

Физиологические исследования

УДК 576.315.45

Н.Н. Чучкова, Н.В. Кормилина, П.В. Смирнов

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НУКЛЕОЛЯРНОГО АППАРАТА ГЕПАТОЦИТОВ И ЛИМФОЦИТОВ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ КРЫС ПРИ ИЗМЕНЕННОМ ХАРАКТЕРЕ ПИТАНИЯ

С целью определения интенсивности ядерного этапа биосинтеза белка при измененном типе питания (алиментарная нагрузка холестерином) была проведена оценка морфофункциональной организации ядрышкового аппарата клеток печени (орган, принимающий активное участие в обмене холестерина) и лимфоцитов брыжеечных лимфоузлов (орган-коллектор, испытывающий нагрузку при экзогенном поступлении холестерина и орган периферической иммунной системы). При окраске азотнокислым серебром (AgNOR's) оценивались: аргентофилия ядрышка, количество, расположение и фенотипическая характеристика (нуклеолонемные, нуклеолонемно-компактные, компактные, кольцевидные, микроядрышки) AgNOR's, тинкториальные характеристики интрануклеолярных и экстрануклеолярных гранул в клетках, вычислялся интра-экстрануклеолярный индекс. Выяснено, что алиментарная гиперхолестеринемия у лабораторных животных сопровождается реактивной перестройкой нуклеолярного аппарата клеток печени (увеличивается количество мелких, плотных ядрышек, в большем числе присутствуют микроядрышки, кольцевидная структура не отмечена), свидетельствующей о сниженной синтетической активности нуклеолярного аппарата гепатоцитов. В брыжеечных лимфоузлах морфофункциональные перестройки ядрышкового хроматина можно охарактеризовать как интенсификацию синтетических процессов, в связи с выраженной функциональной нагрузкой, что отражается в значительном перераспределении субпопуляций активных форм AgNOR's с преобладанием доли высокоактивных (компактных) нуклеол (88,5±12,41 %), увеличении популяции трехядрышковых ядер в лимфоцитах, ускорении процессов транспорта прерибосомных частиц (возрастает количество экстрануклеолярных гранул), и, как следствие, индекса интра/экстра, отражающего активность транспортных процессов из ядра в цитоплазму.

Ключевые слова: дислипидемия, гиперхолестеринемия, гепатоциты, лимфатические узлы, нуклеолярный аппарат, биосинтез белка.

В научной литературе убедительно продемонстрировано существенное изменение структуры питания не только человека, но и домашних, а также сельскохозяйственных и лабораторных животных [1-4]. Алиментарная гиперхолестеринемия вызывается неправильной тенденцией в питании, в частности, злоупотреблением продуктами, имеющих в своем составе большое количество холестерина (жирная пища), неправильным образом жизни. К факторам риска развития дислипидемии относят также гиподинамию, различные виды стресса, ожирение. Распространенность гиперхолестеринемии (ГХ) в различных странах колеблется: в Китае – 16,4 %, США – 36,9 % [5], Испании – 27,1 % [6], Финляндии – 56 %, России – 62 % [7]. ГХ взаимосвязана с риском развития атеросклероза, метаболического синдрома, жирового гепатоза печени и т.д. В связи с этим целью нашей работы явилось выяснение активности белоксинтетических процессов в клетках печени (орган, принимающий активное участие в обмене холестерина) и лимфоцитах брыжеечных лимфоузлов (собирают лимфу от тонкой кишки, где происходит всасывание жиров, следовательно, испытывающих нагрузку при избыточном поступлении холестерина) при алиментарной гиперхолестеринемии. Используемая нами в работе окраска ядрышкового организатора азотнокислым серебром – AgNOR's – [8] дает возможность выявить пространственные особенности ядрышкового хроматина, обеспечивающего биогенез субъединиц рибосом, интрануклеарную локализацию и уровень активности рибосомальных РНК, получить информацию о ядрышко-ядерных и ядерно-цитоплазматических взаимоотношениях, а, следовательно, оценить общую интенсивность белкового синтеза в клетках.

Материалы и методика исследований

Работа выполнена на крысах (*Rattus norvegicus Berk*) зрелого репродуктивного возраста №20, разделенных на 2 экспериментальные группы: 1-я группа животных содержалась на стандартном рационе в условиях вивария (№ 10); 2-я – находилась на атерогенной диете (№ 10) по К.А. Мещерской

[9] в нашей модификации [10] в течение 2-х месяцев. Забой и взятие материала осуществлялись согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минвуза от 13.11.1984 г. № 724). Животные подвергались эвтаназии эфирным наркозом. При вскрытии извлекались брыжеечные лимфатические узлы (ЛУ), не менее пяти от каждого животного, с которых готовились препараты-отпечатки, согласно методике исследования лимфоидной ткани [11]. На каждом препарате отпечатке ЛУ подсчитывалось не менее 500 клеток. Печень, которая подвергалась стандартной парафиновой заливке для приготовления гистологических срезов. Полученные препараты окрашивались гематоксилином и эозином для оценки гистоструктуры органов, импрегнировались азотнокислым серебром для выявления ядрышковых организаторов – AgNOR's [12; 13]. На каждом срезе учитывалось 500-1000 клеток в 20-40 полях зрения, выбранных произвольным передвижением препаратодержателя. Для оценки нуклеолярного аппарата учитывали следующие параметры: количество, тип (нуклеолонемные, нуклеолонемно-компактные, компактные, кольцевидные и микроядрышки), расположение (центральное, эксцентричное, прилегающее к кариолемме) ядрышек; количество и локализацию аргентофильных гранул (интрануклеолярные – ИНГ и экстрануклеолярные – ЭНГ). Вычислялся индекс И/Э: соотношение ИНГ к ЭНГ, отражающий процессы транспорта рибосомальных субъединиц внутри ядра и за его пределы. В статистических исследованиях применен критерий Стьюдента (t), для математической обработки данных при сравнении исследуемых групп использована стандартная программа Excel, включающая проверку выборки на нормальность распределения, компьютерная программа SPSS.

Результаты и их обсуждение

Оценка синтетических функций гепатоцитов (ГЦ) методом AgNOR's на фоне алиментарной дислипидемии интересна с точки зрения активного их участия в процессах липидного обмена. Ядрышки (Ядр) ГЦ средних размеров, светлые, кольцевидного типа, на одно ядро приходится в среднем $1,90 \pm 0,34$ ядрышек. Соотношение одно-, дву-, трёх- (и более) ядрышковых ядер: $42,2 : 33,3 : 24,5$ %. Среди полинуклеолярных (3 и более Ядр) преобладают трехядрышковые ($14,7 \pm 2,31$ %). Общее количество гранул, приходящихся на одно ядро, составляет $12,85 \pm 2,34$, в основном за счет экстрануклеолярных включений ($63 \pm 14,56$ %), что свидетельствует об активности транспортных процессов в ядре.

Ранее нами установлено, что алиментарная гиперхолестеринемия в течение двух месяцев у лабораторных животных приводит к изменению липидного статуса крови [14]. Сформированная стабильная дислипидемия сопровождается реактивной перестройкой нуклеолярного аппарата клеток печени. Размеры ядрышек средние, но заметно увеличивается количество мелких, плотных ядрышек. В большем числе присутствуют микроядрышки, кольцевидная структура не отмечена. Последнее указывает на низкую синтетическую активность нуклеолярного аппарата. Среднее количество ядрышек, приходящихся на одно ядро, статистически достоверно не изменялось, хотя отмечена некоторая тенденция к росту ($2,11 \pm 0,71$, $p \leq 0,1$). Снижается доля ядер с одним ядрышком ($30,6 \pm 8,63$ %) при увеличении числа клеток, ядра которых содержат три и более нуклеол ($33,2 \pm 7,01$ %). Появляются единичные гепатоциты с 5-6-ю ядрышками. Общее число аргентофильных гранул, приходящихся на одно ядро, падает в 1,6 раза ($8,2 \pm 1,06$), при этом изменяется их соотношение: ИНГ – $55,6 \pm 12,32$ %, ЭНГ – $44,4 \pm 10,01$ %. Индекс И/Э равен $1,3 \pm 0,23$, что указывает на увеличение воспроизводства субъединиц рибосом с задержкой их последующей транспортировки внутри ядра.

В целом можно отметить, что, несмотря на незначительные колебания в количественном составе, изменяются качественные характеристики ядрышкового аппарата: аргентофильность нуклеол, распределение в них гранул серебра, появление новых классов гепатоцитов, содержащих увеличенное количество нуклеол. Это свидетельствует о развивающемся дисбалансе в белоксинтезирующей системе гепатоцитов при алиментарной нагрузке на организм и формировании дислипидемии.

Брыжеечные лимфоузлы выполняют роль коллекторов в экзогенном введении холестерина и берут на себя основную роль в поддержании липидного гомеостаза. Ядрышковый аппарат лимфоцитов (ЛФ) брыжеечных ЛУ испытывает большую функциональную нагрузку, что отражается в выраженном перераспределении субпопуляций активных форм AgNOR's с преобладанием доли высокоактивных (компактных) нуклеол и усилении процессов транспорта прерибосомных частиц.

В лимфоузлах контрольных животных основными клеточными элементами являются зрелые формы лимфоцитов. Типичный фенотип лимфоцита при окраске азотнокислым серебром представлен ЛФ, содержащем в среднем 1–2 ядрышка преимущественно компактного (К) или нуклеолонемно-

компактного (НК) типа и, как правило, одна экстрануклеолярная гранула. Ядра равномерно окрашены, интенсивность аргентофилии одинакова для большинства клеток изучаемой популяции.

При гиперхолестериновой нагрузке в ЛФ наблюдается ярко выраженная вариабельность восприимчивости нуклеоплазмы к окраске AgNO_3 . Количество ядер, приходящихся на один лимфоцит, достоверно не изменяется ($1,29 \pm 0,029$ – контроль, $1,25 \pm 0,021$ – при ГХ, $p \geq 0,05$), но меняется их расположение внутри ядра – увеличивается количество эксцентрично расположенных нуклеол ($57,0 \pm 5,68$ вместо $32,0 \pm 2,96$ %). Изменяется также и соотношение количества одно-, дву- и трехядрышковых ядер по сравнению с контролем (%): 76,8; 21,1; 2,1 – при гиперхолестеринемии и 72,5; 26,5; 1 – в интактном узле. Таким образом, имеется увеличение количества ядер с одним, либо с тремя ядрышками при одновременном снижении числа двуядрышковых нуклеол. Преобладающий структурный вариант ядрышка – компактный, количество НК снижается в 6,3 раза, практически не встречаются нуклеолонемные ядра. Значительно увеличивается количество малоактивных форм ядрышек – с $4 \pm 1,02$ до $7 \pm 1,21$ %. Надо отметить, что кольцевидные AgNOR 's, как самостоятельный и единственный элемент в контрольных ядрах ЛФ, не встречаются. Они являются «дополнением» к активным типам организации нуклеол в двух- либо трехядрышковых Я лимфоцитов. Соотношение разных типов Ядр в контроле и при гиперхолестеринемии представлено на диаграмме (рис. 1).

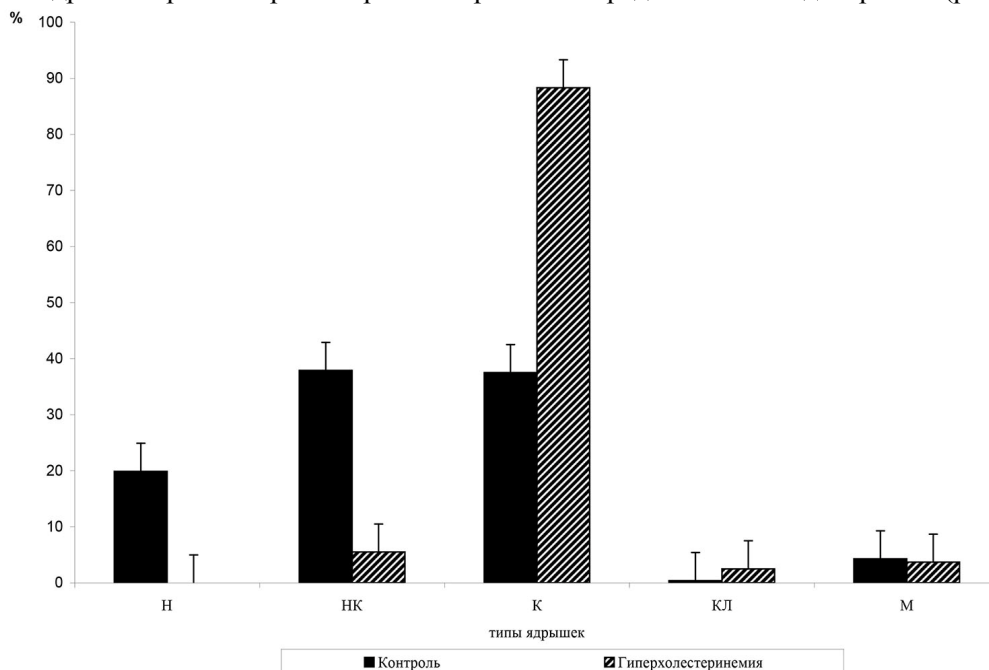


Рис. 1. Соотношение типов ядрышек (Н – нуклеолонемные, НК – нуклеолонемно-компактные, К – компактные, КЛ – кольцевидные, М – микроядрышки) в интактном брыжеечном лимфоузле (контроль) и при холестериневой нагрузке (ГХ). Достоверность данных: $p \leq 0,05$

В полинуклеолярных ядрах, содержащих более 2-х ядрышек, могут сочетаться нуклеолы с различным типом активности. Одноядрышковые Я в контроле – это $37,9 \pm 8,64$ % компактных; $44,8 \pm 10,10$ % нуклеолонемно-компактных (переходные); $17,2 \pm 3,24$ % нуклеолонемных ядер, то есть большей частью – это активные формы (55,1 %) и с небольшим количеством переходных форм. При гиперхолестеринемии практически все ($88,5 \pm 12,41$ %) – это компактные формы, и лишь $10,9 \pm 1,89$ % – переходный, нуклеолонемно-компактный вариант. Появляется небольшая популяция ядер, имеющих малоактивные кольцевидные ядрышки ($0,6 \pm 0,03$ %), не характерный для AgNOR 's контрольных ЛФ.

Изменяется распределение сочетаний Ядр различных типов в ядрах ЛФ интактных ЛУ и узлов при ГХ. Так, в контроле сочетания двух активных ядрышек (варианты: «оба К» – $24,1 \pm 8,61$, «оба НК» – $22,2 \pm 8,52$, «оба Н» – $14,8 \pm 4,61$, «К+НК» – $9,2 \pm 2,34$, «НК+Н» – $7,4 \pm 1,12$, «К+Н» – $1,9 \pm 0,63$ %) составляет большинство. В остальных $12,9 \pm 2,56$ % сочетаются активный (А) и неактивный (Не) типы (К+М – $9,2 \pm 1,38$ и НК+М – $3,7 \pm 0,66$ %). Таким образом, сочетание А+А/А+Не – 87:13 (6,7:1).

В условиях алиментарной нагрузки холестерином соотношение следующее. Сочетание двух активных форм Ядр в одном Я: 68,9 % – К+К и 3,3 % – К+НК. Совмещение активных и неактивных

(К+М – 16,7 %, К+КЛ – 7,8 %, НК+М, 2,2 %, КЛ+М – 1,1 %) встречается в $27,8 \pm 9,13$ %, то есть в 2,2 раза чаще, чем в контроле. Таким образом, А/А+Не составляет 2,6:1. Следовательно, несмотря на то, что среднее количество AgNOR's как функционирующих единиц остается практически неизменным, соотношение активных и неактивных форм изменяется, что, несомненно, отражается на конечном результате – валовом синтезе белковых продуктов.

Таким образом, количество двуядрышковых ядер в ЛФ лимфоузлов снижается, большая часть данной популяции становится менее активной за счет сочетания Н и К форм Ядр с кольцевидными, либо микроядрышками. Обратная ситуация в трехядрышковых ядрах. Если в контроле все 100 % сочетаний были совмещением активных и неактивных форм (компактные с кольцевидными либо микроядрышками), то при ГХ 30 % ядер имеют все 3 нуклеолы компактного варианта. Следовательно, общая активность именно этой категории AgNOR's (наряду с одноядрышковыми) обеспечивает наибольший вклад в биогенез рибосом.

Гранулярный компонент ядрышек. При гиперхолестеринемии меняется соотношение количества нуклеолярных гранул: резко возрастают ЭНГ (в $3,1 \pm 0,67$ раза, $p \leq 0,05$) (рис. 2), резко снижаются интрануклеолярные гранулы, как центрально расположенные (ИНГц), так и периферические (ИНГп). Возможно, это связано отчасти с тем, что основной тип ядрышкового организатора в эксперименте с алиментарной нагрузкой ГХ имеет компактный вариант, при котором гранулы внутриядрышковой локализации различаются плохо. Отличительный признак ядрышек компактного типа – высокая степень развития гранулярного компонента, на долю которого приходится 70–80 % объема ядрышка. Гранулы в этом случае располагаются так плотно, что на световом уровне компактное ядрышко выглядит гомогенно окрашенным и интрануклеолярные композиты в нем не определяются. Не имеют ИНГц 99,8 %, ИНГп – 94,7 % нуклеол. Число интрануклеолярных гранул, расположенных на периферии ядрышка, падает в $10,7 \pm 0,89$ раза. Периферические частицы представлены в основном одной (в $48,3 \pm 12,61$ % от всех Ядр, имеющих ИНГп) либо с двумя ($17,2 \pm 2,52$ %), тремя ($13,8 \pm 2,30$ %) или четырьмя ($20,7 \pm 3,43$ %) гранулами. Наоборот, только 4,6 % ядер не имеют ЭНГ, которые представлены в широком диапазоне числовых значений (рис. 2). Причем гранулы могут быть крупными ($32,8 \pm 9,27$ %), чаще средними ($55,6 \pm 11,13$ %), редко мелкими ($2,7 \pm 0,15$ %). Встречается также, не отмеченное ранее в ЛФ контрольных крыс, пылевидное распределение окрашенного аммиачным серебром гранулярного материала, при котором не удается идентифицировать отдельные гранулы из-за их незначительной величины ($8,9 \pm 1,96$ %). Необходимо отметить, что он может сочетаться с вполне оформленными гранулами больших размеров.

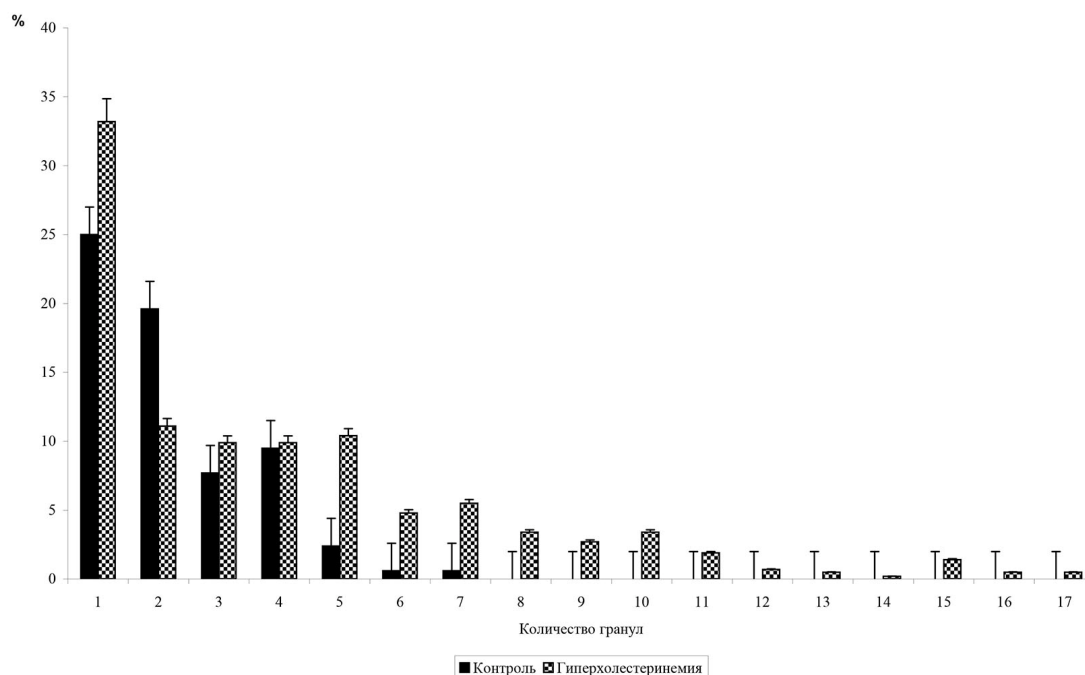


Рис. 2. Количество экстрануклеолярных гранул в зрелых лимфоцитах лимфоузлов при гиперхолестеринемии (ГХ). Достоверность данных: $p \leq 0,05$.

В контроле число ЭНГ не превышало 8-и, наиболее частый вариант – 1-2 гранулы, при ГХ количество может достигать 16-ти, однако наиболее часто встречающийся класс ЭНГ представлен ядрами с одной гранулой (33,2±5,68 %).

Только Н и НК формы обладают четко морфологически выраженными гранулами. Распределение гранул в таких нуклеолах дает представление о процессах, происходящих внутри ядра (синтез и транспорт прерибосомных частиц). Нуклеолярный индекс И/Э (интра/экстра), который отображает интенсивность процессов синтеза пре-рРНК и экспорта вновь синтезированных частиц, при дислипидемии, вызванной атерогенной нагрузкой, снижается до 0,07±0,009 (в контроле он составляет 1,05±0,01, что свидетельствует о сбалансированности процессов формирования предшественников рибосом и их переноса через нуклеоплазму). Резкое снижение И/Э может быть обусловлено ускорением процессов транспорта из области ядрышкового организатора в нуклеоплазму.

Заключение

Алиментарная гиперхолестеринемия у лабораторных животных сопровождается реактивной перестройкой нуклеолярного аппарата клеток печени (увеличивается количество мелких, плотных ядрышек, в большем числе присутствуют микроядрышки, кольцевидная структура не отмечена), свидетельствующей о сниженной синтетической активности нуклеолярного аппарата, а, следовательно, о снижении воспроизводства субъединиц рибосом в гепатоците. В брыжеечных лимфоузлах морфофункциональные перестройки ядрышкового хроматина можно охарактеризовать как интенсификацию синтетических процессов. Ядрышковый аппарат лимфоцитов брыжеечных ЛУ испытывает большую функциональную нагрузку, что отражается в выраженном перераспределении субпопуляций активных форм AgNOR's с преобладанием доли высокоактивных (компактных) нуклеол (88,5±12,41 %), увеличении популяции трехядрышковых ядер ЛФ, ускорении процессов транспорта прерибосомных частиц (возрастает количество экстрануклеолярных гранул), и, как следствие, индекса интра/экстра, отражающего активность транспортных процессов из ядра в цитоплазму. В условиях холестериневой нагрузки брыжеечные лимфоузлы выполняют двойную функцию. С одной стороны – это коллекторы обогащенной жирами лимфы, притекающей сюда из тонкого кишечника, с другой – активизацией ЛУ как органа периферической иммунной системы. Повышение активности функционирования ядрышка, как структуры ядра, отвечающего за воспроизводство рибосомальных частиц, связано с необходимостью обеспечения валового синтеза белковых продуктов различного предназначения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н., Лишута А.С. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015. Т.11, № 3. С. 253-260.
2. Немьтышева Е.В., Щеглова Н.Е., Калинин М.Н. Изучение теории патоаутокинеза на лабораторных животных при экспериментальной гиперлипидемии // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9, № 5. С. 146-149.
3. Политика здорового питания: Федеральный и региональный уровни / В.И.Покровский, Г.А. Романенко, В.А.Княжев, Н.Ф.Герасименко, Г.Г.Онищенко, В.А.Тутельян, П.В.М.озняковский. Новосибирск: Изд-во Сиб. ун-та. 2002. 344 с.
4. Jeusette I.C., Lhoest E.T., Istasse L.P., Diez M.O. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs // Am. J. Vet. Res. 2005. Vol. 66, № 1. P. 81-86.
5. Sun G.Z., Li Z., Guo L., Zhou Y., Yang H.M., Sun Y.X. High prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among rural Chinese adults // Lipids Health Dis. 2014. № 13. P.189.
6. Plana N., Ibarretxe D., Cabré A., Ruiz E., Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate very high risk of cardiovascular disease // Cardiovascular risk perception. Clin Investig Arterioscler. 2014. Vol. 26(6). P. 274-284.
7. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ/ Г.А.Муромцева, А.В.Концевая, В.В.Константинов, Г.В.Артамонова, Т.М.Гатагонова, Д.В.Дупляков, А.Ю.Ефанов, Ю.В.Жернакова, В.А.Ильин, А.О.Конради, Р.А.Либис, Э.В.Минаков, С.В.Недогода, Е.В.Ощепкова, С.В.Романчук, О.П.Ротарь, И.А. Трубачева, А.Д.Деев, С.А.Шальнова, И.Е.Чазова, Е.В.Шляхто, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014. № 6. С.4-11.

8. Молекулярная клиническая диагностика (Методы) / под ред. С. Херрингстона и Дж. Макги. М.: Мир. 1999. 560 с.
9. Николова Н.П., Михайлова И.Ю., Стоянов Д.П. Сравнительное изучение методов экспериментального атеросклероза у белых крыс // Фармакология и токсикология. 1965. Т.28, №3. С. 324-329.
10. Чучкова Н.Н., Кормилина Н.В., Сметанина М.В. «Способ ускоренного воспроизведения атеросклероза с включением дополнительных стрессирующих факторов». Удостоверение на рационализаторское предложение № 01.12 от 19 июня 2012 г., выдано в соответствии с положением о патентной службе ИГМА (утв. 27.06.02) ГБОУ ВПО ИГМА МЗ России.
11. Белянин В.Л., Цыплаков Э.Д. Диагностика реактивных гиперплазий лимфатических узлов. СПб; Казань. 1999. 328 с.
12. Crocker, J. Nucleolar organiser regions // Curt. Top. Pathol. 1990. Vol. 82. P. 91-149.
13. Челидзе П.В., Зацепина О.В. Морфофункциональная классификация ядрышек // Успехи современной биологии. 1988. Т. 105. С. 252-268.
14. Чучкова Н., Дударев М., Гайсина Э. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении атеросклероза: клинико-иммунологические и морфологические аспекты (монография). Palmarium Academic is trademark of: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG Heinrich-Becking-Str. 6-8, 66121 Saarbrücken, Germany. ISBN 978-3-8473-9425-9. 2012. 129 p.

Поступила в редакцию 05.05.16

N.N. Chuchkova, N.V. Kormilina, P.V. Smirnov

MORPHOFUNCTIONAL ASSESSMENT OF NUCLEOLAR APPARATUS OF HEPATOCYTES AND LYMPHOCYTES OF MESENTERIC LYMPH NODES IN RATS ON A MODIFIED DIET

The study was aimed at determining the intensity of a nuclear stage of protein biosynthesis in a modified diet (alimentary cholesterol load). We assessed morphofunctional organization of nucleolar apparatus of hepatic cells (the liver is an organ taking an active part in cholesterol exchange) and lymphocytes of mesenteric lymph nodes (it is a collecting organ suffering the load in case of exogenic cholesterol intake and an organ of peripheral immune system). After staining with silver nitrate (AgNOR's) we evaluated argentophil reaction of the nucleolus, quantity, location and phenotypic characteristics (nucleolonemic, nucleolonemic-compact, compact, annular nucleoli, micronucleoli) of AgNOR's, tinctorial characteristics of intranucleolar and extranucleolar granules in cells, calculated intra-extranucleolar index. It was found out that alimentary hypercholesterolemia in laboratory animals was accompanied by reactive change in nucleolar apparatus of hepatic cells (the number of small, dense nucleoli increased, micronucleoli were numerous, annular structure was not noted), which was an evidence of a decreased synthetic activity of hepatocytes nucleolar apparatus. Morphofunctional changes of nucleolar chromatin in mesenteric lymph nodes can be characterized as intensification of synthetic processes due to marked functional load; it is reflected in considerable rearrangement of subpopulations of AgNOR's active forms with the predominance of lymphocytes, acceleration of the processes of pre-ribosomal partial transport (the number of extranucleolar highly active (compact) nucleoli (88.5±12.41%), an increase in the population of three-nucleolar nuclei of granules rises) and, as a result, a change of intra-extranucleolar index reflecting the activity of transport processes from nucleus into cytoplasm.

Keywords: dyslipidemia, hypercholesterolemia, hepatocytes, lymph nodes, nucleolar apparatus, protein biosynthesis.

REFERENCE

1. Ahmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safarjan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Ju., Tkacheva O.N. and Lishuta A.S. [Analysis of the prevalence of hypercholesterolemia in a patient practice (according to investigation ARGO): Part I], in *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*, 2015, vol.11, no. 3, pp. 253-260 (in Russ.).
2. Nemytysheva E.V., Scheglova N.E. and Kalinkin M.N. [Study patoautokineza theory on laboratory animals in experimental hyperlipidemia], in *Medicinskij vestnik Bashkortostana*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. 146-149 (in Russ.).
3. Pokrovskij V.I., Romanenko G.A., Knjazhev V.A., Gerasimenko N.F., Onischenko G.G., Tutel'jan V.A. and Poznjakovskij V.M. *Politika zdorovogo pitaniya: Federal'nyj i regional'nyj urovni* [Healthy eating policy: The federal and the regional level], Novosibirsk: Sib. univ. izd-vo, 2002, 344 p. (in Russ.).
4. Jeusette I.C., Lhoest E.T., Istasse L.P. and Diez M.O. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs, in *Am. J. Vet. Res.*, 2005, vol. 66, no. 1, pp. 81-86.
5. Sun G.Z., Li Z., Guo L., Zhou Y., Yang H.M. and Sun Y.X. High prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among rural Chinese adults, in *Lipids Health Dis.*, 2014, no. 13, pp. 189.
6. Plana N., Ibarretxe D., Cabré A., Ruiz E. and Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate very high risk of cardiovascular disease, in *Cardiovascular risk perception. Clin Investig Arterioscler.*, 2014, vol. 26(6), pp. 274-84.

7. Muromceva G. A., Koncevaja A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Dupljakov D.V., Efanov A.Ju., Zhernakova Ju.V., Il'in V.A., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov E.V., Nedogoda S.V., Oschepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotarj O.P., Trubacheva I.A., Deev A.D., Shal'nova S.A., Chazova I.E., Shljahto E.V. and Bojcov S. A. [The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the study ESSAY-RF], in *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika*, 2014, no. 6, pp.4-11 (in Russ.).
8. *Molekuljarnaja klinicheskaja diagnostika (Metody)* [Molecular Clinical Diagnostics (Methods)], S. Herringstona and Dzh. Makgi (ed.), M.: Mir, 1999, 560 p. (in Russ.).
9. Nikolova N.P., Mihajlova I.Ju. and Stojanov D.P. [A comparative study of the methods of experimental atherosclerosis in white rats], in *Farmakologija i toksikologija*, 1965, vol.28, no. 3, pp. 324-329 (in Russ.).
10. Chuchkova N.N., Kormilina N.V. and Smetanina M.V. «Sposob uskorennoho vosproizvedenija ateroskleroza s vkljucheniem dopolnitel'nyh stressirujuschih faktorov». *Udostoverenie na racionalizatorskoe pred-lozhenie № 01.12 ot 19 ijunja 2012, vydano v sootvetstvii s polozheniem o patentnoj sluzhbe IGMA (utv. 27.06.02) GBOU VPO IGMA MZ Rossii* ["The process of atherosclerosis accelerated playback with the inclusion of additional stressful factors." Certificate for rationalization proposal number 01.12 on June 19, 2012, issued in accordance with the provisions of the Patent office Igman (app. 27.06.02) Igman Medical University Ministry of Health of Russia] (in Russ.).
11. Beljanin V.L. and Cyplakov E.D. *Diagnostika reaktivnyh giperplazij limfaticeskikh uzlov* [Diagnosis of reactive hyperplasia lymph nodes], Sankt-Peterburg-Kazan, 1999, 328 p. (in Russ.).
12. Crocker J. Nucleolar organiser regions, in *Curr. Top. Pathol.*, 1990, vol. 82, P. 91-149.
13. Chelidze P.V. and Zacepina O.V. [Morfofunkcionalnaja classification nucleoli], in *Uspehi sovremennoj biologii*, 1988, vol. 105, pp. 252-268 (in Russ.).
14. Chuchkova N., Dudarev M. and Gajsina E. *Immunomodulirujuschaja terapija v kompleksnom lechenii ateroskleroza: kliniko-immunologicheskie i morfologicheskie aspekty (monografija)* [Immunomodulatory therapy in treatment of atherosclerosis: clinical, immunological and morphological aspects (monograph)], Palmarium Academic is trade-mark of: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG Heinrich-Becking-Str. 6-8, 66121 Saarbrucken, Germany. ISBN 978-3-8473-9425-9, 2012, 129 p. (in Russ.).

Чучкова Наталья Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой биологии с экологией
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская
академия» МЗ России
426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281
E-mail: biologya@igma.udm.ru
ведущий научный сотрудник лаборатории
иммунопатофизиологии
Институт иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской Академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106
E-mail: mig05@inbox.ru

Кормилина Наталья Владимировна,
кандидат биологических наук, доцент кафедры
биологии с экологией
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская
академия» МЗ России
426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281
(морфологический корпус)
E-mail: biologya@igma.udm.ru

Смирнов Петр Владимирович,
заведующий отделением «Биопласт»
БУЗ УР Республиканская офтальмологическая клиниче-
ская больница МЗ УР
426009, Россия, г. Ижевск, ул. Ленина, 98а
E-mail: peter.smirnov@outlook.com

Chuchkova N.N.,
Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department
of biology with ecology
Izhevsk State Medical Academy
Kommunarov st., 281, Izhevsk, Russia, 426034
E-mail: biologya@igma.udm.ru
Leading researcher of the laboratory
of immunopathophysiology
Institute of Immunology and Physiology,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
Pervomaiskaya st., 106, Ekaterinburg, Russia, 620049
E-mail: mig05@inbox.ru

Kormilina N.V.,
Candidate of Biology, Associate Professor
at Department of biology with ecology
Izhevsk State Medical Academy
Kommunarov st., 281, Izhevsk, Russia, 426034
E-mail: biologya@igma.udm.ru

Smirnov P.V.,
Head of Department "BIOPLAST"
Republican Ophthalmologic Clinical Hospital
of Ministry of health of Udmurt Republic
Lenina st., 98a, Izhevsk, Russia, 426009
E-mail: peter.smirnov@outlook.com