

СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ЯОР С УРОВНЕМ ПРОЛИФЕРАЦИИ И БИОСИНТЕЗА БЕЛКА

Новгородова Инна Петровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии

Кленовицкий Павел Михайлович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии

Иолчиев Байлар Садриддин оглы, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии

Федеральный научный центр животноводства - ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста (ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста)

142132, Московская область, г. Подольск, п. Дубровицы, д. 60, тел.: 8(4967) 65-11-51, e-mail: novg-inna2005@yandex.ru.

Ключевые слова: аргирофильные структуры, кровь, хромосомы, лимфоциты, ядрышковые организаторы (ЯОР), ядро.

Изучение роли отдельных структурных единиц клеток у животных имеет фундаментальное и прикладное значение. Одним из основных вопросов современной биологии является изучение механизма функционирования и взаимодействия структур клеточного ядра. Несомненный интерес представляет углубленное изучение структур клеточного ядра, связанных с пролиферативной и синтетической активностью клеток у животных. Часть хромосом содержит специализированные структуры - так называемые ядрышковые организаторы (ЯОР). Число этих субъединиц является полиморфным и зависит от комплекса факторов. Одними из основных факторов, влияющих на число ЯОР, является видовая принадлежность и индивидуальная особенность организма. В зоне ЯОР локализованы гены двух классов рРНК: 18S и 28S, которые входят в состав рибосом, принимая участие в их функционировании. ЯОР выполняют жизненно важные функции в клетках, участвуют в синтезе белков. Цель настоящего обзора - анализ полиморфизма ЯОР у домашних и сельскохозяйственных животных и выявление взаимосвязи хозяйственно-полезных признаков с полиморфизмом и строением ЯОР. По состоянию ЯОР можно косвенно оценить активность синтеза рибосомальной РНК и охарактеризовать пролиферативный потенциал клеток и состояние клеточной дифференцировки. Метафазные ЯОР используются в качестве индикатора физиологического и продуктивного состояния организма. Цитогенетические исследования, направленные на изучение внутривидового разнообразия животных, проводятся на основе локализации в клетках ЯОР.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме АААА-А18-118021590132-9 «Исследование молекулярно-биологических и физиолого-эмбриологических аспектов биоинженерных технологий для совершенствования генетических ресурсов и создания новых селекционных форм сельскохозяйственных животных и птицы».

Введение

У всех видов животных часть хромосом содержит специализированные структуры - так называемые ядрышковые организаторы (ЯОР). Они связаны с обеспечением процесса биосинтеза белка, их число в зависимости от вида может колебаться в довольно широких пределах. В интерфазной клетке они связаны со специальной структурой - ядрышком. Открытие связи между определенными хромосомами и ядрышком принадлежит С.Г. Навашину. Основная функция ядрышка заключается в синтезе рибосомальной РНК (рРНК), связанной с определенными этапами формирования клеточных структур рибосом, на которых и происходит синтез белков. С помощью метода гибридизации *in situ* было показано, что ЯОР содержит кластеры генов, ответственные за синтез РНК. В зоне ЯОР

локализованы гены двух классов рРНК: 18S и 28S, которые входят в состав рибосом.

ЯОР у различных видов животных. ЯОР локализуются у многих видов животных на спутничных хромосомах, ядрышко формируется в виде нити вторичной перетяжки или участка хромосомы, прилегающей к нити. Но у многих видов вторичные перетяжки в районах локализации ЯОР отсутствуют. В этом случае локализация ЯОР обеспечивается с помощью избирательного окрашивания. Наиболее универсальным методом является окраска серебром. Видовой полиморфизм хромосом домашних животных, несущих ЯОР достаточно большой [1-2].

У домашней свиньи (*Sus scrofa*) ЯОР локализованы в районах вторичных перетяжек 8 и 10 хромосом. У них отмечен породный полиморфизм по числу активных ЯОР. Стоит отметить,

что для европейских пород типичным является наличие активных кластеров генов рРНК на 10 хромосоме, а для азиатских - на хромосомах обеих пар. Данный признак наследуется в соответствии с менделеевскими правилами. Методом гибридизации *in situ* показано наличие генов рРНК и на 16 хромосоме свиньи, но данный кластер у свиней всех обследованных пород функционально неактивен, возможно, что в данном случае имеет место какой-то псевдоген.

ЯОР кролика выявлен в зонах коротких плеч 13, 16, 20 пар, а также длинных плеч 21 пары [1].

У представителей вида *B. taurus* и близкородственных ему видов семейств *Bos* *Bison* ЯОР локализованы на теломерных районах пяти пар хромосом: 2, 3, 4, 11 и 28 аутосом. Число активных ЯОР у семейства полорогих колеблется от 3 до 10. У принадлежащего к этому же семейству буйвола ЯОР выявляются на коротких плечах 3 и 4 пар и на акроцентрических хромосомах 6, 18 и 24.

У овец и коз, относящихся также к семейству полорогих, ЯОР локализованы в теломерных районах и расположены терминально на коротких плечах 1 пары, длинных 2 и 3 пар, а также акроцентрических хромосомах 4 и 25 у овец и на 2, 3, 4, 5 и 28 хромосомах - у коз.

У лошади ЯОР приурочены к теломерному району короткого плеча 1 пары и к вторичной перетяжке 31 хромосомы.

У домашнего осла, относящегося также к семейству эквидов, ЯОР несут короткие плечи 20, 21, 23, 24, и 29 хромосом.

У двугорбого верблюда ЯОР могут быть выявлены на восьми парах аутосом: 1, 4, 6, 7, 8, 18, 25 и 28. Но, как и у других видов с множественной локализацией ЯОР, далеко не на всех этих парах хромосом выявляются активные кластеры рРНК генов.

Так у нутрии (*Myocastor coypus*) гены ЯОР собраны в один кластер, локализованный в районе вторичной перетяжки на хромосоме 19. У американской норки в активном состоянии постоянно находятся кластеры р-генов на 8 и часто на одной или двух хромосомах 2-й пары [1].

Домашняя кошка относится к видам, для которых характерно малое число хромосом, несущих кластеры генов рРНК. ЯОР у нее локализован в районе вторичной перетяжки хромосомы F1.

У собаки ЯОР расположены терминально на трех парах аутосом 7, 11 или 8, 17 или 27 и Y-хромосоме. Это один из редких случаев, когда

Y-хромосома помимо генов, детерминирующих пол, содержит гены другой жизненно-важной системы [3].

Строение и функции ЯОР

ЯОР представляет собой небольшой участок хромосомной ДНК, кодирующий рибосомную РНК (цистроны рДНК) и содержащий хроматин, ответственный за формирование рибосомных РНК и представленный множественными (несколькими сотнями) копиями генов рРНК, на каждом из которых синтезируются высокомолекулярные РНК-предшественники. Рибосомные гены (рДНК) расположены в ЯОР (Nucleolus organizer regions -NOR) на коротких плечах акроцентрических хромосом. Метафазные транскрипционно активные ЯОР появляются как хромосомные признаки, называемые вторичными перетяжками, которые являются ахроматическими и подвергаются окрашиванию серебром [4]. В фазе G1 представлены все ЯОР как одиночные точки, в S фазе содержание клеток уменьшается. Это происходит в результате реорганизации ЯОР в ходе репликации рДНК [5]. Можно предположить, что статус компетентности хроматида устанавливается после репликации и не меняется до следующей S фазы.

Кластеры рибосомных генов обычно располагаются в теломерных регионах в локализации с теломерными повторами, на коротких плечах акроцентрических хромосом [6-7] и редко в интерстициальных районах [8-9]. У многих видов прителомерные ЯОР множественны и варьируют в копийности [10-12]. Кластеры рибосомных генов локализуются на аутосомах. Для разных видов определена консервативность расположения ЯОР в зависимости от вида в интерстициальном положении на субметацентрических хромосомах.

Последовательности рДНК характеризуются высокой степенью консервативности, изменением копийности [13], а также содержанием рДНК в ЯОР у индивидов [14], между клетками одного индивида [15] и различной локализацией у разных видов животных [16].

Состояние ядрышкового аппарата является одним из показателей функциональной активности клетки при различных патологических и физиологических процессах. Кислые негистоновые белки ядрышка (C23, B23, UBF и РНК-полимераза) отвечают за активизацию и контроль транскрипции рибосомных генов. Эти белки являются аргирофильными, они могут выявляться методом серебрения и поэтому количественные параметры ядрышек могут кос-

венно отражать активность рибосомных генов [17]. Изучение областей ЯОР позволяет оценить готовность клеток к синтезу 18S- и 28S-классов рРНК, имеющих непосредственное отношение к синтезу белка [18]. Изменение количества транскрипционно активных ЯОР может варьировать даже между клетками и тканями одного индивида [19] вследствие метилирования некоторых кластеров.

Ядрышко - это динамичная органелла клетки, структура которого отражает уровни трех основных процессов, связанных с биогенезом рибосом: синтез прерибосомальной рибонуклеиновой кислоты (преРНК), процессинг и миграцию рибонуклеопротеидных частиц в нуклеоплазму [20]. Ядрышко, представленное белками и рибонуклеопротеидами, является самой плотной структурой ядра, не имеющей мембраны. Оно не является отдельной от хроматина структурой, а является его производной, содержащей гены рРНК. Размеры ЯОР характеризуют синтез рРНК и позволяют оценить белково-синтетическую функцию клетки [21], а также могут отражать пролиферативный потенциал клеток и состояние клеточной дифференцировки [22]. Одним из замечательных свойств ядрышек является 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 [23-24].

В ходе онтогенетического развития организма происходит снижение индекса ЯОР в интерфазных ядрах лимфоцитов за счет уменьшения пролиферативных и метаболических процессов в клетках. Во многих исследованиях было доказано, что некоторые заболевания, а также вредные вещества окружающей среды вызывают повышение индекса ЯОР в лимфоцитах человека и животных и активизацию этих районов хромосом [25-28]. Для многих изученных видов свойственным является межклеточный и межиндивидуальный полиморфизм по ЯОР. Это может выражаться в виде гетероморфизма зон вторичных перетяжек или в разном количестве ЯОР внутри видов с множественной их локализацией. Встречаются и исключения, так, например, клетки дробящихся яиц, для которых характерно отсутствие ядрышек на ранних этапах эмбриогенеза, или клетки, закончившие развитие (некоторые клетки крови) [29]. Для расположения ЯОР особенно характерны места вторичных перетяжек, но встречаются и перетяжки, не имеющие ЯОР, а в некоторых случаях - даже от-

сутствие перетяжек [30].

Методы изучения ЯОР

В последние годы внимание ученых привлекают аргирофильные белки, ассоциированные с зонами областей ЯОР, выявленных с помощью коллоидного серебра [31]. Ядрышко является основным показателем, координирующим клеточный ответ на стрессовые воздействия [8, 32]. Эти белки рассматривают в качестве маркеров интенсивно пролиферирующих клеток, в которых происходит активный синтез белка [33-39]. Способность транскрипционно активных ядрышковых организмов окрашиваться азотнокислым серебром (AgNO₃) лежит в основе возможности выявления и анализа ЯОР на цитологических препаратах [40-41], а по количеству аргирофильных белков, ассоциированных с областями ЯОР в ядре (площадь ЯОР), можно судить об уровне синтеза рРНК [21, 42-43]. До 75% окрашивания ЯОР составляют два аргирофильных белка С23 (нуклеолин) и В23 (нуклеофозмин), которые играют важную роль в синтезе рРНК [44]. Эти белки выявляются в ядрах клеток на протяжении всего клеточного цикла, их количество увеличивается в S- и G₂-фазы в 1,5-2 раза [43]. В ходе различных исследований была доказана обратная зависимость между количественным содержанием ЯОР и длительностью клеточного цикла [45].

Методика выявления ЯОР позволяет выявлять их за счет реакции восстановления ионов серебра карбоксильными, дисульфидными и сульфгидрильными группами, связанных с ними белков [46]. Морфометрический анализ позволяет оценивать белково-синтетическую функцию клеток, т.к. является важным показателем степени дифференцировки клеток и функциональной нагрузки на клеточные комплексы [47-48], а также может использоваться для оценки продолжительности клеточного цикла [45, 49].

Участие ЯОР было обнаружено в хромосомных разрывах, обменах и транслокациях, а также в формировании ломких сайтов в соматических клетках [16, 6]. ЯОР по сравнению с другими компонентами хромосом обладают следующими уникальными свойствами:

- 1) Активная транскрипция при высокой повторяемости.
- 2) Вариация количества ядрышек в больших пределах без существенных последствий для фенотипа.
- 3) Изменение ЯОР в зависимости от числа последовательностей, количества на геном и числа на хромосому.

4) Возможность участия в обменах, в т.ч. и между гомологичными последовательностями, их локализация может быть обусловлена и несколькими местами с негомологичными хромосомами.

5) Характеризуются повторяющейся ДНК.

Среди особей одного вида число, положение, длина и форма ЯОР могут варьировать [50-53]. Как правило, размеры ЯОР пропорциональны количеству генов, кодирующих рРНК. В то же время в зависимости от транскрипционной активности генов может изменяться форма ЯОР после окрашивания серебром [52, 54].

Вариации ЯОР могут быть связаны с различной экспрессией генов рРНК в течение предшествующей интерфазы [55]. Использование окраски серебром позволяет выявлять только активные ЯОР и фактические участки транскрипции рДНК должны быть проверены более специфическими методами, такими как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с использованием 18S или 28S рДНК-зондов, которые указывают на локусы рДНК [56, 53]. Изменчивость ЯОР также отражает географические кариотипические вариации.

Значительно реже кластеры рибосомных генов располагаются на половых хромосомах. У млекопитающих гетерогаметный пол и инактивация X-хромосомы являются проблематичными при фиксации расположения ЯОР на половых хромосомах. У некоторых сумчатых наблюдается расположение ЯОР на X-хромосоме. Предполагается, что X-хромосомы могут частично или полностью избегать инактивации.

Использование ЯОР

Определение параметров метафазных ЯОР используют в изучении межхромосомной, межклеточной, межиндивидуальной, межвидовой и межпопуляционной изменчивости. Проводят цитогенетические исследования внутривидового разнообразия животных по локализации ЯОР в клетках [57].

С целью повышения точности активности рибосомных генов Н.Г. Ляпунова с коллегами (1988) [58] разработали бальную систему активности ЯОР на метафазных хромосомах и использовали ее для изучения фенотипического проявления дозы гена.

Использование метафазных ЯОР в качестве теста, характеризующего физиологическое и продуктивное состояние организма, также представляет определенный интерес. Так Л.К. Эрнст с другими учеными (2009) [2] на основании прямого подсчета ЯОР показали достовер-

ное их увеличение у трансгенных свиней. Однако такой подход позволяет лишь частично оценить активность ЯОР у животных.

С.К. Бутеевой (2014) [28] были проведены исследования, направленные на изучение активности и полиморфизма интерфазных ядрышкообразующих районов хромосом (ИЯОР) и их связь с продуктивными показателями у свиней разной селекции. У домашней свиньи ЯОР соответствуют местам вторичных перетяжек хромосом 8 и 10. Имеются литературные данные о межклеточном и межиндивидуальном полиморфизме по числу ЯОР. Это число может варьировать от 2 (только на гомологах 10-й пары) до 4 (на обоих гомологах 8-й и 10-й пар) [1].

А.С. Копытко и А.Н. Квочко (2014) [57] изучали возможность прогнозирования продуктивности кур по параметрам ЯОР. Этими авторами была определена корреляционная взаимосвязь между площадью эритроцитов, площадью ядра эритроцитов, а также ядерно-плазматическое отношение, количество областей ЯОР и их суммарная площадь.

Однако, балльная система оценки обладает недостаточной точностью в силу небольшого количества градаций, по которым оценивается ЯОР. Наиболее полную информацию можно получить на основании анализа активности рибосомных генов в интерфазных клетках. Изучение интерфазных клеток представляет интерес в плане использования ЯОР для оценки пролиферативного уровня синтетических процессов, направления и уровня дифференцировки клеток, а также функциональной активности клеток с привлечением методов компьютерного анализа микроскопических изображений.

С.А. Бугоркова с другими исследователями (2015) [58] изучали состояние ядрышкового аппарата лимфоцитов периферических лимфоидных органов лабораторных животных, иммунизированных против чумы и туляремии с целью возможности их применения для разработки вакцин против особо опасных инфекций. Ими было установлено, что увеличение доли клеток с 3 и более позитивными ЯОР в ядрах лимфоцитов периферических органов иммунной системы у биомоделей косвенно отражается в клеточном звене иммунитета.

Изучение ЯОР имеет определенное значение для диагностики гемобластозов [59]. Нормальные и опухолевые клетки часто отличаются друг от друга количеством выявляемых ядрышек и интенсивностью их окрашивания. Для оценки пролиферативной активности клеток

используют иммуногистохимическое определение уровня антигена Ki-67. Доказана связь этого маркера при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ), а также при других заболеваниях [60].

А.Г. Давидьян с коллегами (2017) [61] изучали активацию и функционирование рибосомных генов в оогенезе птиц. Активация ЯОР в ооцитах цыплят *Gallus gallus domesticus* была подтверждена с помощью флуоресцентной иммуногистохимии (ИГХ) (антитела против нуклеофозмина, фибрилларина, UBF1) и гибридизации нуклеиновых кислот *in situ* (FISH с зондом к ITS1 на пре-рРНК). Исследователям удалось выяснить, что в яичнике цыпленка фрагментация ядрышка в ооцитах поздней стадии происходит после полной инактивации рибосомных генов: фрагменты ядрышка содержат фибрилларин, но не содержат молекул пре-рРНК. Показана перспективность 3D-реконструкции яичника на основе серийных гистологических срезов для количественной оценки гетерогенности популяции половых клеток в яичнике неполовозрелых самок птиц. Данные этих ученых подтвердили функциональный статус ЯОР в ооцитах неполовозрелых самок птиц.

Одной из важных характеристик типа оогенеза у животных является особенность функционирования ЯОР в ядрах растущих ооцитов. При гипертранскрипционном типе [62] запас рРНК в ооците обеспечивается работой ЯОР, при котором в ядре присутствует от одного до нескольких тысяч ядрышек. Полигеномный (нутриментарный) тип характеризуется полностью инактивированным ЯОР, а накопление рРНК в ооците обеспечивается транспортом молекул через цитоплазматические мосты из вспомогательных клеток (трофоцитов) [63-64].

П.М. Кленовицким с другими учеными (2018, 2019) [65-66] было установлено влияние генотипа коз на величину параметров, характеризующих активность рибосомных генов в интактных лимфоцитах. Необходимо отметить, что, как было показано ранее, между числом кластеров генов рРНК и числом окрашиваемых азотнокислым серебром центров на интактных лимфоцитах существует прямая связь.

В.И. Трухачев и другие ученые (2019) [47] изучали белково-синтетическую функцию по параметрам активности областей ЯОР в подоцитах почек индеек в постнатальном онтогенезе. Работа этих исследователей позволила расширить знания о биологических особенностях этого вида птиц, позволяющих прогнозировать профилактику и диагностику различных заболе-

ваний.

Заключение

Изучение активности областей ЯОР в животной клетке стало актуальной для фундаментальных и прикладных исследований, поскольку их параметры характеризуют синтез рРНК и позволяют оценить белково-синтетическую функцию клетки, а также могут отражать пролиферативный потенциал клеток и состояние клеточной дифференцировки. Измерения параметров областей ЯОР могут использоваться для оценки продолжительности клеточного цикла в условных единицах.

Библиографический список

1. Графодатский, А. С. Хромосомы сельскохозяйственных и лабораторных млекопитающих : атлас / А. С. Графодатский, С. И. Раджабли. – Новосибирск : Наука : Сибирское отделение, 1988. - 127 с.
2. Состояние хромосомного аппарата у свиней, трансгенных по гену соматолиберина человека MT1/RHGH / Л. К. Эрнст, П. М. Кленовицкий, В. А. Багиров, Н. А. Волкова, Н. А. Зиновьева, И. В. Гусев, С. С. Данч, Г. Брем // Сельскохозяйственная биология. - 2009. - № 2. - С. 31-36.
3. Цитогенетика животных / П. М. Кленовицкий, В. А. Багиров, Н. А. Зиновьева, Ш. Н. Нашибов, Б. С. Иолчиев. - Москва, 2007. - 81 с.
4. UBF-binding site arrays form pseudo-and sequester the RNA polymerase I transcription machinery / C. Mais, J. E. Wright, J. L. Prieto, S. L. Raggett, B. McStay // Genes Development. - 2005. - 19(1). - PP. 50-64. DOI: 10.1101/gad.310705.
5. NORs and Their Transcription Competence during the Cell Cycle / E. Smirnov, M. Kalmarova, K. Koberna, Z. Zemanova, J. Malinsky, M. Masata, Z. Cvackova, K. Michalova, I. Raska // Folia Biologica. - 2006. - 52. - PP. 59-70.
6. Проскуракова, А. А. Хромосомная эволюция в отряде Китопарнокопытные (Cetartiodactyla, Mammalia) : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.07 – молекулярная генетика / Проскуракова Анастасия Андреевна. ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН. - Новосибирск, 2019. - 144 с.
7. Pederson, T. The nucleolus / T. Pederson // Cold Spring Harbor perspectives in biology. - 2011. - V. 3, № 3. - 517 p. – URL : a000638. <https://doi.org/10.1083/jcb.200812014>.
8. Karyotypic analysis of nilgai, *Boselaphus tragocamelus* (Artiodactyla: Bovidae) / D. S.

Gallagher, S. K. Davis, M. De Donato, A. Burzlaff // *Chromosome Research*. - 1998. - V. 6, № 7. - PP. 505-514. DOI: 10.1023/A: 1009268917856.

9 Interstitial NORs, Fragile Sites, and Chromosome Evolution: A Not So Simple Relationship-The Example of *Melolontha melolontha* and Genus *Protaetia* (Coleoptera: Scarabaeidae) / A.-M. Dutrillaux, B. Carton, L. Cacheux, B. Dutrillaux // *Cytogenetic and genome research*. - 2016. - V. 149, № 4. - PP. 304-311. DOI: 10.1159 / 000448931.

10. Volleth, M. Differences in the location of nucleolus organizer regions in European vespertilionid bats / M. Volleth // *Cytogenetic and Genome Research*. - 1987. - V. 44, № 4. - PP. 186-197. DOI: 10.1159 / 000132371.

11. Extensive polymorphism and chromosomal characteristics of ribosomal DNA in the characid fish *Triportheus venezuelensis* (Characiformes, Characidae) / M. Nirchio, C. Oliveira, I. A. Ferreira [et al.] // *Genetics and Molecular Biology*. - 2007. - V. 30, № 1. - PP. 25-30. DOI: 10.1590/S1415-47572007000100007.

12. Данников, С. П. Активность областей ядрышковых организаторов в ядрах подоцитов почечных клубочков у нутрий в постнатальном онтогенезе / С. П. Данников, А. Н. Квочко // *Проблемы биологии продуктивных животных*. - 2019. - С. 27-36. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.3.27-36.

13. Winking, H. Variable positions of NORs in *Mus musculus* / H. Winking, K. Nielsen, A. Gropp // *Cytogenetic and Genome Research*. - 1980. - V. 26, № 2-4. - PP. 158-164. DOI: 10.1159 / 000131437.

14. Britton-Davidian, J. Chromosomal dynamics of nucleolar organizer regions (NORs) in the house mouse: micro-evolutionary insights / J. Britton-Davidian, B. Cazaux, J. Catalan // *Heredity*. - 2012. - V. 108, № 1. - PP. 68-74. DOI: 10.1038/hdy.2011.105.

15. Human rRNA gene clusters are recombinational hotspots in cancer / D. M. Stults, M. W. Killen, E. P. Williamson, J. S. Hourigan // *Cancer research*. - 2009. - V. 69, № 23. - PP. 9096-9104. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2680.

16. Gerbault-Seureau, M. The Relationship between the (In-) Stability of NORs and Their Chromosomal Location: The Example of Cercopithecidae and a Short Review of Other Primates / M. Gerbault-Seureau, L. Cacheux, B. Dutrillaux // *Cytogenetic and genome research*. - 2017. - V. 153, № 3. - PP. 138-146. DOI: 10.1159/000486441.

17. Goessens, G. Nucleolar structure / G.

Goessens // *International Review of Cytology*. - 1984. - V.87. - PP.107-158.

18. Сапрунов, Д. А. Параметры активности ядрышковых организаторов в эритроцитах у индеек в постнатальном онтогенезе / Д. А. Сапрунов, А. Ю. Криворучко, А. Н. Квочко // *Ветеринарная патология*. - 2010. - № 3. - С. 81-85.

19. Transcriptional repression mechanisms of nucleolus organizer regions (NORs) in humans and chimpanzees / A. K. Z. Guillén, Y. Hirai, T. Tanoue, H. Hirai // *Chromosome Research*. - 2004. - V. 12, № 3. - PP. 225-237. DOI: 10.1023 / b: chro.0000021911.43225.eb.

20. 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 / I. P. Bobrov, T. M. Cherdantseva, M. N. Myadelets, A. V. Lepilov, I. V. Klimachev, A. Yu. Dolgakov, A. F. Lazarev, A. M. Avdalyan // *International Scientific Review*. - 2017. - V. 39. - PP. 47-53.

21. Cooper, G. M. *The cell. A molecular approach*. Sunderland (MA) : Sinauer Associate / G. M. Cooper. - 2000. - 625 p. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963>.

22. Аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов - маркеры скорости клеточной пролиферации / Н. Т. Райхлин, И. А. Букаева, Н. А. Пробатова, Е. А. Смирнова // *Архив патологии*. - 2006. - № 3, Т. 8. - С. 47-51.

23. Миронова, А.А. Цитологический анализ реакции ядрышковой РНК и РНК-связывающих белков на действие окислительного стресса в клетках HeLa / А. А. Миронова, Н. В. Барыкина, О. В. Зацепина // *Цитология*. - 2014. - № 7. - С. 489-499. DOI: 10.1134/S1990519X14060054.

24. Амелина, И. В. Ядрышкообразующие районы хромосом и адаптация у человека / И. В. Амелина // *Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур*. - 2015. - № 3. - С. 1-8.

25. Количественный анализ ядрышкообразующих районов хромосом у крупного рогатого скота в норме и патологии / С. И. Логинов, О. Н. Семенова, Н. И. Илюшина, С. Г. Куликова, Н. В. Унагаева // *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки*. - 2004. - № 3. - С. 103-106.

26. Минина, В. И. Геномные дозы активных генов рРНК у рабочих коксохимического производства / В. И. Минина, В. Г. Дружинин // *Генетика*. - 2004. - Т. 40, № 12. - С. 1702-1708.

27. Киселева, Т. Ю. О полиморфизме активности районов ядрышкового организатора хромосом у различных пород крупного рогатого скота / Т. Ю. Киселева, А. Ф. Яковлев, А. Ф. Смирнов // *Сельскохозяйственная биология*. - 1985. - № 4. - С. 100-103.
28. Бутеева, С. К. Влияние генофонда свиней на активность и полиморфизм интерфазных ядрышковых организаторов лимфоцитов / С. К. Бутеева // *Вестник Новосибирского государственного аграрного университета*. - 2014. - № 3 (32). - С. 62-66.
29. Ченцов, Ю. С. Ультраструктура клеточного ядра / Ю. С. Ченцов, В. Ю. Поляков. - Москва : Наука, 1974. - 175 с.
30. Челидзе, П. В. Морфофункциональная классификация ядрышек / П. В. Челидзе, О. В. Зацепина // *Успехи современной биологии*. - 1988. - Т. 105, № 2. - С. 252-268.
31. Каплунова, В. Н. Параметры активности ядрышковых организаторов в эритроцитах у гусей в постнатальном онтогенезе / В. Н. Каплунова, А. Н. Квочко, А. Ю. Криворучко // *Аграрный вестник Урала*. - 2010. - № 3 (69). - С. 82-83.
32. Морфофункциональная активность ядрышковых организаторов гепатоцитов крыс при глубокой водной гипотермии / И. П. Бобров, А. В. Лепилов, Н. Г. Крючкова, А. Ю. Долгатов, С. А. Фоминых, Е. Е. Алымова // *Современные проблемы науки и образования*. - 2018. - № 1. - С. 144-150. DOI 10.17513/spno.27366.
33. Мушкамбаров, Н. Н. Молекулярная биология / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. - 536 с.
34. The mechanisms determining the nucleolar-organizing regions inactivation of domestic horse chromosomes / E. Slota, M. Wnuk, M. Bugno, A. Pienkowska-Schelling, C. Schelling, A. Bratus, Z. Kotylak // *Journal of Animal Breeding and Genetics*. - 2007. - V. 124, No. 3. - PP. 163-171. DOI: 10.1111 / j.1439-0388.2007.00642.x.
35. Correlation between the histopathological diagnosis by AgNOR count and AgNOR area in canine mammary tumors / K. Bundgaard-Andersen, A. Flagstad, A. L. Jensen, E. Hellmén, D. Trerè // *Journal of Veterinary Inter Medicine*. - 2008. - V. 22, No. 5. - PP. 1174-1180. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2008.0144.x.
36. The traffic of proteins between nucleolar organizer regions and prenucleolar bodies governs the assembly of the nucleolus at exit of mitosis / E. Muro, J. Gébrane-Younis, A. Jobart-Malfait, E. Louvet, P. Roussel, D. Hernandez-Verdun // *Nucleus*. - 2010. - V. 1, No. 2. - PP. 202-211. DOI: 10.4161/nucl.1.2.11334.
37. Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis for cytologic discrimination of follicular thyroid lesions / M. Oktay, R. Eroz, N. A. Oktay, H. Erdem, F. Başar, L. Akyol, N. Cucer, A. Bahadır // *Biotechnic Histochemistry*. - 2015. - V. 90, № 3. - PP. 179-183. DOI 10.3109/10520295.2014.976271.
38. Howell, M. Controlled silverstaining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method / M. Howell, D. A. Black // *Experientia*. - 1980. - 36 (8). - PP. 1. DOI: 10.1007 / BF01953855.
39. The nucleolus: structure/function relationship in RNA metabolism / D. Hernandez-Verdun, P. Roussel, M. Thiry, V. Sirri, D. L. Lafontaine // *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*. - 2010. - V. 1, № 3. - PP. 415-431. DOI: 10.1002/wrna.39.
40. Derencini, M. The AgNORs / M. Derencini // *Micron*. - 2000. - 31. - PP. 117-120. DOI: 10.1016 / s0968-4328 (99) 00067-0.
41. Sirri, V. The AgNORs proteins quantitative changes during the cell cycle / V. Sirri, P. Roussel, D. Hernandez-Verdun // *Micron*. - 2000. - 31. - PP. 121-126. DOI: 10.1016/S0968-4328(99)00068-2.
42. Roussel, P. Identification of Ag-NOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity / P. Roussel, D. Hernandez-Verdun // *Experimental Cell Research*. - 1994. - № 214. - с.465-472.
43. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time / V. Canet, M. P. Montmasson, Y. Usson, F. Giroud, G. Brugal // *Cytometry*. - 2001. - V. 43, № 2. - PP. 110-116.
44. Функциональная морфология ядрышкообразующих районов хромосом и ядрышек в клетках линии множественной миеломы человека I. Изменение морфологии и характера серебрения ядрышкообразующих районов хромосом клеточных линий RPMI 8226 и U 266, различающихся по степени дифференцировки, на протяжении 7 сут после пересева клеток / В. И. Турилова, Т. Д. Смирнова, М. П. Самойлович, Т. Р. Сухих // *Цитология*. - 1998. - 40 (6). - С. 536-547.
45. Nucleolar organizer regions (NORs). Their significance in the determination of the origin of the lymphoid vessels / N. Papadopoulos, C. Simopoulos, A. Hatzimichael, A. Kotini, D. Tamiolakis // *Panminerva medica*. - 2003. - V. 45, № 1. - PP. 63-77.
- 46 Cellular proliferation, differentiation and apoptosis in polyether-polyurethane sponge

implant model in mice / P. P. Campos, S. P. Andrade, L. Moro, M. A. Ferreira, A. C. Vasconcelos // *Histology and histopathology*. - 2006. - V. 21, № 12. - PP. 1263-1270. DOI: 10.14670 / HH-21.1263. DOI: 10.14670 / HH-21.1263

47. Параметры областей ядрышковых организаторов в подоцитах почек индеек в постнатальном онтогенезе / В. И. Трухачев, А. Н. Квочко, Д. А. Сапрунов, С. П. Данников, А. Ю. Криворучко, В. С. Скрипкин, П. А. Хоришко, В. Я. Никитин // *Известия Тиммерязевской сельскохозяйственной академии*. - 2019. - В. 5. - С. 138-148. DOI 10.34677/0021-342x-2019-5-138-148.

48. The chromosomes of terraranan frogs, insights into vertebrates cytogenetics / M. Schmid, C. Steinlein, J. P. Bogart, W. Feichtinger, P. León, E. La Marca, L. M. Díaz, A. Sanz, S.-H. Chen, S. B. Hedges // *Cytogenetic and Genome Research*. - 2010. - V. 130-131 (1-8). - PP. 1-14. Doi: 10.1159 / 000301339.

49. Discovery of polymorphism of nucleolar organizer regions (NORs) and whole-arm translocation (WAT) between chromosome 8 and 9 of lowland agile gibbon (*Hylobates agilis unko*) in Thailand / A. Tanomtong, S. Khunsook, P. Supanum, S. Kaewsri, N. A. Srisamoot // *Cytologia*. - 2010. - V. 75 (1). - PP. 15-21. DOI: 10.1508/cytologia.75.15

50. Size polymorphism survey of nucleolar organizer regions (NORs) in Hampshire boars / B. Danielak-Czech, M. Babicz, A. Kozubska-Sobocinska, B. Rejduch, E. E. Sectio // *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, Zootechnica*. - 2013. - V. 31 (4). - PP. 8-13.

51. Variability of NOR patterns in European water frogs of different genome composition and ploidy level / A. Zaleśna, M. Florek, M. Rybacki, M. Ogielska // *Comparative Cytogenetics*. - 2017. - V. 11(2). - PP. 249-266. DOI: 10.3897/CompCytogen.v11i2.10804 <http://compcytogen.pensoft.net>.

52. Скоринов, Д. В. Ядрышковый организатор и половые хромосомы: есть ли между ними связь? (на примере ANURA) / Д. В. Скоринов, Р. А. Пасынкова, С. Н. Литвинчук // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. - 2019. - № 2 (26). - С. 164-178. DOI 10.21685/2307-9150-2019-2-16.

53. Reeder, R. H. rRNA synthesis in the nucleolus / R. H. Reeder // *Trends in Genetics*. - 1990. - V. 6. - PP. 390-395. Doi.org/10.1016/0168-9525(90)90298-K.

54. Chromosomal localization of the 18S and 28S ribosomal RNA genes using FISH and AgNO3 banding in *Hynobius quelpaertensis*, *H. tsuensis* and *Onychodactylus koreanus* (Urodela: Hynobiidae) /

K. Iizuka, Y. Matsuda, T. Yamada, T. Nakazato, S. K. Sessions // *Current Herpetology*. - 2013. - V. 32(2). - PP. 89-101. DOI.org/10.5358/hsj.32.89.

55. Минзюк, Т. В. Оценка параметров районов организаторов ядрышка лимфоцитов морских млекопитающих / Т. В. Минзюк, Н. Н. Кавцевич // *Морские млекопитающие Голарктики*. - 2018. - Т. 2. - С. 40-48.

56. Ляпунова, Н. А. Межиндивидуальные и межклеточные различия суммарной активности рибосомных генов, выявляемые Ag-окраской ядрышкообразующих районов акроцентрических хромосом человека / Н. А. Ляпунова, Н. А. Еголина, Е. В. Мхитарова // *Генетика*. - 1988. - № 7. - С. 1282-1287.

57. Копытко, А. С. Оценка белково-синтетической функции у кур кросса COBB 500 для прогнозирования их продуктивности / А. С. Копытко, А. Н. Квочко // *Вестник АПК Ставрополя*. - 2014. - № 4 (16). - С. 107-110.

58. Бугоркова, С. А. Ядрышковый аппарат лимфоцитов как индикатор функциональной активности лимфоидных органов - при доклинической оценке вакцин / С. А. Бугоркова, Т. Н. Щуковская, А. Ф. Курылина // *Проблемы особо опасных инфекций*. - 2015. - В. 2. - С. 75-78.

59. Шайхутдинов, Б. И. Комбинированное исследование ядрышкового организатора и иммунофенотипирования клеток крови с использованием иммунологических микроматриц (биочипов) / Б. И. Шайхутдинов, Н. Г. Овчинина, А. В. Шишкин // *Здоровье, демография, экология финноугорских народов*. - 2016. - № 2. - С. 60-63. - URL : https://elibrary.ru/download/elibrary_26583650_49013497.

60. Исследование аргирофильных белков ядрышкообразующих районов и антигена KI-67 при немелкоклеточном раке легкого / А. Ф. Лазарев, Д. С. Кобяков, А. М. Авдалян, Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, А. А. Климачевский // *Фундаментальные исследования. Медицинские науки*. - 2014. - № 10. - С. 523-529.

61. Функциональные особенности ядрышкового организатора в растущих ооцитах неполовозрелых самок птиц / А. Г. Давидьян, Е. И. Кошель, О. Б. Лаврова, А. Г. Демин, С. А. Галкина, А. Ф. Сайфитдинова, Е. Р. Гагинская // *Онтогенез*. - 2017. - Т. 48, № 3. - С. 263-269. DOI: 10.7868/S047514501703003X.

62. Дондуа, А. К. Биология развития. Элементы сравнительной эмбриологии / А. К. Дондуа. - Санкт-Петербург, 2005. - Т. 1. - 295 с.

63. Greenbaum, M. P. Germ cell intercellular bridges / M. P. Greenbaum, T. Iwamori, G. M.

Buchold, M. M. Matzuk // Cold Spring Harbor perspectives in biology. - 2011. - 3 (8). DOI 10.1101/cshperspect.a005850.

64. Lei, L. Mouse oocytes differentiate through organelle enrichment from sister cyst germ cells / L. Lei, A. C. Spradling // Science. - 2016. - V. 352. - PP. 95-99. DOI: 10.1126 / science.aad2156.

65. Анализ параметров, характеризующих ядрышковые организаторы в интактных лимфоцитах у помесных коз / П. М. Кленовицкий, Н. Т. Онкорова, Б. С. Иолчиев, В. А. Багиров, Л. Г. Мо-

исейкина // Вестник Марийского Государственного университета. - 2019. - Т. 5, № 3. - С. 298-304. DOI: 10.30914/2411-9687-2019-5-3-298-304.

66. Оценка ядрышек в интактных лимфоцитах овец с использованием компьютерного анализа изображений / П. М. Кленовицкий, Н. Т. Онкорова, Б. С. Иолчиев, В. А. Багиров, Л. Г. Моисейкина // Теоретические и прикладные проблемы АПК. - 2018. - № 3. - С. 42-46.

ACTIVITY LINK OF NUCLEOLAR ORGANIZERS WITH PROLIFERATION LEVEL AND PROTEIN BIOSYNTHESIS (SURVEY)

Novgorodova I.P., Klenovitsky P.M., Iolchiev B.S.

Federal science centre for animal husbandry – VIZh named after academy member

L.K. ERNST (FSBSI FRC VIZh named after academy L.K. Ernst)

142132, Moscow region, Podolsk, Dubrovitsy village, 60, tel.: 8(4967) 65-11-51, e-mail: novg-inna2005@yandex.ru.

Key words: argyrophilic structures, blood, chromosomes, lymphocytes, nucleolar organizers (NOR), nucleus.

Study of individual cell morphemes in animals has fundamental and applied meaning. The principle issue of modern biology is mechanistic study of functioning and cooperation of nucleus cell structures. Real interest is in-depth study of nucleus cell structure, connected with proliferative and synthetic cell activity in animals. Parts of chromosomes contain specialized structures- so called nucleolar organizers (NOR). Number of these subunits polymorphous and depends on complex of factors. Principle factor, influencing the number of NOR, is a specific accessory and individual features of the body. In NOR zone genes of 2 classes of rRNA: 18S and 28S, which are in ribosomes, taking part in their functioning. NOR perform functions in cells, take part in protein secretion. The aim of this survey is the analysis of NOR polymorphism in domestic and farm animals and identifying economic traits with polymorphism and NOR structure. According to NOR we can implicitly estimate activity of synthesis of ribosomal RNA and distinguish cell- doubling capacity and state of cell differentiation. Metaphase NOR are used as indicator of physiological and productive body state. Cytogenic assays, aimed to study intraspecific animal variety, are carried out on the basis of localization in NOR cells.

Bibliography

1. Grafodatsky, A. S. Chromosomes of agricultural and laboratory mammals: atlas / A. S. Grafodatsky, S. I. Radzhably. – Novosibirsk : Science : Siberian department, 1988. - 127 p.
2. State of the chromosomal apparatus in pigs transgenic by the human somatoliberin gene MT1/RHGH / L. K. Ernst, P. M. Klenovitsky, V. A. Bagirov, N. A. Volkova, N. A. Zinovyeva, I. V. Gusev, S. S. Danch, G. Brem // Agricultural biology. - 2009. - № 2. - P. 31-36.
3. Cytogenetics of animals / P. M. Klenovitsky, V. A. Bagirov, N. A. Zinovyeva, Sh. N. Nasibov, B. S. Iolchiev. - Moscow, 2007. - 81 p.
4. UBF-binding site arrays form pseudo-and sequester the RNA polymerase I transcription machinery / C. Mais, J. E. Wright, J. L. Prieto, S. L. Raggett, B. McStay // Genes Development. - 2005. - 19(1). - PP. 50-64. DOI: 10.1101/gad.310705.
5. NORs and Their Transcription Competence during the Cell Cycle / E. Smirnov, M. Kalmarova, K. Koberna, Z. Zemanova, J. Malinsky, M. Masata, Z. Cvackova, K. Michalova, I. Raska // Folia Biologica. - 2006. - 52. - PP. 59-70.
6. Proskuryakova, A. A. Chromosomal evolution in cetaceae (Cetartiodactyla, Mammalia) : dissertation for the degree of candidate of biological Sciences in the speciality 03.01.07- molecular genetics / Proskuryakova Anastasia Andreevna. FPFIS Institute of molecular and cell biology SB RAS. - Novosibirsk, 2019. - 144 p.
7. Pederson, T. The nucleolus / T. Pederson // Cold Spring Harbor perspectives in biology. - 2011. - V. 3, № 3. - 517 p. – URL : a000638. <https://doi.org/10.1083/jcb.200812014>.
8. Karyotypic analysis of nilgai, *Boselaphus tragocamelus* (Artiodactyla: Bovidae) / D. S. Gallagher, S. K. Davis, M. De Donato, A. Burzlaff // Chromosome Research. - 1998. - V. 6, № 7. - PP. 505-514. DOI: 10.1023/A: 1009268917856.
9. Interstitial NORs, Fragile Sites, and Chromosome Evolution: A Not So Simple Relationship-The Example of *Melolontha melolontha* and Genus *Protaetia* (Coleoptera: Scarabaeidae) / A.-M. Dutrillaux, B. Carton, L. Cacheux, B. Dutrillaux // Cytogenetic and genome research. - 2016. - V. 149, № 4. - PP. 304-311. DOI: 10.1159 / 000448931.
10. Volleth, M. Differences in the location of nucleolus organizer regions in European vespertilionid bats / M. Volleth // Cytogenetic and Genome Research. - 1987. - V. 44, № 4. - PP. 186-197. DOI: 10.1159 / 000132371.
11. Extensive polymorphism and chromosomal characteristics of ribosomal DNA in the characid fish *Triplotheus venezuelensis* (Characiformes, Characidae) / M. Nirchio, C. Oliveira, I. A. Ferreira [et al.] // Genetics and Molecular Biology. - 2007. - V. 30, № 1. - PP. 25-30. DOI: 10.1590/S1415-47572007000100007.
12. Dannikov, S. P. Activity of nucleolar organizer regions in the nuclei of renal glomerular podocytes in nutria in postnatal ontogenesis / S. P. Dannikov, A. N. Kvochko // Problems of biology of productive animals. - 2019. - P. 27-36. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.3.27-36.
13. Winking, H. Variable positions of NORs in *Mus musculus* / H. Winking, K. Nielsen, A. Gropp // Cytogenetic and Genome Research. - 1980. - V. 26, № 2-4. - PP. 158-164. DOI: 10.1159 / 000131437.
14. Britton-Davidian, J. Chromosomal dynamics of nucleolar organizer regions (NORs) in the house mouse: micro-evolutionary insights / J. Britton-Davidian, B. Cazaux, J. Catalan // Heredity. - 2012. - V. 108, № 1. - PP. 68-74. DOI: 10.1038/hdy.2011.105.
15. Human rRNA gene clusters are recombinational hotspots in cancer / D. M. Stults, M. W. Killen, E. P. Williamson, J. S. Hourigan // Cancer research. - 2009. - V. 69, № 23. - PP. 9096-9104. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2680.
16. Gerbault-Seureau, M. The Relationship between the (In-) Stability of NORs and Their Chromosomal Location: The Example of *Cercopithecidae* and a Short Review of Other Primates / M. Gerbault-Seureau, L. Cacheux, B. Dutrillaux // Cytogenetic and genome research. - 2017. - V. 153, № 3. - PP. 138-146. DOI: 10.1159/000486441.
17. Goessens, G. Nucleolar structure / G. Goessens // International Review of Cytology. - 1984. - V.87. - PP.107-158.
18. Saprunov, D. A. Parameters of activity of nucleolar organizers in red blood cells in turkeys in postnatal ontogenesis / D. A. Saprunov, A. Yu. Krivoruchko, A. N. Kvochko // Veterinary pathology. - 2010. - № 3. - P. 81-85.
19. Transcriptional repression mechanisms of nucleolar organizer regions (NORs) in humans and chimpanzees / A. K. Z. Guillén, Y. Hirai, T. Tanoue, H. Hirai // Chromosome Research. - 2004. - V. 12, № 3. - PP. 225-237. DOI: 10.1023 / b: chro.0000021911.43225.eb.
20. 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 / I. P. Bobrov, T. M. Cherdantseva, M. N. Myadelets, A. V. Lepilov, I. V. Klimachev, A. Yu. Dolgatov, A. F. Lazarev, A. M. Avdalyan // *International Scientific Review*. - 2017. - V. 39. - PP. 47-53.

21. Cooper, G. M. *The cell. A molecular approach*. Sunderland (MA) : Sinauer Associate / G. M. Cooper. - 2000. - 625 p. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963>.

22. Argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions-markers of cellular proliferation rate / N. T. Raikhlin, I. A. Bukaeva, N. A. Probatova, E. A. Smirnova // *Pathology archives*. - 2006. - № 3, V. 8. - P. 47-51.

23. Moronova, A. A. Cytological analysis of the reaction of nucleolar RNA and RNA-binding proteins to the effect of oxidative stress in cells HeLa / A. A. Mironova, N. V. Barykina, O. V. Zatsepina // *Citology*. - 2014. - № 7. - P. 489-499. DOI: 10.1134/S1990519X14060054.

24. Amelina, I. V. Nucleolus-forming regions of chromosomes and adaptation in humans / I. V. Amelina // *Actual problems of physical and special training of power structures*. - 2015. - № 3. - P. 1-8.

25. Quantitative analysis of nucleolus-forming regions of chromosomes in cattle in normal and pathological conditions / S. I. Loginov, O. N. Semenova, N. I. Ilyushin, S. G. Kulikova, N. V. Unagaeva // *Siberian Bulletin of agricultural science*. - 2004. - № 3. - P. 103-106.

26. Minina, V. I. Genomic doses of the active rRNA genes in workers of coke-chemical production / V. I. Minina, V. G. Druzhinin // *Genetics*. - 2004. - V. 40, № 12. - P. 1702-1708.

27. Kiseleva, T. Yu. On polymorphism of activity of regions of the nucleolar organizer of chromosomes in various breeds of cattle / T. Yu. Kiseleva, A. F. Yakovlev, A. F. Smirnov // *Agricultural biology*. - 1985. - № 4. - P. 100-103.

28. Buteeva, S. K. Influence of pig gene bank on the activity and polymorphism of interphase nucleolar organizers of lymphocytes / S. K. Buteeva // *Vestnik of Novosibirsk state agrarian university*. - 2014. - № 3 (32). - P. 62-66.

29. Chentsov, Yu. S. *Ultrastructure of the cell nucleus* / Yu. S. Chentsov, V. Yu. Polyakov. – Moscow : Science, 1974. - 175 p.

30. Chelidze, P. V. Morphological and functional classification of nucleoli / P. V. Chelidze, O. V. Zatsepina // *Advances in modern biology*. - 1988. - V. 105, № 2. - P. 252-268.

31. Kaplunova, V. N. Parameters of activity of nucleolar organizers in red blood cells in geese in postnatal ontogenesis / V. N. Kaplunova, A. N. Kvochko, A. Yu. Krivoruchko // *Urals agrarian vestnik*. - 2010. - № 3 (69). - P.82-83.

32. Morphofunctional activity of nucleolar organizers in hepatocytes of rats under deep water hypothermia / I. P. Bobrov, A. V. Lepilov, N. G. Kryuchkova, A. Yu. Dolgatov, S. A. Fominykh, E. E. Alymova // *Modern problems of science and education*. - 2018. - № 1. - P. 144-150. DOI 10.17513/spno.27366.

33. Mushkambarov, N. N. *Molecular biology* / N. N. Mushkambarov, S. L. Kuznetsov. – Moscow : Medical news agency, 2007. - 536 p.

34. The mechanisms determining the nucleolar-organizing regions inactivation of domestic horse chromosomes / E. Slota, M. Wnuk, M. Bugno, A. Pienkowska-Schelling, C. Schelling, A. Bratus, Z. Kotylak // *Journal of Animal Breeding and Genetics*. - 2007. - V. 124, No. 3. - PP. 163-171. DOI: 10.1111/j.1439-0388.2007.00642.x.

35. Correlation between the histopathological diagnosis by AgNOR count and AgNOR area in canine mammary tumors / K. Bundgaard-Andersen, A. Flagstad, A. L. Jensen, E. Hellmén, D. Trerè // *Journal of Veterinary Inter Medicine*. - 2008. - V. 22, No. 5. - PP. 1174-1180. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2008.0144.x.

36. The traffic of proteins between nucleolar organizer regions and prenucleolar bodies governs the assembly of the nucleolus at exit of mitosis / E. Muro, J. Gébrane-Younis, A. Jobart-Malfait, E. Louvet, P. Roussel, D. Hernandez-Verdun // *Nucleus*. - 2010. - V. 1, No. 2. - PP. 202-211. DOI: 10.4161/nucl.1.2.11334.

37. Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis for cytologic discrimination of follicular thyroid lesions / M. Oktay, R. Eroz, N. A. Oktay, H. Erdem, F. Başar, L. Akyol, N. Cucer, A. Bahadır // *Biotechnic Histochemistry*. - 2015. - V. 90, № 3. - PP. 179-183. DOI 10.3109/10520295.2014.976271.

38. Howell, M. Controlled silverstaining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method / M. Howell, D. A. Black // *Experientia*. - 1980. - 36 (8). - PP. 1. DOI: 10.1007/BF01953855.

39. The nucleolus: structure/function relationship in RNA metabolism / D. Hernandez-Verdun, P. Roussel, M. Thiry, V. Sirri, D. L. Lafontaine // *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*. - 2010. - V. 1, № 3. - PP. 415-431. DOI: 10.1002/wrna.39.

40. Derencini, M. The AgNORs / M. Derencini // *Micron*. - 2000. - 31. - PP. 117-120. DOI: 10.1016/S0968-4328(99)00067-0.

41. Sirri, V. The AgNORs proteins quantitative changes during the cell cycle / V. Sirri, P. Roussel, D. Hernandez-Verdun // *Micron*. - 2000. - 31. - PP. 121-126. DOI:10.1016/S0968-4328(99)00068-2.

42. Roussel, P. Identification of Ag-NOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity / P. Roussel, D. Hernandez-Verdun // *Experimental Cell Research*. - 1994. - № 214. - c.465-472.

43. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time / V. Canet, M. P. Montmasson, Y. Usson, F. Giroud, G. Brugal // *Cytometry*. - 2001. - V. 43, № 2. - PP. 110-116.

44. Functional morphology of nucleolus-organizer regions of chromosomes and nucleoli in cells of the human multiple myeloma I line. Changes in the morphology and nature of silvering of nucleolus-organizer regions of cell lines chromosomes RPM1 8226 and U 266, differing in the degree of differentiation, during 7 days after cell transplanting / M. Sh. Turilova, T. D. Smirnova, M. P. Samoilovich, T. R. Sukhikh // *Cytology*. - 1998. - 40 (6). - P. 536-547.

45. Nucleolar organizer regions (NORs). Their significance in the determination of the origin of the lymphoid vessels / N. Papadopoulos, C. Simopoulos, A. Hatzimichael, A. Kotini, D. Tamiolakis // *Panminerva medica*. - 2003. - V. 45, № 1. - PP. 63-77.

46. Cellular proliferation, differentiation and apoptosis in polyether-polyurethane sponge implant model in mice / P. P. Campos, S. P. Andrade, L. Moro, M. A. Ferreira, A. C. Vasconcelos // *Histology and histopathology*. - 2006. - V. 21, № 12. - PP. 1263-1270. DOI: 10.14670/HH-21.1263. DOI: 10.14670/HH-21.1263

47. Parameters of nucleolar organizer regions in turkey kidney podocytes in postnatal ontogenesis / V. I. Trukhachev, A. N. Kvochko, D. A. Saprunov, S. P. Dannikov, A. Yu. Krivoruchko, V. S. Skripkin, P. A. Khorishko, V. Ya. Nikitin // *Izvestia of Timiryazev agricultural academy*. - 2019. - P. 5. - P. 138-148. DOI 10.34677/0021-342x-2019-5-138-148.

48. The chromosomes of terraranan frogs, insights into vertebrates cytogenetics / M. Schmid, C. Steinlein, J. P. Bogart, W. Feichtinger, P. León, E. La Marca, L. M. Diaz, A. Sanz, S.-H. Chen, S. B. Hedges // *Cytogenetic and Genome Research*. - 2010. - V. 130-131 (1-8). - PP. 1-14. Doi: 10.1159/000301339.

49. Discovery of polymorphism of nucleolar organizer regions (NORs) and whole-arm translocation (WAT) between chromosome 8 and 9 of lowland agile gibbon (*Hylobates agilis unko*) in Thailand / A. Tanomtong, S. Khunsook, P. Supanuam, S. Kaewsri, N. A. Srisamoot // *Cytologia*. - 2010. - V. 75 (1). - PP. 15-21. DOI: 10.1508/cytologia.75.15

50. Size polymorphism survey of nucleolar organizer regions (NORs) in Hampshire boars / B. Danielak-Czech, M. Babicz, A. Kozubska-Sobocinska, B. Rejduch, E. E. Sectio // *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, Zootechnica*. - 2013. - V. 31 (4). - PP. 8-13.

51. Variability of NOR patterns in European water frogs of different genome composition and ploidy level / A. Zalesna, M. Florek, M. Rybacki, M. Ogielska // *Comparative Cytogenetics*. - 2017. - V. 11(2). - PP. 249-266. DOI: 10.3897/CompCytogen.v11i2.10804 <http://compcytogen.pensoft.net>.

52. Skorinov, D. B. Nucleolar organizer and sex chromosomes: is there a connection between them? (on the example of ANURA) / D. V. Skorinov, R. A. Pasynkova, S. N. Litvinchuk // *Izvestia of higher educational institution. Povolzhye region*. - 2019. - № 2 (26). - P. 164-178. DOI 10.21685/2307-9150-2019-2-16.

53. Reeder, R. H. rRNA synthesis in the nucleolus / R. H. Reeder // *Trends in Genetics*. - 1990. - V. 6. - PP. 390-395. Doi.org/10.1016/0168-9525(90)90298-K.

54. Chromosomal localization of the 18S and 28S ribosomal RNA genes using FISH and AgNO3 banding in *Hynobius quelpaertensis*, *H. tsuensis* and *Onychodactylus koreanus* (Urodela: Hynobiidae) / K. Iizuka, Y. Matsuda, T. Yamada, T. Nakazato, S. K. Sessions // *Current Herpetology*. - 2013. - V. 32(2). - PP. 89-101. DOI.org/10.5358/hsj.32.89.

55. Minzyuk, T. V. Estimation of parameters of organizers areas of the nucleolus of marine mammals lymphocytes / T. V. Minzyuk, N. N. Kavtsevich // *Marine mammals of the Holarctic*. - 2018. - V. 2. - P. 40-48.

56. Lyapunova, N. A. Interindividual and intercellular differences in the total activity of ribosomal genes revealed by Ag-coloring of the nucleolus-organizer regions of human acrocentric chromosomes / N. A. Lyapunova, N. A. Egolina, E. V. Mkhitarova // *Genetics*. - 1988. - № 7. - P. 1282-1287.

57. Kopytko, A. S. Evaluation of protein-synthetic function in COBB 500 cross-country chickens to predict their productivity / A. S. Kopytko, A. N. Kvochko // *Vestnik of Stavropol AIC*. - 2014. - № 4 (16). - P. 107-110.

58. Bugorkova, S. A. The nucleolar apparatus of lymphocytes as an indicator of the functional activity of lymphoid organs - in the preclinical evaluation of vaccines / S. A. Bugorkova, T. N. Shukovskaya, A. F. Kurylina // *Problems of particularly dangerous infections*. - 2015. - P. 2. - P. 75-78.

59. Shaikhutdinov, B. I. Combined study of the nucleolar organizer and immunophenotyping of blood cells using immunological microarrays (biochip) / B. I. Shaikhutdinov, N. G. Ovchinina, A. V. Shishkin // *Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples*. - 2016. - № 2. - P. 60-63. – URL : https://elibrary.ru/download/elibrary_26583650_49013497.
60. Study of argyrophilic proteins of nucleolus-organizer regions and Ki-67 antigen in non-small cell lung cancer / A. F. Lazarev, D. S. Kobayakov, A. M. Avdalyan, E. L. Lushnikova, L. M. Nepomnyashikh, A. A. Klimachevsky // *Fundamental studies. Medical science*. - 2014. - № 10. - P. 523-529.
61. Functional features of the nucleolar organizer in growing oocytes of immature hen birds / A. G. Davidyan, E. I. Koshelev, O. B. Lavrova, A. G. Demin, S. A. Galkina, A. F. Saifitdinova, E. R. Gaginskaya // *Ontogenesis*. - 2017. - V. 48, № 3. - P. 263-269. DOI: 10.7868/S047514501703003X.
62. Dondua, A. K. *Biology development. Elements of comparative embryology* / A. K. Dondua. – Saint-Petersburg, 2005. - V. 1. - 295 p.
63. Greenbaum, M. P. Germ cell intercellular bridges / M. P. Greenbaum, T. Iwamori, G. M. Buchold, M. M. Matzuk // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. - 2011. - 3 (8). DOI 10.1101/cshperspect.a005850.
64. Lei, L. Mouse oocytes differentiate through organelle enrichment from sister cyst germ cells / L. Lei, A. C. Spradling // *Science*. - 2016. - V. 352. - PP. 95-99. DOI: 10.1126/science.aad2156.
65. Analysis of parameters characterizing nucleolar organizers in intact lymphocytes in crossbred goats / P. M. Klenovitsky, N. T. Onkorova, B. S. Iolchiev, V. A. Bagirov, L. G. Moiseykina // *Vestnik of Mari state University*. - 2019. - V. 5, № 3.- P. 298-304. DOI: 10.30914/2411-9687-2019-5-3-298-304.
66. Evaluation of nucleoli in intact sheep lymphocytes using computer image analysis / P. M. Klenovitsky, N. T. Onkorova, B. S. Iolchiev, V. A. Bagirov, L. G. Moiseykina // *Theoretical and applied problems of AIC*. - 2018. - № 3. - P. 42-46.