

Структурно-функциональная реорганизация ядрышкового аппарата нейронов неокортекса, архикортекса и базальных ганглиев головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий

С. С. Степанов, В. А. Акулинин, Д. Б. Авдеев, А. С. Степанов, А. В. Горбунова
 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Омск, Россия

Цель исследования – изучение ядрышек и связанных с ними структур ядра нейронов головного мозга белых крыс в норме и после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Материал и методы. С помощью световой (окраска гематоксилином и эозином, по Нисслю), электронной (уранилацетат и цитрат свинца), флуоресцентной (DAPI) микроскопии и морфометрии были изучены структурные типы, тинкториальные свойства, количество, форма, размеры и распределение ядрышек нейронов неокортекса, гиппокампа и миндалевидного тела в контроле (ложнооперированные животные, $n=5$) и через 1, 3, 7, 14 и 30 сут ($n=25$) после острой ишемии. Результаты. Исследование показало, что в контроле во всех изученных отделах головного мозга преобладали нейроны с одним ядрышком (около 90%). В постischemическом периоде отмечалась значительная гетерогенность морфофункциональной активности ядрышек – истощение одних, активация и амплификация других. Через 1–7 сут после ишемии выявлялись зоны неокортекса, СА₁ и СА₃ гиппокампа с большой долей нейронов (до 40%), имеющих повышенное количество ядрышек. Наибольшее содержание таких нейронов отмечено в неокортексе и поле СА₃ гиппокампа через 1 и 3 сут. Через 14 сут после ишемии количество ядрышек в нейронах восстанавливалось до уровня контроля и оставалось таковым через 30 сут.

Заключение. Таким образом, после острой ишемии, вызванной 20-минутной окклюзией общих сонных артерий, выявлены качественные и количественные изменения ядрышек. В течение 7 сут после реперфузии происходил «адаптационно-репаративный сдвиг» в хромосомном балансе и повышалась активность имеющихся ядрышковых организаторов сохранившихся нейронов. Эти изменения мы относим к механизмам естественной защиты нервной ткани головного мозга в реперфузионном периоде.

Ключевые слова: острая ишемия, неокортекс, гиппокамп, миндалина, нейроны, ядра, ядрышки, крысы Wistar.

© S.S. Stepanov, V.A. Akulinin, D.B. Avdeev, A.S. Stepanov, A.V. Gorbunova, 2018

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Structural-functional Reorganization of the Nucleolar Apparatus of Neurons of the Neocortex, Archicortex and Basal Ganglia of the Brain of White Rats After a 20-minute Occlusion of the Common Carotid Arteries

The purpose of the study was devoted to the investigation of nucleoli and related structures of the nucleus of neurons in the brain of white rats in normal and after 20-minute occlusion of the common carotid arteries.

Material and methods. Structural types, tinctorial properties, number, shape, size and distribution of neuronal nuclei of the neocortex, hippocampus and amygdala in the control (falsely operated animals, $n=5$) and after 1, 3, 7, 14 and 30 days ($n=25$) after acute ischemia were studied by light (stained with hematoxylin and eosin, according to Nissl), electron (uranyl acetate and lead citrate), fluorescence (DAPI) and morphometry.

Results. The study showed that neurons with one nucleolus (about 90%) prevailed in the control in all studied parts of the brain. In the postischemic period is marked by considerable heterogeneity of morphological and functional activity of nucleoli – depletion alone, activation and amplification of others. Neocortex, CA₁ and CA₃ zones of hippocampus with a large share of neurons (up to 40%) with an increased number of nucleoli were revealed after 1–7 days after ischemia. The highest content of such neurons was observed in the neocortex and CA₃ field of the hippocampus after 1 and 3 days. 14 days after ischemia, the number of nucleoli in neurons was restored to the level of control and remained so after 30 days.

Conclusion. Thus, after acute ischemia caused by 20-minute occlusion of the common carotid arteries, qualitative and quantitative changes in nucleoli were revealed. Within 7 days after reperfusion, there was an "adaptive-reparative shift" in the chromosomal balance and the activity of the existing nucleolar organizers of the preserved neurons increased. These changes we refer to the mechanisms of natural protection of the nervous tissue of the brain in the reperfusion period.

Key words: neocortex, hippocampus, amygdala; nuclei, nucleoli.

Введение

Ядрышко – не самостоятельная структура или органоид, оно является производным хромосомы, один из ее локусов, активно

функционирующий в интерфазе [6, 11, 15]. Функционирует в структурном единстве с другими частями синтетического аппарата клетки [5, 9, 13]. В настоящее время изучение ядрышка осуществляется по различным на-

правлениям, включая изучение его роли при патологии нервной системы [3, 8, 14]. Доказана высокая пластичность ядрышка, которая проявляется в изменении размеров, морфологии и локализации в ядре при реакции на многие внешние стрессовые воздействия, а также при адаптации к неблагоприятным факторам. Поэтому ядрышко можно рассматривать в качестве центральной фигуры, координирующей клеточный ответ на стрессовые воздействия [1].

В литературе имеются работы, посвященные активности, морфологии ядрышка клеток нервной ткани при ишемии и в постишемическом периоде при перевязке средней мозговой артерии [7]. Однако как реагирует аппарат ядрышка нейронов неокортекса, гиппокампа и миндалевидного тела на 20-минутную острую ишемию, вызванную окклюзией общих сонных артерий, в сравнительном аспекте не изучено.

Целью настоящего исследования было изучение ядрышек и связанных с ними структур ядра нейронов неокортекса, гиппокампа и миндалевидного тела головного мозга белых крыс в норме и после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ. Использовали белых крыс линии Wistar (самцы) массой 180–200 гр. Животных содержали в обычной виварии в условиях, регламентированных требованиями Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.2014 № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных ВОЗ, директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.10 «О защите животных, используемых для научных целей».

Острую ишемию головного мозга (основная группа, $n=25$) моделировали путем 20-минутной окклюзии общих сонных артерий (ООСА; 2-сосудистая модель неполной глобальной ишемии без гипотонии) [4]. ООСА проводили на фоне премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно) и общей анестезии (Zoletil 100, 10 мг/кг). Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 7, 14 и 30 сут после восстановления кровотока. Контролем ($n=5$) служили ложнопериоперированные животные (с анестезией, разрезом кожи, но без ООСА).

Головной мозг животных фиксировали путем перфузии 4% раствором параформы на 0.1 М фосфатном буфере (pH 7.4) и 5% раствором сахарозы через восходящую часть дуги аорты под давлением 90–100 мм рт. ст. в течение 15 мин. Мозг извлекали, выделяли, согласно атласу [10], сенсомоторную кору, поле СА1 и СА3 гиппокампа, миндалевидное тело. Для световой и флуоресцентной микроскопии полученный материал заключали в парафин, изготавливали серийные фронтальные срезы толщиной 2–7 мкм. Проводили окраску гематоксилином и эозином, по Нисслю и DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole). Окраска DAPI дает информацию о пространственном распределении ДНК в ядре и степени ее конденсации [4, 12, 16].

При светооптическом гистологическом исследовании использовали микроскоп Leica DM 1000. Для оценки DAPI-позитивных структур цифровые изображения получали с помощью камеры AxioCam MRc и объектива EC Plan-Neofluar $\times 40$ (апертура 0.9). Количественную оценку материала проводили с помощью программы ImageJ 1.46. и AxioVision.

Для электронной микроскопии мозг контрастировали в течение 1–2 ч в 1% незабуференном растворе четырехокиси осмия, промывали, обезжизивали и заключали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие (70–100 нм) срезы окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца. Использовали ультрамикротом LKB-8800 (Швеция) и микроскоп Hitachi-600H (Япония).

В исследуемых отделах мозга с помощью морфометрических методов изучали долю конденсированного хроматина (окраска DAPI) в единице плоскости среза ядер нейронов; диаметр ядрышек; содержание (%) нейронов с двумя и более ядрышками; общую численную плотность нейронов (на 1 мм²).

Получение основных количественных показателей, определение характера распределения вариационных рядов, проверку статистических гипотез осуществляли с помощью программ MedCalc© и StatSoft Statistica 8.0 [2]. Использовали непараметрические критерии (Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона). Материал представлен как медиана (Me), нижний (QL) и верхний (QU) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0.05$.

Результаты и их обсуждение

По данным изучения ультраструктуры, в ядрах нейронов выявлялись: ядерная оболочка с порами; ядрышко; гетерохроматин вокруг ядрышка, около оболочки ядра и в кариоплазме; эухроматин; интерхроматиновые гранулы; перихроматиновые гранулы и фибриллы; неструктурированная кариоплазма (рис. 1 а, б).

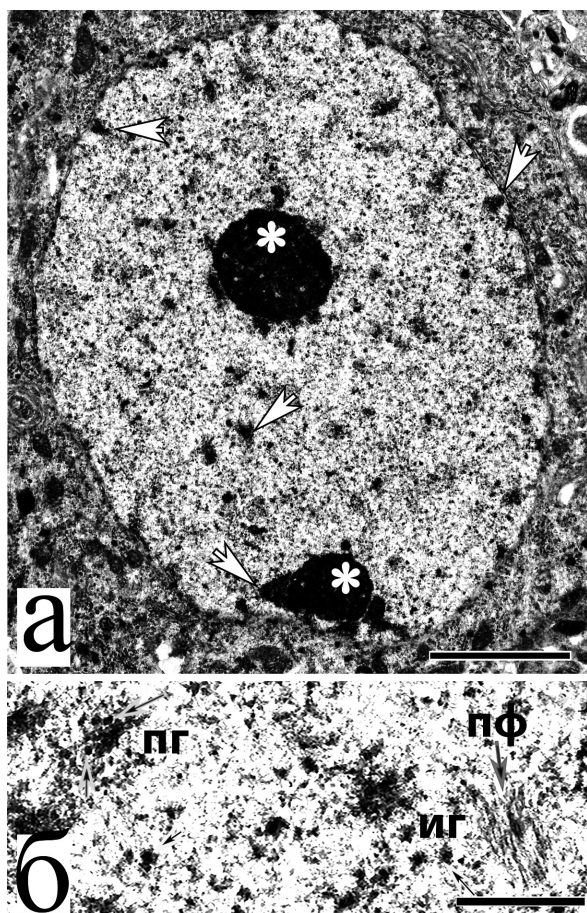


Рис. 1. Ядро типичного нормохромного нейрона (а, 1-е сут) поля СА₃ гиппокампа с двумя ядрышками (*) и умеренным содержанием гетерохроматина (стрелки) в разных зонах ядра клетки. РНП-продукты (б) в ядре нормохромного нейрона миндалевидного тела. Обозначения: пф – перихроматиновые гранулы, пг – интерхроматиновые гранулы. Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Ув. 8500, шкала – 3.0 мкм (а); ув. 15500, шкала – 0.3 мкм (б).

Перихроматиновые фибриллы обнаруживались по периферии участков конденсированного хроматина, часто образовывали рыхлую неправильную сеть (рис. 1 б). Перихроматиновые гранулы имели диаметр около 45 нм, встречались только на периферии конденсированного хроматина. Интерхроматиновые гранулы диаметром 20–25 нм группировались в форме скоплений между участками хроматина (рис. 1 б).

В ядрышке всех изученных отделов мозга различались следующие структуры: светлые фибриллярные центры, а вокруг них – плотный фибриллярный и гранулярный компоненты. Несмотря на типичное строение, индивидуальная организация, размеры составляющих их структур, форма и расположение ядрышек в ядре отличались в разных нейронах (рис. 2 а–ж). В контроле преобладали нормохромные нейроны с круглым ровным ядрышком без или с незначительным конденсированным хроматином по периферии

(рис. 2 а, в). Последний представляется как интегральная часть сложной структуры ядрышка. Редко с ядрышком и околоядрышковым гетерохроматином были ассоциированы округлые структуры диаметром около 1 мкм, похожие на тельца Кахалы (рис. 1 а).

В постишемическом периоде вокруг ядрышек и в других зонах ядра появлялись значительные скопления конденсированного хроматина (рис. 2 г, д, е), менялась форма ядрышка (рис. 2 е), его внутренняя тонкая структура и положение в ядре. Появлялось большое количество нейронов с расположением ядрышка по периферии ядра, в непосредственной близости от пор ядерной оболочки между скоплениями гетерохроматина. В подобных ядрышках часто увеличивалась доля светлых фибриллярных центров (рис. 2 ж).

В норме ядрышки практически всех нормохромных нейронов относились к ретикулярному структурному типу, имели много мелких фибриллярных центров (рис. 2 а, в), что свидетельствовало об их изначально высокой транскрипционной активности. Ядра активных нейронов содержали большое количество интерхроматиновых гранул (рис. 2 в). В остром постишемическом периоде, наряду с подобными нейронами, появлялись клетки с крупными фибриллярными центрами и повышенным содержанием конденсированного хроматина в разных зонах ядра (рис. 2 б, г, д, е, ж). Это являлось признаком снижения активности образования предшественников рибосом. То есть, после ишемии, в результате истощения адаптационного потенциала части клеток, отмечалась гетерогенность морфофункциональной активности ядрышек даже нормохромных нейронов.

Ядрышко являлось чрезвычайно устойчивой структурой нейрона. Его размеры и форма не изменялись даже в клетках с явными ультраструктурными признаками ишемического повреждения ядра и цитоплазмы. В гиперхромных нейронах без и со сморщиванием ядра, сопровождающимся появлением большого количества конденсированного хроматина, и в гипохромных гидропических измененных нейронах ядрышко имело сопоставимые размеры. Незначительно отличалась только степень выраженности гранулярного, плотного фибриллярного компонентов и светлых фибриллярных центров (рис. 3 а, б, в, г).

В результате конденсации эухроматина (рис. 4 г) в постишемическом периоде доля гетерохроматина в ядрах гиперхромных сморщенных нейронов увеличивалась, достигая 51.2% (95% ДИ: 36.7–65.6%; $n=50$; $\chi^2=26.5$, $p<0.0001$). Появлялись также ядра с бледными, размытыми контурами флуоресцирующей метки (рис. 4 д), которые, вероятно, представляли гипохромные нейроны или клетки-тени

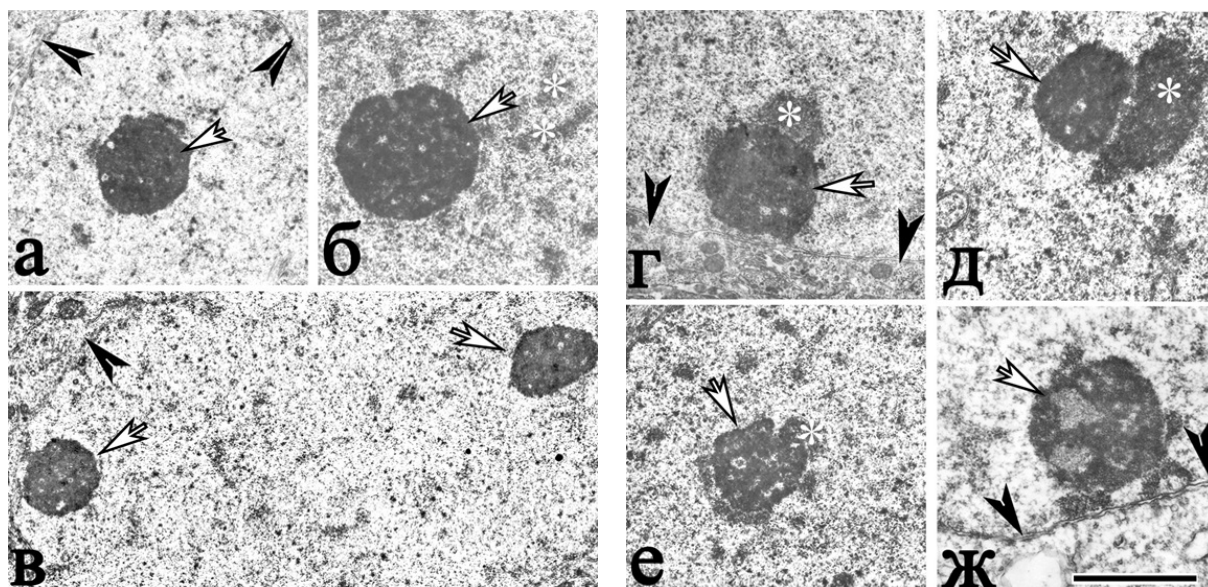


Рис. 2. Варианты ядрышек нормохромных (а–е) и гипохромного (ж) нейронов неокортекса (а – контроль; г – 1-е сут; ж – 7-е сут), гиппокампа (б – 1-е сут; д, 3-е сут) и миндалевидного тела (в, контроль; е, 1-е сут) с одним и двумя ядрышками (стрелки): содержание околоядрышкового гетерохроматина (*) варьирует в разных ядрах, в гипохромном нейроне увеличение площади фибриллярных центров. Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Ув. 8500, шкала – 3.0 мкм

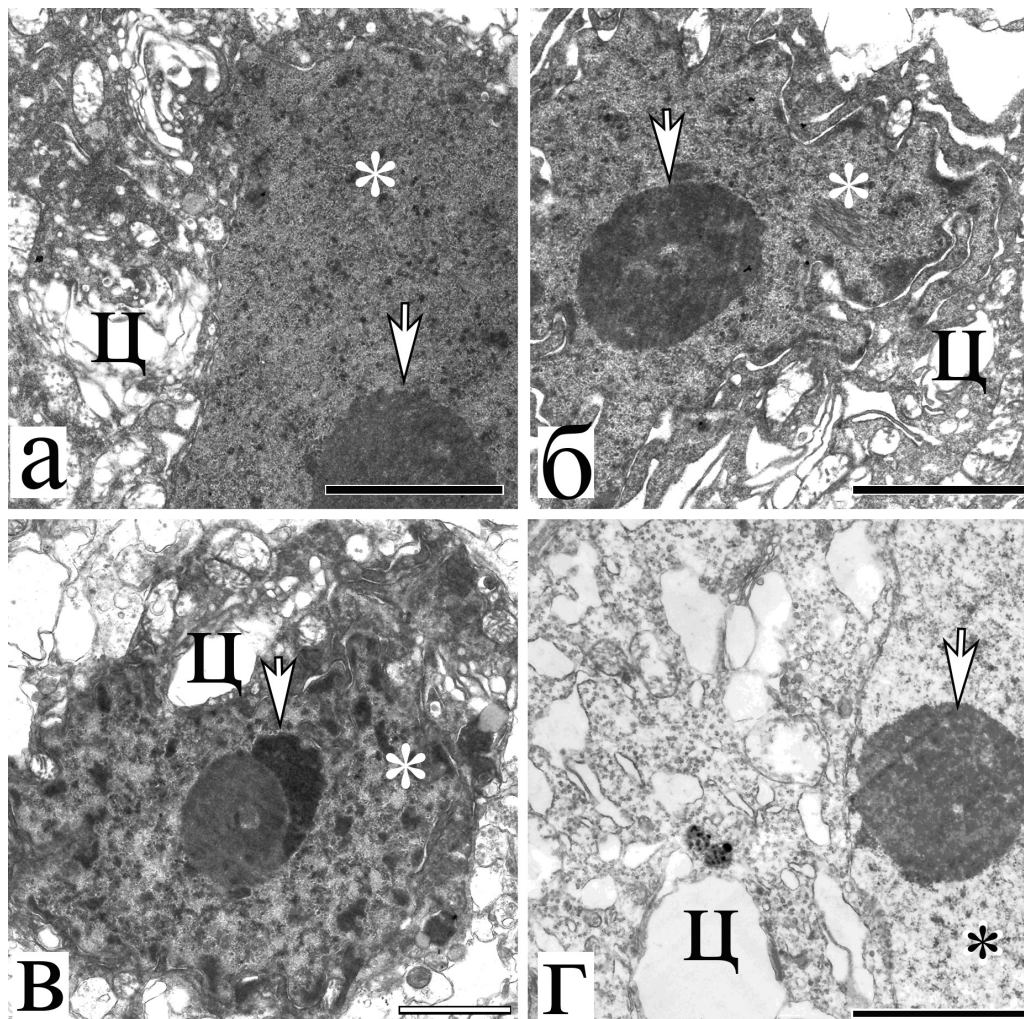


Рис. 3. Гиперхромные (а, б, в) и гипохромный гидропически измененные (г) нейроны гиппокампа (а) и неокортекса (б, в, г): высокая сохранность ультраструктуры ядрышка (стрелки), повышенное содержание гетерохроматина в ядрах (*) гиперхромных нейронов, сморщивание ядра (б, в) и цитоплазмы (а, б, в), расширение цистерн эндоплазматической сети цитоплазмы (Ц). Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Ув. 8500, шкала – 3.0 мкм.

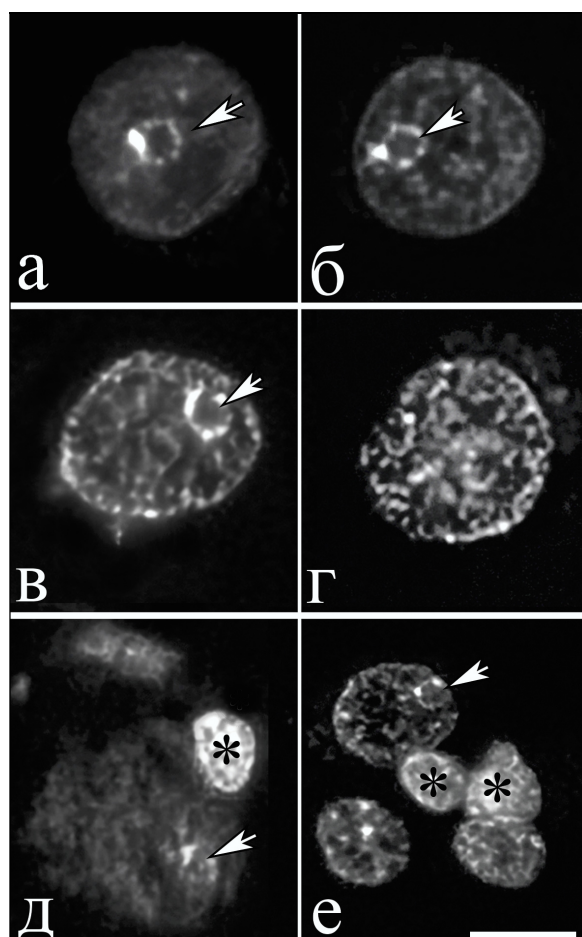


Рис. 4. Различная локализация и количество гетерохроматина в ядрах нормохромных (а, б), гиперхромных (в, г) нейронах, гипохромных аутолитически измененных клетках-тенях (д) и апоптотических телах неокортекса контрольных белых крыс (а, б) и в посттравматическом периоде (1-е сут). Обозначения: стрелки – околоядрышковый гетерохроматин. Окраска DAPI. Об. 100; шкала – 3.0 мкм.

с тотальным хроматолизом и деструкцией ядерной ДНК. Комплексы близко расположенных глиальных клеток и нейрональных ядер с сохранным ядрышком и высоким содержанием гетерохроматина мы рассматривали как проявления фагоцитоза апоптотических тел (рис. 4 е).

При окраске гематоксилином и эозином выявлялась метохромазия ядрышка. В отличие от чисто ярко-синего цвета (ортохроматическое окрашивание) окружающего гетерохроматина, ядрышко имело смешанную яркую красно-розово-синюю окраску (за счет преобладания белков), сходную с хроматофильной субстанцией цитоплазмы. Центр комплекса – эозинофильный, гетерохроматин периферии – базофильный. Это позволило четко верифицировать тела ядрышек (ядрышковые организаторы) и похожие по форме скопления гетерохроматина (рис. 5 а, б, в). Падение синтеза РНК в нейронах обычно сопровождается увеличением размеров скопленного конденсированного хроматина (гипер

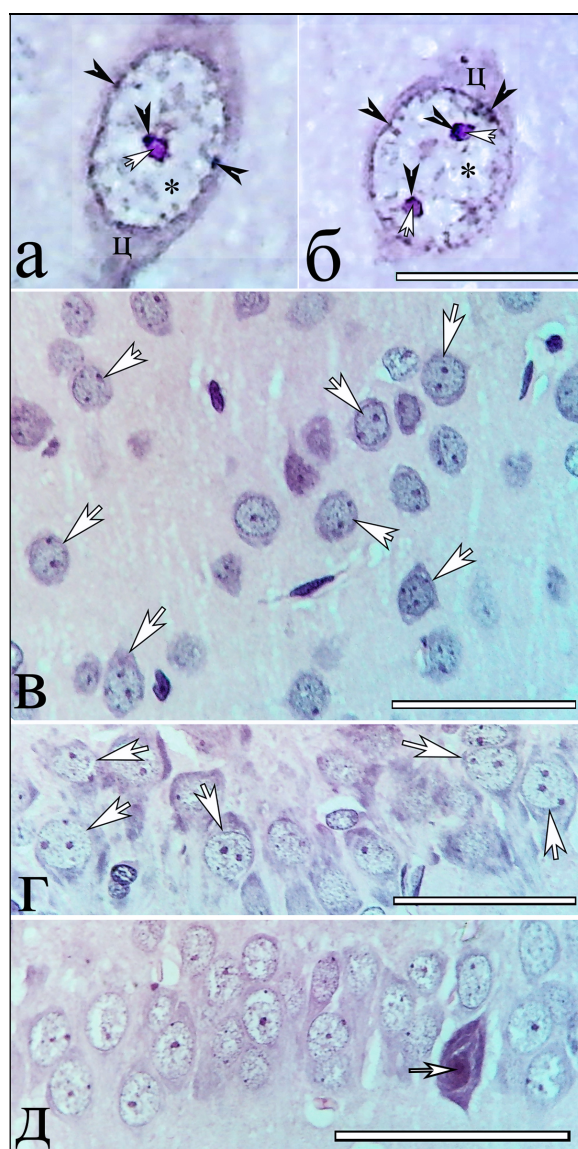


Рис. 5. Нейроны миндалевидного тела (а, б), слой III неокортекса (в), поля СА3 (г) и СА1 (д) гиппокампа с разным количеством ядрышек в норме (а, б) и через 1 сут (в, г, д) посттравматического периода. Обозначения: стрелка (д) – гиперхромный пикноморфный нейрон с сохранным ядрышком и большим количеством конденсированного гетерохроматина (мелкие точки) без гомогенизации. Окраска гематоксилином и эозином. Об.100; шкала – 16 (а, б) и 50 мкм (в, г).

хромией, базофилией без гомогенизации), которые на малом увеличении можно принять за ядрышки (рис. 5 в, г, д).

Тотальная эозинофилия (ацидофилия) и гомогенизация нейронов через 1 сут после острой ишемии обусловлена необратимой деградацией ДНК, РНК, нуклеопротеинов ядра и цитоплазмы, которые обычно базофильные и окрашиваются в синий цвет (рис. 6 а, б). Это, вероятно, указывает на острое необратимое повреждение части нейронов путем некроза.

С другой стороны, в этот период среди нормохромных нейронов выявлялись клетки с гипертрофированным метохроматичным материалом ядрышка и множеством округлых

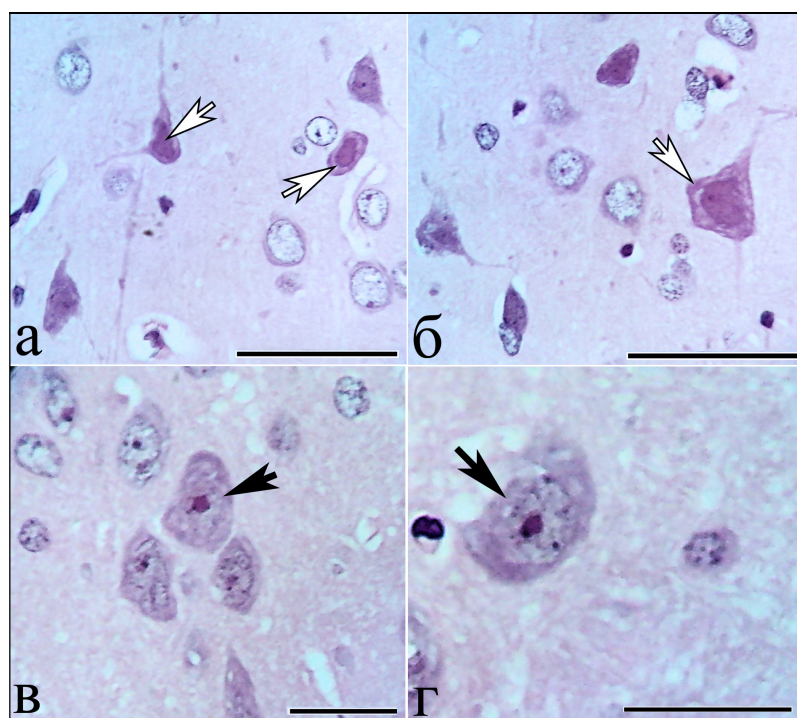


Рис. 6. Ацидофильные (белые стрелки) и нормохромные (черные стрелки, гипертрофия ядрышек) нейроны слоя III (а, в, г) и V (б) неокортекса через 1 сут постиншемического периода. Окраска гематоксилином и эозином. Об.100; шкала – 25 мкм.

Таблица 1

Общая численная плотность нейронов (в 1 мм²) в неокортексе, гиппокампе и миндалевидном теле контрольных животных и через 30 сут после ООСА, Me (QL–QU)

Сенсомоторная кора		
Группы	Слои неокортекса	
	Слой III	Слой V
Контроль	405.2 (375.4–438.0)	270.0 (245.0–290.0)
Через 30 сут после ООСА	318.0 (278.6–345.8)* на 21.5%	218.8 (125.3–235.0)* на 19.0%
Гиппокамп		
Группы	Поля гиппокампа	
	CA ₁	CA ₃
Контроль	2936 (2726–3652)	1983 (1755–2106)
Через 30 сут после ООСА	1983 (1764–2213)* на 34.0%	1638 (1178–1702)* на 17.4%
Миндалевидное тело		
Группы	Тип ядер по размерам клеток	
	Мелкие и средние клетки	Крупные клетки
Контроль	490.5 (445.3–534.5)	246.5 (203.2–253.2)
Через 30 сут после ООСА	416.5 (347.8–438.5)* на 15.1%	231.2 (218.2–240.5)* на 6.2%

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с контролем (критерий Манна–Уитни, при $p < 0.05$). ООСА – окклюзия общих сонных артерий.

образований, по размерам (около 1 мкм) соответствующих тельцам Кахаля (рис. 6 в, г). Диаметр гипертрофированных ядрышек (только зона метохроматического материала) увеличивался в 1.5–2.2 раза. Подобные активные нейроны с гипертрофированным ядрышком, вероятно, находились на стадии подготовки к амплификации с последующим образованием нескольких самостоятельных ядрышек.

Проведенный морфометрический анализ показал, что в постишемическом периоде,

на фоне необратимой деструкции и элиминации части нейронов (табл. 1), в неокортексе и гиппокампе происходило реальное увеличение доли нормохромных нейронов с двумя и более ядрышками (табл. 2).

Так, в контроле выявлено незначительное количество равномерно распределенных нейронов с двумя ядрышками (без эксцессов вариационного ряда). В постишемическом периоде появлялись зоны неокортекса, CA₁ и CA₃ гиппокампа с большой долей нейронов, имеющих два и более ядрышек (рис. 5 в, г).

Таблица 2

Зоны неокортекса, гиппокампа и миндалевидного тела белых крыс, содержащие нейроны (%) с двумя и более ядрышками, в норме и постишемическом периоде

Группа	Отдел			
	Неокортекс	CA1	CA3	MT
Контроль	7.6 (4.3–12.2)	8.5 (5.0–13.3)	15.0 (10.4–20.7)	3.8
1-е сут	24.6 (18.8–31.2) $\chi^2=20.2$; $p<0.001^*$	18.6 (13.5–24.7) $\chi^2=7.9$; $p=0.01^*$	31.5 (25.1–38.4) $\chi^2=14.4$; $p<0.001^*$	3.6
3-е сут	31.5 (25.1–38.2) $\chi^2=34.8$; $p<0.001^*$	22.8 (17.2–29.3) $\chi^2=14.4$; $p<0.001^*$	43.6 (36.6–50.8) $\chi^2=38.1$; $p<0.001^*$	4.5
7-е сут	18.2 (13.1–24.3) $\chi^2=9.1$; $p=0.003^*$	15.4 (10.7–21.2) $\chi^2=3.9$; $p=0.049^*$	24.8 (19.0–31.4) $\chi^2=5.4$; $p=0.02^*$	2.9
14-е сут	$\chi^2=8.8$; $p=0.003^*$		$\chi^2=14.9$; $p<0.001^*$	
30-е сут	8.5 (5.0–13.3) $\chi^2=7.3$; $p=0.01^*$	7.3 (4.1–11.8) $\chi^2=5.7$; $p=0.02^*$	12.6 (8.3–18.0) $\chi^2=9.0$; $p=0.003^*$	2.5
	5.7 (2.9–9.9)	8.2 (4.8–12.9)	11.8 (7.7–17.1)	3.2

Примечание: различия статистически значимы в сравнении с контролем (*) и предыдущим сроком (^) при $p \leq 0.05$ (критерий χ^2). В скобках ДИ – 95% доверительный интервал. MT – миндалевидное тело. В каждом сроке оценивали по 200 нейронов.

При этом наибольшее содержание таких нейронов отмечено в неокортексе и поле CA₃ гиппокампа через 1 и 3 сут (табл. 2). Для миндалевидного тела статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2).

Наряду с большим количеством ядрышек в ядрах части нейронов выявлялись крупные скопления неактивного конденсированного хроматина, уменьшалось содержание РНП-частиц (рис. 4 в, г; 5 в, д). Это свидетельствовало о снижении синтеза информационной РНК даже на фоне активации двух и более организаторов ядрышка.

Таким образом, в остром постишемическом периоде ядрышковый аппарат необратимо поврежденных нейронов изученных отделов головного мозга белых крыс подвергался истощению и инактивации с последующим разрушением. В большей степени это было характерно для неокортекса и CA₁ гиппокампа. Параллельно, в функционирующих нейронах, включались процессы адаптации белоксинтезирующей системы, которые проявлялись гипертрофией и амплификацией ядрышек. По данным литературы, это обеспечивало усиление рибосомного синтеза, регенерацию частично поврежденных и защиту функционирующих клеток [1, 16, 14, 7].

Выводы

1. В течение 7 сут после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий на фоне уменьшения общей численной плотности нейронов в неокортексе и гиппокампе повышалась активность ядрышковых организаторов сохранившихся нейронов.
2. Через 14 сут после острой ишемии количество ядрышек восстанавливалось до уровня контроля.
3. В неокортексе и поле CA₁ гиппокампа выявленные адаптационно-репаративные изменения ядрышек не обеспечивали должного уровня активации белоксинте-

зирующего аппарата нейронов. Поэтому в этих отделах мозга (особенно в поле CA₁ гиппокампа) значительная часть нейронов после реперфузии подвергалась необратимым изменениям.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК» №14 от 15.12.2017г. и внутреннего гранта ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России №574 от 24.11.2017г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бобров И. П., Лычева Н. А., Крючкова Н. Г. и др. Морфофункциональная характеристика ядрышковых организаторов клеток печени при экспериментальном холодовом стрессе и в постгипотермическом периоде. Современные проблемы науки и образования. 2018; 1.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27366> (дата обращения: 15.09.2018).
2. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. 2-е изд. СПб.: Изд-во Питер; 2003: 688.
3. Зиматкин С. М., Бонь Е. И. Темные нейроны мозга. Морфология. 2017; 149 (6): 81–86.
4. Степанов А. С., Авдеев Д. Б., Акулинин В. А., Степанов С. С. Структурно-функциональные изменения нейронов неокортекса белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 62 (2): 30–38.
5. Ходюченко Т. А., Красикова А. В. Тельца Кахала и тельца гистонового локуса: молекулярный состав и функции. Онтогенез. 2014; 45 (6): 363–379.
6. Fedorova E., Zink D. Nuclear architecture and gene regulation. Biochimica et Biophysica Acta. 2008; 1783: 2174–2184.

7. Kosi N., Alić I., Kolačević M. et al. Nop2 is expressed during proliferation of neural stem cells and in adult mouse and human brain. *Brain Res.* 2015; Feb 9. 1597: 65–76.
8. Krieghoff-Henning E., Hofmann T. G. Role of nuclear bodies in apoptosis signaling. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2185–2194.
9. Morris G. E. The Cajal body. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2108–2115.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. San Diego (California): Elsevier Academic Press, 2005; 367.
11. Richter K., Nessling M., Lichter P. Macromolecular crowding and its potential impact on nuclear function. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2100–2107.
12. Ullah I., Ullah N., Naseer M. I., Lee H. Y., Kim M. K. Neuroprotection with metformin and thymoquinone against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in prenatal rat cortical neurons. *BMC neuroscience.* 2012; 13: 1–11.
13. Voss T. C., Hager G. L. Visualizing chromatin dynamics in intact cells. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2044–2051.
14. Woulfe J. Nuclear bodies in neurodegenerative disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2195–2206.
15. Yang S., Illner D., Teller K. et al. Structural analysis of interphase X-chromatin based on statistical shape theory. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2089–2099.
16. Zink D., Sadoni N., Stelzer E. Visualizing chromatin and chromosomes in living cells. *Methods.* 2003; 29 (1): 42–50.
- sostav i funkcii [Taurus and Taurus histone locus: molecular composition and function]. *Ontogenesis.* 2014; 45 (6): 363–379 (in Russian).
6. Fedorova E., Zink D. Nuclear architecture and gene regulation. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2174–2184.
7. Kosi N., Alić I., Kolačević M. et al. Nop2 is expressed during proliferation of neural stem cells and in adult mouse and human brain. *Brain Res.* 2015; Feb 9. 1597: 65–76.
8. Krieghoff-Henning E., Hofmann T.G. Role of nuclear bodies in apoptosis signaling. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2185–2194.
9. Morris G.E. The Cajal body. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2108–2115.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. San Diego (California): Elsevier Academic Press, 2005; 367.
11. Richter K., Nessling M., Lichter P. Macromolecular crowding and its potential impact on nuclear function. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2100–2107.
12. Ullah I., Ullah N., Naseer M.I., Lee H. Y., Kim M.K. Neuroprotection with metformin and thymoquinone against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in prenatal rat cortical neurons. *BMC neuroscience.* 2012; 13: 1–11.
13. Voss T.C., Hager G.L. Visualizing chromatin dynamics in intact cells. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2044–2051.
14. Woulfe J. Nuclear bodies in neurodegenerative disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2195–2206.
15. Yang S., Illner D., Teller K. et al. Structural analysis of interphase X-chromatin based on statistical shape theory. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2089–2099.
16. Zink D., Sadoni N., Stelzer E. Visualizing chromatin and chromosomes in living cells. *Methods.* 2003; 29 (1): 42–50.

References

1. Bobrov I.P., Lycheva N.A., Kryuchkova N.G. et al. Morfofunktional'naya kharakteristika yadryshkovykh organizatorov kletok pecheni pri eksperimental'nom kholodovom stresse i v postgipotermicheskom periode [Morpho-functional characteristics of nucleolar organizers in the cells of the liver in experimental cold stress and postperpeticescoy period]. *Modern problems of science and education.* 2018; 1.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27366> (date accessed: 15.09.2018) (in Russian).
2. Borovikov V. Statistica. Iskustvo analiza dannykh na komp'yutere. 2-e izd. [Statistica. The art of data analysis on a computer. 2nd ed.]. Saint-Petersburg: Peter publ.; 2003: 688 (in Russian).
3. Zimatkin S.M., Bon' E.I. Temnye neirony mozga [Dark neurons in the brain]. *Morfologiya.* 2017; 149 (6): 81–86 (in Russian).
4. Stepanov A.S., Avdeev D.B., Akulinin V.A., Stepanov S.S. Strukturno-funktional'nye izmeneniya neironov neokorteksa belykh krysov posle 20-minutnoi okklyuzii obshchikh sonnykh arterii [Structural and functional changes of white rats neocortical neurons after 20-minute common carotid artery occlusion]. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2018; 62 (2): 30–38 (in Russian).
5. Khodyuchenko T.A., Krasikova A.V. Tel'tsa Kak-hala i tel'tsa gistonovogo lokusa: molekulyarnyi sostav i funktsii [Taurus and Taurus histone locus: molecular composition and function]. *Ontogenesis.* 2014; 45 (6): 363–379 (in Russian).
6. Fedorova E., Zink D. Nuclear architecture and gene regulation. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2174–2184.
7. Kosi N., Alić I., Kolačević M. et al. Nop2 is expressed during proliferation of neural stem cells and in adult mouse and human brain. *Brain Res.* 2015; Feb 9. 1597: 65–76.
8. Krieghoff-Henning E., Hofmann T.G. Role of nuclear bodies in apoptosis signaling. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2185–2194.
9. Morris G.E. The Cajal body. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2108–2115.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. San Diego (California): Elsevier Academic Press, 2005; 367.
11. Richter K., Nessling M., Lichter P. Macromolecular crowding and its potential impact on nuclear function. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2100–2107.
12. Ullah I., Ullah N., Naseer M.I., Lee H. Y., Kim M.K. Neuroprotection with metformin and thymoquinone against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in prenatal rat cortical neurons. *BMC neuroscience.* 2012; 13: 1–11.
13. Voss T.C., Hager G.L. Visualizing chromatin dynamics in intact cells. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2044–2051.
14. Woulfe J. Nuclear bodies in neurodegenerative disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2195–2206.
15. Yang S., Illner D., Teller K. et al. Structural analysis of interphase X-chromatin based on statistical shape theory. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1783: 2089–2099.
16. Zink D., Sadoni N., Stelzer E. Visualizing chromatin and chromosomes in living cells. *Methods.* 2003; 29 (1): 42–50.

Сведения об авторах

Степанов Сергей Степанович – д-р мед. наук, старший научный сотрудник кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: serg_stepanov@mail.ru

Акулинин Виктор Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: akulinin@omsk-osma.ru

Авдеев Дмитрий Борисович – канд. ветеринар. наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avdeev86@inbox.ru

Степанов Александр Сергеевич – очный аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: stepan55@yandex.ru

Горбунова Анна Владимировна – ординатор кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: double_energy@mail.ru

Поступила в редакцию 26.09.2018 г.

Для цитирования: Степанов С.С., Акулинин В.А., Авдеев Д.Б., Степанов А.С., Горбунова А.В. Структурно-функциональная реорганизация ядрышкового аппарата нейронов неокортекса, архикортекса и базальных ганглиев головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2018; 7(4): 67–74. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-4-67-74.

For citation: Stepanov S.S., Akulinin V.A., Avdeev D.B., Stepanov A.S., Gorbunova A.V. Structural-functional Reorganization of the nucleolar apparatus of neurons of the neocortex, archicortex and basal ganglia of the brain of white rats after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2018; 7(4): 67–74. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-4-67-74.