонеев (1989) в своих исследованиях с использованием иммуноцитогенетических методов сделал вывод о том, что интерфазные ядрышки и хромосомные ЯОР млекопитающих, окрашенные серебром, отражают транскрипционную активность генов рРНК [18]. Также было установлено, что способность определенного сайта данной хромосомы окрашиваться серебром постоянна у данного индивидуума, в то время как существуют индивидуальные вариации в числе и распределении ЯОР; способность данной хромосомы образовывать ядрышко передается по наследству [20].

Многие исследователи в ходе своих экспериментов выявили, что количество РНК и белка в цитоплазме зависит от объема ядрышка и концентрации в нем РНК. Вследствие чего был сделан вывод, что клетки, синтезирующие большое количество белка, имеют большое ядрышко или много ядрышек и, соответственно, в малоактивных клетках ядрышко маленькое или достаточно трудно обнаруживаемое [20].

Аргирофильные белки нуклеолин и нуклеофозмин. В состав ядрышка входят несколько ферментов: РНК-полимераза-1, РНК-метилаза, топоизомераза-1; ядрышковые протеины Р80 и Р105, фосфопротеины С23 и Р100, нуклеолин и другие [1, 31]. У млекопитающих, как и у человека, активация клеток сопровождается увеличением содержания многих ЯОР белков. К основным аргирофильным белкам, играющим ключевую роль в синтезе рРНК, относят нуклеолин (С23) и нуклеофозмин (NPM/B23). Окрашивание AgЯОР этими белками составляет 75%. Они обнаруживаются в ядрах клеток на протяжении всего жизненного цикла клетки, в то время как в S- и G-фазах отмечается увеличение их количества в 1,5–3 раза, они участвуют в регуляции функций РНК-полимеразы, транскрипции, репликации и рекомбинации ДНК, стабилизации структуры хроматина и мРНК, в регуляции митоза и апоптоза.

Научными исследованиями было доказано, что ядрышково-нуклеоплазматическая мобилизация NPM является ключевым молекулярным механизмом, определяющим его роль в клетке. Он является многофункциональным ядрышковым фосфопротеином и поддерживает структуру нуклеопротеинов, рибосомных субъединиц и ядрышек, регуляцию деления клеток и биогенеза рибосом, регулирует созревание рРНК [32, 33], контролирует дупликацию centrosом, участвует в реакциях при стрессах (УФ-облучение и гипоксия) [34], стабилизации генома, регуляции клеточного цикла, апоптозе, пролиферации клеток, в патологических процессах (развитие или прогрессирование рака) [35]. Многочисленные исследования связаны с важностью интерфазного количества AgЯОР в опухолевой патологии для диагностики и прогноза различных типов рака. В то же время не описано научных доказательств использования анализа AgЯОР как критерия распознавания отличий злокачественных новообразований от доброкачественных [22].

Было доказано, что ядрышково-нуклеоплазматическая мобилизация NPM является ключевым молекулярным механизмом, определяющим роль NPM в клетке. Роль NPM в клетках многофакторная и наиболее значимым является общий уровень экспрессии, статус фосфорилирования и субклеточной локализации. Ядрышковый белок B23 напрямую связан с патогенезом рака. Доказательством этого является мутация гена при многих гематологических заболеваниях [1]. Регулирование

процесса нуклеоплазматической транслокации, общего уровня экспрессии и генетическое изменение NPM являются ключевыми механизмами его онкогенной активности. Нуклеофозмин/B23 локализуется в зернистой области ядрышка и связан с прерибосомными частицами, отвечающим за созревание рибосомных структур; он является мобильным ядрышковым белком, перемещающимся между ядрышками и цитоплазмой.

NPM необходим для нормальных клеточных функций, и при изменении регуляции гиперэкспрессии, мутациях, транслокации, потери функции или спорадической делеции может произойти онкогенез [35]. Гиперэкспрессия NPM способствует росту клеток, ингибирует гибель клеток и ускоряет прогрессии цикла, способствующие входу в S-фазу при отсутствии p53 [24]. В то же время этому белку отводится особая роль в подавлении опухоли.

Это свойство нуклеолина позволило отнести его к ЯОР-ассоциированным белкам. Специфическая схожесть ЯОР с серебром была доказана с помощью ультраструктурных исследований, вследствие чего исследователи стали рассматривать этот метод в качестве диагностического критерия различных заболеваний. В ходе научных исследований было доказано, что количество AgЯОР значительно выше при злокачественных новообразованиях в сравнении с нормальными физиологическими или доброкачественными процессами, происходящими в организме. Большое по размеру ядрышко является особенностью диагностики быстрорастущих и делящихся клеток при онкологических заболеваниях.

NPM обладает функциями подавления пролиферации и роста внутри клеток и экспрессируется как в пролиферирующих, так и в злокачественных клетках. Повышенная экспрессия нуклеофозмина идентифицирована как значимый и независимый фактор, определяемый с помощью многофакторного анализа [36–39].

Метод окрашивания AgЯОР рассматривался многими исследователями в качестве полезного использования маркера пролиферации. Количественная оценка размера ядрышка параллельно с гистопатологической диагностикой злокачественных новообразований несколько ограничена. Метод окрашивания серебром, предложенный D. Plotton с коллегами (1986), при котором происходит окрашивание белков, ассоциированных с участками хромосом, содержащими гены рДНК (ядрышковые организаторы), позволил по-новому оценить перспективу его использования. Количество белков увеличивается за счет биогенеза рибосом и при окрашивании серебром визуализируется в виде четко очерченных черных точек, количество и площадь поверхности которых являются параметрами размера и активности ядрышек [19].

Многочисленные исследования, связанные с цифровой визуализацией, продемонстрировали корреляцию между повышенным содержанием AgЯОР и злокачественными образованиями. Некоторые ученые представили работы, в которых было указано на то, что количество AgЯОР коррелирует со временем удвоения клеточного цикла и при этом доля роста популяции опухолевых клеток влияет на оценку процесса. При этом другие ученые выявили корреляцию с гистологической степенью злокачественности.

Принцип, лежащий в основе метода идентификации маркера пролиферации, заключается в том, что биогенез рибосом и клеточная пролиферация тесно переплетены и для производства огромного количества

необходимых белков требуется очень высокая доля метаболической активности клеток для синтеза ДНК и удвоения клеток [19, 40].

D. Hernandez-Verdun (2006) в результате проведенных исследований сделал вывод, что структура ядрышка остается практически неизменной при обычной функциональной нагрузке определенных популяций клеток. В то же время было доказано, что в ходе клеточного цикла (дифференцирования и дедифференцирования, угнетения или активации синтеза рРНК) происходит значительная перестройка ядрышка [1].

В работах многих ученых была выдвинута гипотеза о том, что увеличение количества ядрышек свидетельствует об ампликации рДНК, а также что количество ядрышек может быть критерием дифференцирования клетки. Согласно литературным данным, количество ядрышек в клетке может изменяться, их число зависит от генного баланса клетки. В большинстве случаев количество ядрышек в клетке меньше, чем число ЯОР. Это связано с тем, что при новообразовании ядрышки сливаются вместе (одно с другим) и тем самым можно сказать, что в образовании одного ядрышка принимают участие несколько ЯОР хромосом [20].

Использование ЯОР для диагностики заболеваний человека и животных. Было проведено множество исследований, направленных на выяснение взаимосвязи между белками AgЯОР и опухолями, в ходе которых было доказано, что злокачественные клетки продуцируют больше аргирофильных белков, чем незлокачественные клетки. Кроме этого, экспрессия белков при онкологических заболеваниях в тканях тесно связана с делением клеток.

Белки, ассоциированные с аргирофильной областью ядрышковых организаторов, представляют большой интерес при различных заболеваниях. Многие ученые рассматривали взаимосвязь между AgЯОР и карциномой. R. Eroz с другими исследователями (2013) выявили, что количество AgЯОР в волосных фолликулах увеличивалось под действием гормона роста [22]. N. Imatoglu с коллегами (2016) сообщили, что количество ядрышек значительно выше у детей с синдромом Дауна [23]. S. Murgod с исследователями (2016) сообщили об увеличении количества ядрышек при подслизистом фиброзе полости рта и плоскоклеточном раке [41]. A.M. Lavezzi с коллегами (2016) исследовали изменения количества AgЯОР при выявлении повреждения нейронов у новорожденных [42]. E. Jajodia с другими исследователями (2017) изучали количество ядрышек при онкологическом поражении ротовой полости [43]. D.S. Rao с учеными (2017) обнаружили, что количество AgЯОР значительно увеличивается при лишае и лейкоплакии [29]. M. Gunduz и другие (2019) в своих исследованиях выявили зависимость лечения атопического дерматита от среднего числа ядер, содержащих AgЯОР, а также возможность их использования для подтверждения диагноза. Авторы предположили, что увеличение числа ядрышек, вероятно, происходит за счет увеличения клеток при воспалительном процессе, но необходимо выяснить, какие патологические изменения влияют на это. Также было выяснено, что возраст при этом не имел никакого значения и не было выявлено зависимости от протекающей тяжести заболевания [44].

Перспективы использования параметров ЯОР в ветеринарии и сельском хозяйстве заключаются не только в исследовании различных онкологических заболеваний. Так, описаны работы А.Г. Давидьян с коллегами (2017) по изучению активации и функционирования рибосомных

генов в оогенезе птиц с использованием флуоресцентной иммуногистохимии (антитела против нуклеофозмина, фибрилларина, UBF1) и гибридизации нуклеиновых кислот *in situ*. Ими была доказана перспективность 3D-реконструкции яичника на основе серийных гистологических срезов для количественной оценки гетерогенности популяции половых клеток в яичнике неполовозрелых самок птиц. Тем самым были получены данные о функциональном статусе ЯОР в ооцитах птиц [45].

И.П. Бобров с другими учеными (2018) провели оценку морфофункциональной активности АгЯОР гепатоцитов крысы при холодовом стрессе. В ходе экспериментальных данных наблюдалось уменьшение морфофункциональной активности ядрышек вследствие повреждающего действия на нуклеолярный аппарат холода [46].

В ходе исследований С.П. Данникова и А.Н. Квачко (2019) были проанализированы параметры АгЯОР в ядрах подоцитов почечных клубочков у нутрий в постнатальном онтогенезе с целью оценки белково-синтетической функции клеток. Было доказано, что параметры ядрышек у самцов и самок изменялись с разной периодичностью и зависели от половой принадлежности [47].

Е.А. Калаева и другие (2019) изучали динамику показателей белкового обмена и активности ЯОР у жи-

вотных с бронхопневмонией. Ими было предложено использовать параметры активности ядрышек для подтверждения диагноза, оценки состояния организма и эффективности терапии с учетом выбора лекарственных средств, а также прогноза течения заболевания [48].

П.М. Кленовицкий с коллегами (2019, 2021) проводили исследования, направленные на оценку основных характеристик аргирофильных областей в интерфазных лимфоцитах коз разных генотипов и выбор основных параметров для оценки состояния ЯОР с использованием компьютерного анализа. Ученые предложили для оценки состояния ядрышкообразующей системы целесообразное использование таких критериев, как число АгЯОР, средняя оптическая плотность АгЯОР, ядра и зоны, свободной от АгЯОР [49, 50].

Заключение

Таким образом, описанные выше данные позволяют говорить о перспективе применения описанных методов с использованием ЯОР для диагностики заболеваний у животных на новом уровне. Стоит также отметить, что основное свойство АгЯОР (окрашивание белков) при различных патологиях может использоваться с целью диагностики и прогноза заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hernandez-Verdun D. The nucleolus: a model for the organization of nuclear functions. *Histochem Cell Biol.* 2006.; 126: 135-148. DOI 10.1007/s00418-006-0212-3.
- Tcheliidze P., Benassarou A., Kaplan H., O'Donohue M.-F., Lucas L., Terryn C., Rusishvili L., Mosidze G., Lalun N., Ploton D. Nucleolar sub-compartments in motion during rRNA synthesis inhibition: Contraction of nucleolar condensed chromatin and gathering of fibrillar centers are concomitant. *PLoS ONE.* 2017; 12(11): e0187977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187977>.
- Новгородова И.П., Кленовицкий П.М., Иолчиев Б.С. Связь активности ЯОР с уровнем пролиферации и биосинтеза белка. Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2020; 3 (51): 125-135. DOI: 10.18286/1816-4501-2020-3-125-135.
- Van Sluis M., van Vuurena C., Mangana H. and McStay B. NORs on human acrocentric chromosome p-arms are active by default and can associate with nucleoli independently of Rna. *PNAS.* 2020; 117 (19): 10368-10377. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2001812117.
- Кленовицкий П.М., Онкорова Н.Т., Иолчиев Б.С., Багиров В.А., Моисейкина Л.Г. Анализ параметров, характеризующих ядрышковые организаторы в интактных лимфоцитах у домашних коз. *Вестник Марийского Государственного университета.* 2019; 5 (3): 298-304. DOI: 10.30914/24111-9687-2019-5-3-298-304.
- Кленовицкий П.М., Онкорова Н.Т., Иолчиев Б.С., Багиров В.А., Моисейкина Л.Г. Оценка ядрышек в интактных лимфоцитах овец с использованием компьютерного анализа изображений. *Теоретические и прикладные проблемы АПК.* 2018; 3: 42-46.
- Iolchiev B., Klenovitskiy M., Bagirov V., Novgorodova I., Volkova N., Khusnetdinova N., Prytkov Y. and Silanteva A. Analysis of Nucleoli in Intact Lymphocytes in Different Mammalian Species and Hybrids. *Journal of Biological Sciences.* 2022; 22 (1): 18-25.
- Минзюк Т.В., Кавцевич Н.Н. Оценка параметров районов организаторов ядрышка лимфоцитов морских млекопитающих. *Морские млекопитающие Голарктики.* 2018; 2: С. 40-48.
- Stępiński D. Functional ultrastructure of the plant nucleolus. *Protoplasma.* 2014; 251: 1285-1306. DOI 10.1007/s00709-014-0648-6.
- Chubb J.R., Boyle S., Perry P., Bickmore W.A. Chromatin motion is constrained by association with nuclear compartments in human cells. *Curr Biol.* 2002; 12: 439-445.
- Hork M., Kotala V., Anton M., Wesierska-Gadek J. Nucleolus and apoptosis. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2002; 973: 258-264.
- Stuart-Harris R., Caldas C., Pinder S.E., Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008; 17 (4): 323-334.
- Дейнеко Н.Л., Булычева Т.И., Ковригина А.М., Григорьев А.А. Экспрессия нового А3 антигена в клетках больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями. *Медицинская иммунология.* 2014; 16(5): 437-442. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-437-442>.
- Дейнеко Н.Л., Булычева Т.И., Григорьев А.А., Вольпина О.М., Владимиров Н.М. Экспрессия онкомаркера белка В23/нуклеофозмина в различных опухолевых клетках. *Иммунология.* 2015; 36(2): 153-158.
- Bukhari M.H., Niazi S., Khan S.A., Hashmi I., Perveen S., Qureshi S.S., Chaudhry N.A., Qureshi G.R. and Hasan M. Modified method of AgNOR staining for tissue and interpretation in histopathology. *Int. J. Exp. Path.* 2007; 88: 47-53. doi: 10.1111/j.1365-2613.2006.00522.x.
- Ahmad S.O., Baun J., Tipton B., Tate Y., Switzer R.C. Modification of AgNOR staining to reveal the nucleolus in thick sections specified for stereological and pathological assessments of brain tissue. *Heliyon.* 2019; 5: e03047. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e03047>.
- Howell W.M., Black D.A. Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method. *Experientia.* 1980; 36: 1014-1015.
- Сабонеева Е.В. Специфичность окрашивания ядрышковых организаторов азотнокислым серебром. *Цитология.* 1989; 31 (1): 5-15.
- Ploton D., Menager M., Jeannesson P., Himber G., Pigeon F., Adnelt J.J. Improvement in the staining and the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Hatched J.* 1986; 18: 5-14. <https://www.irb.basnet.by/ru>
- Gall J.G. The human nucleolus organizer regions. *Genes & Development.* 2019; 33: 1617-1618. <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.334748.119>.
- Eroz R., Yilmaz S., Cucer N. Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis in hair root cells of humans at different developmental stages and sex. *Biotechnic & Histochemistry.* 2013; 88: 267-271. <https://doi.org/10.3109/10520295.2013.769632>.
- Imamoglu N., Ero R., Canatan H., Demirtas H. and Saat C. Nuclear AgNOR Protein Enhancement in Nucleoplasm of Peripheral Blood Lymphocytes of Babies/Children With Down Syndrome. *Microscopy Research and Technique.* 2016; 79: 133-139. DOI 10.1002/jemt.22613.
- Embaló B., Parize H.N., Rivero E.R.C. Evaluation of cell proliferation in cystic lesions associated with impacted third molars. *Microsc Res Tech.* 2018; 81: 1241-1245. DOI: 10.1002/jemt.23128.
- Dobson J.M. Significant advances in veterinary oncology 60 years on. *Journal of Small Animal Practice.* 2019; 60: 711-722. DOI: 10.1111/jsap.13076.
- Hirai H. Chromosome Dynamics Regulating Genomic Dispersion and Alteration of Nucleolus Organizer Regions (NORs). *Cells* 2020; 9: 971. doi:10.3390/cells9040971.

27. Sonmez F.T. and Eroz R. The role of argyrophilic nucleolar organizing region-associated proteins in clinical exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of International Medical Research*. 2018; 46 (12): 4995-5003. DOI: 10.1177/0300060518788751.

28. Чучкова Н.Н., Плазиненко К.А., Сметанина М.В., Кормилиева Н.В. Ядерно-ядрышковые взаимоотношения и нуклеолярный стресс в гепатоцитах при гипергомоцистеинемии. *Гены & Клетки*. 2021; 16 (1): 37-42. DOI: 10.23868/202104005.

29. Rao D.S., Ali I.M., Annigeri R.G. Evaluation of diagnostic value of AgNOR and PAP in early detection of dysplastic changes in leukoplakia and lichen planus - a preliminary case-control study. *J. Oral. Pathol. Med.* 2017; 46: 56-60. doi: 10.1111/jop.12457.

30. Schufer C., Weipoltshammer K. Nucleolus and chromatin. *Histochemistry and Cell Biology*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1696-3>

31. Picart-Picolo A., Picault N. and Pontvianne F. Ribosomal RNA genes shape chromatin domains associating with the nucleolus. *Nucleus*. 2019; 10 (1): 67-72. <https://doi.org/10.1080/19491034.2019.1591106>.

32. Зенит-Журавлева Е.Г., Полковниченко Е.М., Лушников А.А., Трещалина Е.М., Букаева И.А., Райхлин Н.Т. Нуклеофозмин и нуклеолин: кодирующие гены и экспрессия в различных тканях животных и человека: обзор. *Молекулярная медицина*. 2012; 4: 24-31.

33. Lindström M.S., Jurada D., Bursac S., Orsolic I., Bartek J. & Volarevic S. Nucleolus as an emerging hub in maintenance of genome stability and cancer pathogenesis. *Oncogene*. 2018; 37(18): 2351-2366.

34. Wiesmann N., Gieringer R., Grus F. & Brieger J. Phosphoproteome profiling reveals multifunctional protein NPM1 as part of the irradiation response of tumor cells. *Translational Oncology*. 2019; 12 (2): 308-319.

35. Dermiani F.K., Khoei S.G., Afshar S., Amini R. The potential role of nucleophosmin (NPM1) in the development of cancer. *J. Cell Physiol*. 2021; 1-21. DOI: 10.1002/jcp.30406.

36. Li S., Zhang X., Zhou Z., Huang Z., Liu L., Huang Z. Downregulation of nucleophosmin expression inhibited proliferation and induced apoptosis in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2017; 46: 175-181. doi: 10.1111/jop.12482.

37. El-Gamal R.A.El-R., Hashem A.El-S., Habashy D.M., Elwafa M.A.Z.A., Boshnak N.H. Flow cytometry in detection of Nucleophosmin 1 mutation in acute myeloid leukemia patients: A reproducible tertiary hospital experience. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021; 43: 68-75. DOI: 10.1111/ijlh.13317.

38. Peng M., Ren J., Jing Y., Jiang X., Xiao Q., Huang J., Tao Y., Lei Li, Wang X., Yang Z., Yang Z., Zhan Q., Lin C., Jin G., Zhang X., Zhang L. Tumour-derived small extracellular vesicles suppress CD8+ T cell immune function by inhibiting SLC6A8-mediated creatine import in NPM1-mutated acute myeloid leukaemia. *J. Extracell Vesicles*. 2021; e12168. DOI: 10.1002/jev2.12168.

39. Koukoulas K., Giakountis A., Karagiota A., Samiotaki M., Panayotou G., Simos G. and Mylonis I. ERK signaling controls

productive HIF-1 binding to chromatin and cancer cell adaptation to hypoxia through HIF-1 α interaction with NPM1. *Molecular Oncology*. 2021; 15: 3468-3489. doi:10.1002/1878-0261.13080.

40. Derenzini M., Ceccarelli C., Santini D., Taffurelli M., Teresi D. The prognostic value of the AgNOR parameter in human breast cancer depends on the pRb and p53 status. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 755-761.

41. Murgod S., Channabasaviah G.H., Shivamurthy D.M., Ashok L., Krishnappa S.J. Prognostic potential of AgNORs in oral submucous fibrosis. *J. Int. Soc. Prevent. Communit. Dent*. 2016; 167-75. DOI:10.4103/2231-0762.178746.

42. Lavezzi A.M., Alfonsi G., Pusioli T., Maturri L. Decreased argyrophilic nucleolar organiser region (AgNOR) expression in Purkinje cells: first signal of neuronal damage in sudden fetal and infant death. *J Clin Pathol*. 2016; 69: 58-63. doi:10.1136/jclinpath-2015-202961.

43. Jajodia E., Raphael V., Shunyu N.B., Ralte S., Pala S. and Jitani A.K. Brush Cytology and Agnor in the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Acta Cytologica*. 2017; 61: 62-70. <https://doi.org/10.1159/000451050>.

44. Gunduz M., Okur M., Okan M.A., Sengil A.Z., Temel H., Comert M. The relationship of arginophilic proteins of the nuclear organized regions and atopic dermatitis in children. *Exp Dermatol*. 2019; 28: 1309-1312. <https://doi.org/10.1111/exd.14031>.

45. Давидьян А.Г., Кошель Е.И., Лаврова О.Б., Демин А.Г., Галкина С.А., Сайфитдинова А.Ф., Гагинская Е.Р. Функциональные особенности ядрышкового организатора в растущих ооцитах неполовозрелых самок птиц. *Онтогенез*. 2017; 48 (3): 263-269. DOI: 10.7868/S047514501703003X.

46. Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Долгатов А.Ю., Фоминых С.А., Алымова Е.Е. Морфофункциональная активность ядрышковых организаторов гепатоцитов крыс при глубокой водной гипотермии. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 1: 144-150. DOI 10.17513/spno.27366.

47. Даников С.П., Квачко А.Н. Активность областей ядрышковых организаторов в ядрах подоцитов почечных клубочков у нутрий в постнатальном онтогенезе. *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2019; 27-36. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanibiol.2019.3.27-36.

48. Калаева Е.А., Калаев В.Н., Ефимова К.А., Каверин Н.Н., Черницкий А.Е. Динамика показателей белкового обмена и активности ядрышкообразующих районов лимфоцитов в первый месяц жизни у телят в норме и при развитии бронхопневмонии. Генетика и разведение животных. 2019; 1: 34-42.

49. Кленовицкий П.М., Иолчиев Б.С., Багиров Б.С. Анализ параметров, характеризующих ядрышковые организаторы в интактных лимфоцитах у помесных коз. *Вестник Марийского Государственного университета*. 2019; 5 (3): 298-304. DOI: 10.30914/2411-9687-2019-5-3-298-304.

50. Кленовицкий П.М., Иолчиев Б.С., Ветох А.Н. Анализ параметров, характеризующих аргирофильные зоны в интактных лимфоцитах у домашних овец (*Ovis aries* L., 1758) и их гибридов с архаром (*Ovis ammon* L., 1758). *Аграрная наука*. 2021; 344 (1): 52-56. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-344-1-52-56>.

REFERENCES

1. Hernandez-Verdun D. The nucleolus: a model for the organization of nuclear functions. *Histochem Cell Biol*. 2006; 126: 135-148. DOI 10.1007/s00418-006-0212-3.

2. Tchelidze P., Benassarou A., Kaplan H., O'Donohue M.-F., Lucas L., Terryn C., Rusishvili L., Mosidze G., Lalun N., Ploton D. Nucleolar sub-compartments in motion during rRNA synthesis inhibition: Contraction of nucleolar condensed chromatin and gathering of fibrillar centers are concomitant. *PLoS ONE*. 2017; 12(11): e0187977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187977>.

3. Novgorodova I.P., Klenovickij P.M., Iolchiev B.S. Svyaz' aktivnosti NOR s urovнем proliferacii i biosinteza belka. *Vestnik Ul'yansovskoj gosudarstvennoj sel'skoxozyajstvennoj akademii*. 2020; 3 (51): 125-135. DOI: 10.18286/1816-4501-2020-3-125-135.

4. Van Sluis M., van Vuurena C., Mangana H. and McStay B. NORs on human acrocentric chromosome p-arms are active by default and can associate with nucleoli independently of Rbna. *PNAS*. 2020; 117 (19): 10368-10377. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2001811117.

5. Klenovickij P.M., Onkорова N.T., Iolchiev B.S., Bagirov V.A., Moisejkina L.G. Analiz parametrov, karakterizuyushhix yadry'skovy'e organizatory v intaktny'x limfocitax u pomesn'y'x koz. *Vestnik Marijskogo Gosudarstvennogo universiteta*. 2019; 5 (3): 298-304. DOI: 10.30914/2411-9687-2019-5-3-298-304.

6. Klenovickij P.M., Onkорова N.T., Iolchiev B.S., Bagirov V.A., Moisejkina L.G. Ocenka yadry'shek v intaktny'x limfocitax ovecz s ispol'zovaniem komp'yuternogo analiza izobrazhenij. *Teoreticheskie i prikladny'e problemy' APK*. 2018; 3: 42-46.

7. Iolchiev B., Klenovitskiy M., Bagirov V., Novgorodova I., Volkova N., Khusnetdinova N., Prytkov Y. and Silanteva A. Analysis of Nucleoli in Intact Lymphocytes in Different Mammalian Species and Hybrids. *Journal of Biological Sciences*. 2022; 22 (1): 18-25.

8. Minzyuk T.V., Kavcevic N.N. Ocenka parametrov rajonov organizatorov yadry'shka limfocitov morskix mlekopitayushhix. *Morskije mlekopitayushhie Golarkiki*. 2018; 2: S. 40-48.

9. Stępiński D. Functional ultrastructure of the plant nucleolus. *Protoplasma*. 2014; 251: 1285-1306. DOI 10.1007/s00709-014-0648-6.

10. Chubb J.R., Boyle S., Perry P., Bickmore W.A. Chromatin motion is constrained by association with nuclear compartments in human cells. *Curr Biol*. 2002; 12: 439-445.

11. Hork M., Kotala V., Anton M., Wesierska-Gadek J. Nucleolus and apoptosis. *Ann. N Y Acad. Sci*. 2002; 973: 258-264.

12. Stuart-Harris R., Caldas C., Pinder S.E., Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008; 17 (4): 323-334.

13. Dejneko N.L., Bul'ycheva T.I., Kovrigina A.M., Grigor'ev A.A. E'kspressiya novogo A3 antigena v kletkax bol'ny'x s razlichny'mi limfoproliferativny'mi zabolevaniyami. *Meditsinskaya immunologiya*. 2014; 16(5): 437-442. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-437-442>.

14. Dejneko N.L., Bul'ycheva T.I., Grigor'ev A.A., Vol'pina O.M., Vladimirova N.M. E'kspressiya onkomarkernogo belka B23/nukleofozmina v razlichny'x opuxolevy'x kletkax. *Immunologiya*. 2015; 36(2): 153-158.

15. Bukhari M.H., Niazi S., Khan S.A., Hashmi I., Perveen S., Qureshi S.S., Chaudhry N.A., Qureshi G.R. and Hasan M.

Modified method of AgNOR staining for tissue and interpretation in histopathology. *Int. J. Exp. Path.* 2007; 88: 47-53. doi: 10.1111/j.1365-2613.2006.00522.x.

16. Ahmad S.O., Baun J., Tipton B., Tate Y., Switzer R.C. Modification of AgNOR staining to reveal the nucleolus in thick sections specified for stereological and pathological assessments of brain tissue. *Heliyon*. 2019; 5: e03047. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e03047>.

17. Howell W.M., Black D.A. Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method. *Experientia*. 1980; 36: 1014-1015.

18. Saboneeva E.V. Specificnost' okrashivaniya yadry'shkovy'x organizatorov azotnokisly'm serebrom. *Citologiya*. 1989; 31 (1): 5-15.

19. Ploton D., Menager M., Jeannesson P., Himber G., Pigeon F., Adnett J.J. Improvement in the staining and the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Hatched J.* 1986; 18: 5-14.

20. <https://www.irb.basnet.by/ru>

21. Gall J.G. The human nucleolus organizer regions. *Genes & Development*. 2019; 33: 1617-1618. <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.334748.119>.

22. Eroz R., Yilmaz S., Cucer N. Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis in hair root cells of humans at different developmental stages and sex. *Biotechnic & Histochemistry*. 2013; 88: 267-271. <https://doi.org/10.3109/10520295.2013.769632>.

23. Imamoglu N., Eroz R., Canatan H., Demirtas H. and Saat C. Nuclear AgNOR Protein Enhancement in Nucleoplasms of Peripheral Blood Lymphocytes of Babies/Children With Down Syndrome. *Microscopy Research and Technique*. 2016; 79: 133-139. DOI 10.1002/jemt.22613.

24. Embal B., Parize H.N., Rivero E.R.C. Evaluation of cell proliferation in cystic lesions associated with impacted third molars. *Microsc Res Tech*. 2018; 81: 1241-1245. DOI: 10.1002/jemt.23128.

25. Dobson J.M. Significant advances in veterinary oncology 60 years on. *Journal of Small Animal Practice*. 2019; 60: 711-722. DOI: 10.1111/jsap.13076.

26. Hirai H. Chromosome Dynamics Regulating Genomic Dispersion and Alteration of Nucleolus Organizer Regions (NORs). *Cells* 2020; 9: 971. doi:10.3390/cells9040971.

27. Sonmez F.T. and Eroz R. The role of argyrophilic nucleolar organizing region-associated proteins in clinical exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of International Medical Research*. 2018; 46 (12): 4995-5003. DOI: 10.1177/0300060518788751.

28. Chuchkova N.N., Pazinenko K.A., Smetanina M.V., Kormilina N.V. Yadernno-yadry'shkovy'e vzaimootnosheniya i nukleolyarny'j stress v gepatocitax pri gipergomocisteinonii. *Geny' & Kletki*. 2021; 16 (1): 37-42. DOI: 10.23868/202104005.

29. Rao D.S., Ali I.M., Annigeri R.G. Evaluation of diagnostic value of AgNOR and PAP in early detection of dysplastic changes in leukoplakia and lichen planus - a preliminary case-control study. *J. Oral. Pathol. Med.* 2017; 46: 56-60. doi: 10.1111/jop.12457.

30. Schufer C., Weipoltshammer K. Nucleolus and chromatin. *Histochemistry and Cell Biology*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1696-3>

31. Picart-Piccolo A., Picault N. and Pontvianne F. Ribosomal RNA genes shape chromatin domains associating with the nucleolus. *Nucleus*. 2019; 10 (1): 67-72. <https://doi.org/10.1080/19491034.2019.1591106>.

32. Zenit-Zhuravleva E.G., Polkovnichenko E.M., Lushnikova A.A., Treshhalina E.M., Bukaeva I.A., Rajxlin N.T. Nukleofozmin i nukleolin: kodiruyushhie geny' i e'kspressiya v razlichny'x tkanyax zhivotny'x i cheloveka: obzor. *Molekulyarnaya medicina*. 2012; 4: 24-31.

33. Lindström M.S., Jurada D., Bursac S., Orsolic I., Bartek J. & Volarevic S. Nucleolus as an emerging hub in maintenance of genome stability and cancer pathogenesis. *Oncogene*. 2018; 37(18): 2351-2366.

34. Wiesmann N., Gieringer R., Grus F. & Brieger J. Phosphoproteome profiling reveals multifunctional protein NPM1 as part of the irradiation response of tumor cells. *Translational Oncology*. 2019; 12 (2): 308-319.

35. Dermani F.K., Khoei S.G., Afshar S., Amini R. The potential role of nucleophosmin (NPM1) in the development of cancer. *J. Cell Physiol*. 2021; 1-21. DOI: 10.1002/jcp.30406.

36. Li S., Zhang X., Zhou Z., Huang Z., Liu L., Huang Z. Downregulation of nucleophosmin expression inhibited proliferation and induced apoptosis in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2017; 46: 175-181. doi: 10.1111/jop.12482.

37. El-Gamal R.A.El-R., Hashem A.El-S., Habashy D.M., Elwafa M.A.Z.A., Boshnak N.H. Flow cytometry in detection of Nucleophosmin 1 mutation in acute myeloid leukemia patients: A reproducible tertiary hospital experience. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021; 43: 68-75. DOI: 10.1111/ijlh.13317.

38. Peng M., Ren J., Jing Y., Jiang X., Xiao Q., Huang J., Tao Y., Lei Li, Wang X., Yang Z., Yang Z., Zhan Q., Lin C., Jin G., Zhang X., Zhang L. Tumour-derived small extracellular vesicles suppress CD8+ T cell immune function by inhibiting SLC6A8-mediated creatine import in NPM1-mutated acute myeloid leukaemia. *J. Extracell Vesicles*. 2021; e12168. DOI: 10.1002/jev2.12168.

39. Koukoulas K., Giakountis A., Karagiota A., Samiotaki M., Panayotou G., Simos G. and Mylonis I. ERK signaling controls productive HIF-1 binding to chromatin and cancer cell adaptation to hypoxia through HIF-1α interaction with NPM1. *Molecular Oncology*. 2021; 15: 3468-3489. doi:10.1002/1878-0261.13080.

40. Derenzini M., Ceccarelli C., Santini D., Taffurelli M., Trere D. The prognostic value of the AgNOR parameter in human breast cancer depends on the pRb and p53 status. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 755-761.

41. Murgod S., Channabasaviah G.H., Shivamurthy D.M., Ashok L., Krishnappa S.J. Prognostic potential of AgNORs in oral submucous fibrosis. *J. Int. Soc. Prevent. Communit. Dent*. 2016; 167-75. DOI:10.4103/2231-0762.178746.

42. Lavezzi A.M., Alfonsi G., Pusioli T., Matturri L. Decreased argyrophilic nucleolar organiser region (AgNOR) expression in Purkinje cells: first signal of neuronal damage in sudden fetal and infant death. *J Clin Pathol*. 2016; 69: 58-63. doi:10.1136/jclinpath-2015-202961.

43. Jajodia E., Raphael V., Shunyu N.B., Ralte S., Pala S. and Jitani A.K. Brush Cytology and Agnor in the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Acta Cytologica*. 2017; 61: 62-70. <https://doi.org/10.1159/000451050>.

44. Gunduz M., Okur M., Okan M.A., Sengil A.Z., Temel H., Comert M. The relationship of arginophilic proteins of the nuclear organized regions and atopic dermatitis in children. *Exp Dermatol*. 2019; 28: 1309-1312. <https://doi.org/10.1111/exd.14031>.

45. Davidyan A.G., Koshel E.I., Lavrova O.B., Demin A.G., Galkina S.A., Saifitdinova A.F., Gaginskaya E.R. Functional features of the nucleolar organizer in growing oocytes of immature female birds. *Ontogenesis*. 2017; 48(3): 263-269. DOI: 10.7868/S047514501703003X.

46. Bobrov I.P., Lepilov A.V., Kryuchkova N.G., Dolgatsov A.Yu., Fominykh S.A., Alymova E.E. Morphofunctional activity of nucleolar organizers of rat hepatocytes during deep water hypothermia. *Modern problems of science and education*. 2018; 1:144-150. DOI 10.17513/spno.27366.

47. Dannikov S.P., Kvachko A.N. Activity of nucleolar organizer regions in glomerular podocyte nuclei in nutrias in postnatal ontogeny. *Problems of biology of productive animals*. 2019; 27-36. DOI: 10.25687/1996-6733. prodanimbol.2019.3.27-36.

48. Kalaeva E.A., Kalaev V.N., Efimova K.A., Kaverin N.N., Chernitsky A.E. Dynamics of indicators of protein metabolism and activity of nucleolar-forming regions of lymphocytes in the first month of life in normal calves and with the development of bronchopneumonia. *Genetics and animal breeding*. 2019; 1:34-42.

49. Klenovitsky P.M., Iolchiev B.S., Bagirov B.S. Analysis of parameters characterizing nucleolar organizers in intact lymphocytes in crossbred goats. *Bulletin of the Mari State University*. 2019; 5(3):298-304. DOI: 10.30914/2411-9687-2019-5-3-298-304.

50. Klenovitsky P.M., Iolchiev B.S., Vetokh A.N. Analysis of parameters characterizing argyrophilic zones in intact lymphocytes in domestic sheep (*Ovis aries* L., 1758) and their hybrids with argali (*Ovis ammon* L., 1758). *agricultural science*. 2021; 344(1): 52-56. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-344-1-52-56>.

ОБ АВТОРЕ:

Новгородова Инна Петровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии, e-mail: novg-inna2005@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-4617-1644>

ABOUT THE AUTHOR:

Inna Petrovna Novgorodova, Cand., Sci. (Biology.), Senior Researcher of the Laboratory of Cell Engineering, e-mail: novg-inna2005@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-4617-1644>