

*С. М. Зиматкин, А. В. Заерко, Е. М. Федина*

## ЯДРЫШКИ В РАЗВИВАЮЩИХСЯ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ МОЗГА КРЫСЫ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — д-р биол. наук проф. С. М. Зиматкин),  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Введение.** Существуют ряд физиологических, экспериментальных и патологических условий, которые могут индуцировать изменения в размере, морфологии, местоположении и количестве ядрышек в соответствии с функциональной и метаболической активностью. Одним из таких условий является постнатальное развитие клеток, в том числе и нейронов.

**Цель** — изучение особенностей структурно-функционального становления ядрышек гистаминергических нейронов мозга крысы в постнатальном онтогенезе.

**Материал и методы.** Работа выполнена на беспородных белых крысах (12 особей) в возрасте 5, 20 и 45 сут постнатального онтогенеза. Изучали число и размеры ядрышек в ядрах гистаминергических нейронов в ядре E2 задней гипоталамической области мозга крыс с применением электронно-микроскопических и морфометрических методик, а также — непараметрической статистики.

**Результаты.** У крыс от 5 до 45 сут постнатального развития уменьшается число и увеличиваются размеры ядрышек в ядре гистаминергических нейронов задней области гипоталамуса, а также происходит перемещение ядрышек от кариолеммы к центру ядра. По мере взросления животных в гистаминергических нейронах происходит постепенное преобразование относительно компактных ядрышек в ретикулярные, при этом увеличивается количество фибриллярного и гранулярного компонентов, а также возрастает число и уменьшаются размеры фибриллярных центров. Кроме того, наблюдается уменьшение облака мигрирующих субъединиц рибосом между ядрышком и кариолеммой, а также количества ассоциированного с ядрышком гетерохроматина.

**Выводы.** В ядре E2 гипоталамуса крыс в возрасте от 5 до 45 сут постнатального онтогенеза значительно изменяются число, размеры, строение и топография ядрышек в ядрах гистаминергических нейронов.

**Ключевые слова:** гистаминергические нейроны гипоталамуса, ядрышки, головной мозг крысы, постнатальный онтогенез

Введение. Ядрышко — важный компонент ядра, присущий всем эукариотическим клеткам и выполняющий функцию биогенеза субъединиц рибосом. Оно представляет собой комплекс белков и рибосомальной РНК (рРНК), формирующийся вокруг ядрышковых организаторов (ЯО) — участков рибосомальной ДНК (рДНК), которые содержат гены, кодирующие рРНК. В ядрышке проходят транскрипция, процессинг рРНК и связывание её со специфическими белками, импортированными из цитоплазмы для сборки прерибосом [13]. Ядрышко имеет и дополнительные функции, такие как регуляция клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки и старения клеток, участие в стрессовом ответе и апоптозе, а также в развитии различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, в том числе раковых, аутоиммунных и нейродегенеративных [6, 8, 12].

Электронная микроскопия позволяет выделить в ядрышке три основных структурных компонента: фибриллярный центр (ФЦ), плотный фибриллярный компонент (ПФК) и гранулярный компонент (ГК) [13]. ФЦ представляют собой участки скопления фибрилл диаметром около 5 нм низкой электронной плотности, окруженные очень плотным ПФК. Их форма близка к шаровидной, диаметр — от 50 нм до 1 мкм. Фибриллярные центры фактически представляют собой плотно упакованные тандемные повторы рДНК и межгенные спейсеры [6]. Транскрипция рДНК происходит в основном на границе раздела между ФЦ и ПФК. Фибриллярный компонент состоит из тонких плотно упакованных фибрилл толщиной 3–5 нм высокой электронной плотности, где осуществляются ранние этапы процессинга рРНК [13]. Здесь локализованы белки, участвующие в этих процессах, а также рибонуклеопротеиновые комплексы, содержащие малые

### Сведения об авторах:

*Зиматкин Сергей Михайлович* (e-mail: [smzimatkina@mail.ru](mailto:smzimatkina@mail.ru)), *Заерко Анастасия Викторовна* (e-mail: [wersall\\_91@mail.ru](mailto:wersall_91@mail.ru)), *Федина Екатерина Михайловна* (e-mail: [phedina.katerina@mail.ru](mailto:phedina.katerina@mail.ru)), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет» Республики Беларусь, 230015, г. Гродно, ул. Горького, 80

ядрышковые РНК [6]. ГК состоит из гранул диаметром 15–20 нм, которые соответствуют незрелым субъединицам рибосом. В нем происходит поздняя обработка рРНК и сборка субъединиц рибосом [12]. ГК, как правило, располагается на периферии, хотя иногда ПФК и ГК равномерно распределены в ядрышке. В последнем случае фибриллярно-гранулярные компоненты зачастую образуют нитчатые структуры — нуклеолонемы, или ядрышковые нити, толщиной около 100–200 нм [7]. Между нуклеолонемными нитями располагаются вакуоли, или лакуны, — светлые зоны внутри ядрышка, окруженные гранулярным компонентом. По структуре они неотличимы от нуклеоплазмы и интерпретируются как ее инвагинации в ядрышко [15].

Кроме того, в структуре ядрышка обнаруживаются белковый сетчатый матрикс и хроматин. Данные, полученные в результате масс-спектрометрического анализа ядрышек, выявили около 700 нуклеолярных белков, среди которых не все связаны с биогенезом рибосом [3].

Степень выраженности ГК и ПФК, а также прочие морфологические особенности позволяют выделить несколько структурных типов ядрышек у млекопитающих: кольцевидный, остаточный (покоящийся), сегрегированный, ретикулярный и компактный [4].

Ядрышко представляет собой динамическую структуру. Существуют ряд физиологических, экспериментальных и патологических условий, которые могут индуцировать изменения в их размере, морфологии, местоположении и количестве в соответствии с функциональной и метаболической активностью клетки [6, 13]. Одним из таких условий также является постнатальное созревание клеток, в том числе и нейронов [5, 10, 11].

Гистаминергические нейроны играют важную роль в регуляции многих функций, систем и реакций организма: нейроэндокринной и сердечно-сосудистой, кровотока мозга, температуры тела, сна и бодрствования, пищевого и питьевого поведения, памяти и обучения, в патогенезе многих заболеваний [1]. У взрослых млекопитающих и человека они расположены в задней области гипоталамуса, где образуют пять скоплений — ядер (E1–E5), которые пространственно взаимосвязаны между собой и постепенно переходят одно в другое. Ядро E2 является самым крупным. Оно составляет 40% от общего объема гистаминергических ядер и содержит 54% гистаминергических нейронов гипоталамуса [2]. Аксоны гистаминергических нейронов распространяются во все отделы мозга, где могут коор-

динировать работу нейротрансмиттерных систем. Вопрос о структурно-функциональных преобразованиях ядрышек гистаминергических нейронов гипоталамуса крысы в постнатальном онтогенезе остается малоизученным, однако имеет большое значение для понимания возрастных особенностей развития мозга.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на беспородных белых крысах (12 крысят) с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР), а также Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. На проведение данного исследования получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 30.01.2018 г.). Животные находились на стандартном рационе вивария. Выведение крысят из эксперимента путем декапитации осуществлялось на 5-, 20-е и 45-е сутки после рождения. Головной мозг быстро извлекали, кусочки для исследования вырезали из задней области гипоталамуса и помещали в 1% осмиевый фиксатор на буфере Миллонига (рН 7,4) на 2 ч при температуре +4 °С. Далее образцы промывали в смеси буфера Миллонига (20 мл) и сахарозы (900 мг), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, спирт-ацетоновой смеси и ацетоне, проводили через смеси смол (AralditeM + AralditeMhardener 964 + дибутилфталат + AralditeMaccelerator 960) (Sigma-Aldrich) и ацетона, после чего заключали в заливочную смесь из этих смол. Полутонкие срезы толщиной около 350 нм изготавливали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica, Германия), окрашивали метиленовым синим для уточнения локализации гистаминергического ядра E2. Ультратонкие срезы толщиной около 35 нм собирали на опорные сеточки (Sigma), контрастировали ацетатом урана и цитратом свинца. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировали с помощью цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия). Ультраструктурную морфометрию проводили с помощью программы обработки изображения iTEM (Version 5.0; Build 1224; SerialNumber A3766900-7E852FAB, Германия), обводя курсором на мониторе компьютера выбранные объекты и оценивая их количество и размеры. Полученные данные обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные результаты представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me — медиана, LQ — верхняя граница нижнего квартиля, UQ — нижняя граница верхнего квартиля. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна—Уитни для независимых выборок (Mann—Whitney U-test). Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты исследования.** В гистаминергических нейронах гипоталамуса у 5-суточных крысят обнаруживали от 1 до 3 ядрышек, при этом в ядрах большинства нейронов находились по два мелких ядрышка (рис. 1, а).

Ядрышки в 85% клеток располагались преимущественно эксцентрично. При этом у нейронов с несколькими ядрышками последние, как

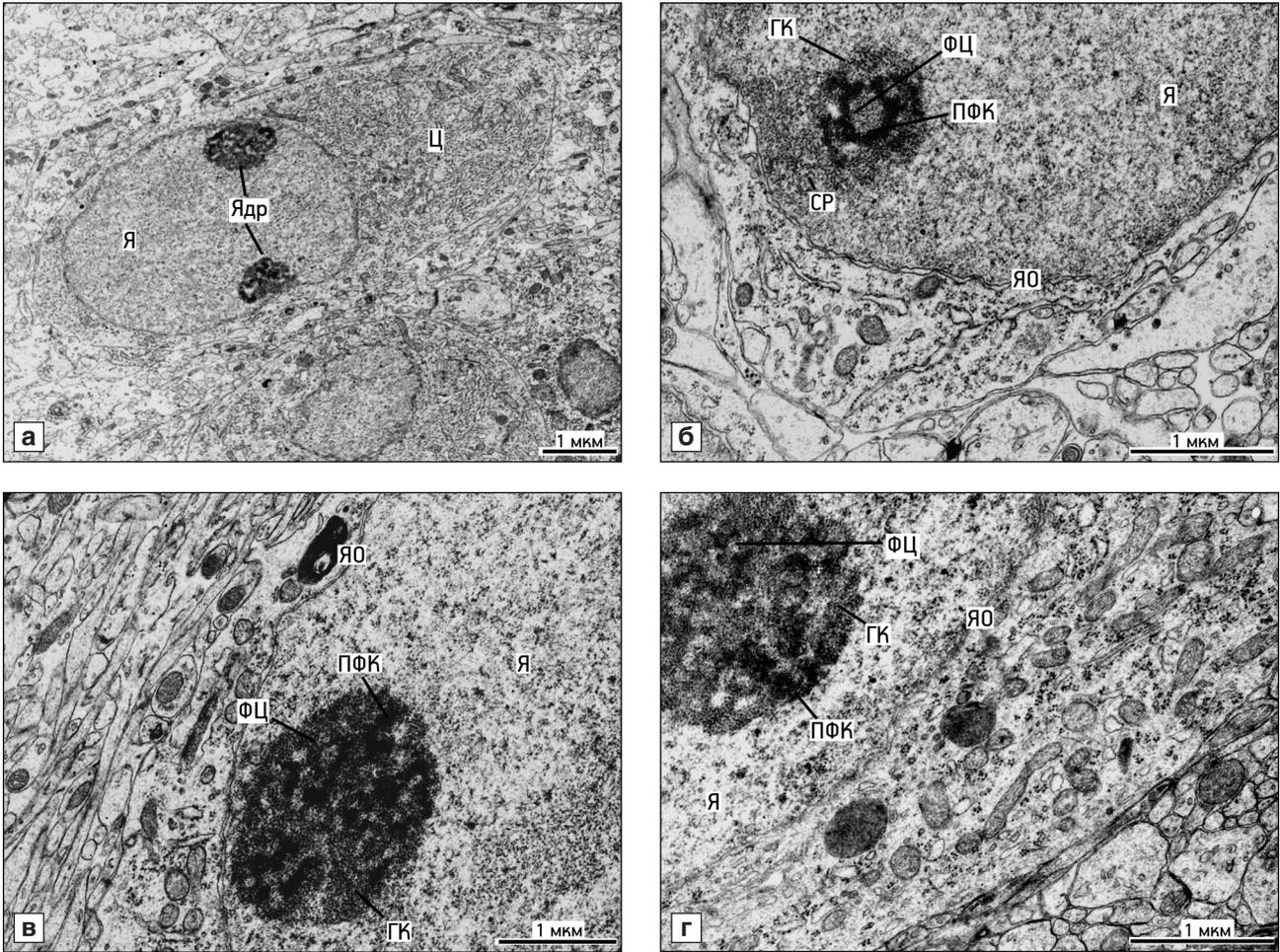


Рис. 1. Ядрышки в ядрах гистаминергических нейронов гипоталамуса крыс на разных сроках постнатального онтогенеза.

а — общий вид гистаминергического нейрона с ядрышками, 5-е сутки; б — ядрышко компактного типа с крупным фибриллярным центром и облаком миграции субъединиц рибосом, 5-е сутки; в — ядрышко ретикулярного типа, расположенное вблизи кариолеммы, с менее выраженным облаком миграции субъединиц рибосом, 20-е сутки; г — ядрышко ретикулярного типа без облака миграции субъединиц рибосом, 45-е сутки. Я — ядро; Ядр — ядрышко; СР — субъединицы рибосом у ядерной оболочки; ФЦ — фибриллярный центр; ПФК — плотный фибриллярный компонент; ГК — гранулярный компонент; ЯО — ядерная оболочка; Ц — цитоплазма. Электронограммы. Ув.: а — 8000; б, г — 30 000; в — 25 000

правило, были размещены по разным полюсам ядра. Среди всех эксцентрично расположенных ядрышек встречались два варианта их размещения: вплотную к кариолемме (71 %) и на некотором удалении от нее (29 %) (рис. 2).

На 5-е сутки постнатального развития более 70 % ядрышек были компактного типа. Они состояли из гранулярного компонента, немногочисленных скоплений плотного фибриллярного компонента и небольшого количества светлых нуклеолярных промежутков — лакун. Кроме того,

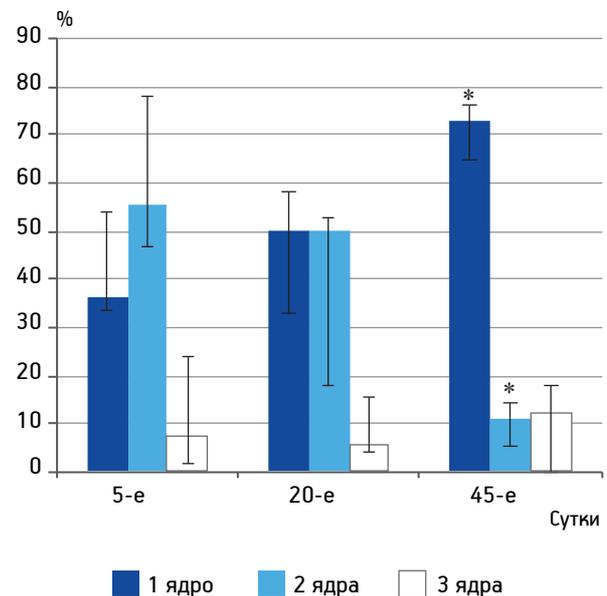


Рис. 2. Относительное содержание гистаминергических нейронов с разным числом ядрышек в постнатальном онтогенезе мозга крысы (%).

Вертикальные отрезки — доверительный интервал; \* различия между группами нейронов с 1 и 2 ядрышками при  $p < 0,05$

на этом сроке постнатальной жизни в 11 % случаев встречались ядрышки, обладающие одним или несколькими довольно крупными фибриллярными центрами. Они располагались преимущественно на периферии либо гораздо реже (4 % случаев) — в центральной его части (см. рис. 1, б). В 2 % случаев обнаружены частично сегрегированные ядрышки с заметным разделением их гранулярного и фибриллярного компонентов, а также в 8 % случаев — ядрышки, содержащие лишь единичные вкрапления ПФК в большом облаке зернистой массы. Также в 2 % случаев отмечены клетки, в ядрышках которых была выражена сетчатая структура. Стоит отметить, что нейроны 5-суточных крысят проявляли ядрышковую асинхронность, т. е. некоторые клетки могли обладать несколькими типами ядрышек в одном и том же ядре. Между ядрышком и кариолеммой в 34 % случаев наблюдалось скопление субъединиц рибосом наподобие «облака-тени» (см. рис. 1, б). Также в 19 % случаев выявлялись фрагменты гетерохроматина, ассоциированного с ядрышком.

На 20-е сутки в ядрах гистаминергических нейронов встречались 1–3 ядрышка, в среднем 1,5 (таблица). Число нейронов с одним и двумя ядрышками было примерно одинаково (см. рис. 2). В 74 % клеток они располагались эксцентрично, в остальных нейронах — занимали централь-

ное местоположение. Ядрышки, вплотную прилегающие к ядерной оболочке, составили 65 %.

К 20-м суткам постнатального развития наблюдалось увеличение относительной доли плотного фибриллярного компонента, который приобретает более упорядоченное расположение в постепенно формирующихся нуклеолонемных нитях. Одновременно происходило увеличение числа мелких ФЦ и ядрышковых вакуолей, что приводило к появлению типичной ретикулярной конфигурации ядрышка (см. рис. 1, в). Ядрышки ретикулярного типа в этот период составляли около 80 %. В 8 % случаев ГК занимал центральную часть ядрышка, оттесняя ФЦ и ПФК на периферию. Кроме того, в 8 % случаев встречались ядрышки со значительным преобладанием зернистого компонента, а также в 10 % случаев — ядрышки, обладавшие несколькими довольно крупными фибриллярными центрами, расположенными на периферии. Скопления субъединиц рибосом между ядрышком и кариолеммой наблюдались в 16 % случаев — реже, чем у 5-суточных крысят и, как правило, они становились меньше по размеру. В 5 % случаев обнаруживался гетерохроматин, ассоциированный с ядрышками.

На 45-е сутки постнатального развития число ядрышек по сравнению с 5-ми сутками уменьшалось (см. таблицу). При этом, клетки с одним

#### Изменение количественных показателей гистаминергических нейронов у крыс разного возраста, Ме (LQ; UQ)

Количественные показатели	Возраст крыс, сут		
	5	20	45
Количество ядрышек в ядре, шт.	1,632 (1,538; 1,778)	1,500 (1,364; 1,647)	1,455* (1,111; 1,458)
Средняя площадь ядрышка, мкм <sup>2</sup>	1,098 (0,601; 1,550)	2,543*** (1,504; 3,533)	2,795 (2,190; 2,909)
Суммарная площадь ядрышек в ядре, мкм <sup>2</sup>	1,538 (1,115; 2,048)	3,016*** (1,809; 4,788)	2,837 (2,489; 3,015)
Площадь ядра, мкм <sup>2</sup>	37,977 (31,246; 44,701)	53,013*** (42,213; 62,542)	59,684 (45,177; 73,594)
Ядрышко-ядерное отношение	0,044 (0,031; 0,065)	0,052 (0,037; 0,083)	0,058 (0,041; 0,069)
Площадь перикариона, мкм <sup>2</sup>	69,279 (53,838; 79,662)	125,902*** (102,871; 174,630)	156,786** (140,055; 173,021)
Ядерно-цитоплазматическое отношение	1,251 (0,912; 1,655)	0,752*** (0,610; 0,919)	0,651** (0,432; 0,745)

Примечание. Ме — медиана; LQ — верхняя граница нижнего квартиля, UQ — нижняя граница верхнего квартиля.

\* Различия значимы при сравнении клеточных показателей гистаминергических нейронов между 5-ми и 45-ми сутками при уровне значимости  $p < 0,05$ ; \*\* различия значимы при сравнении показателей каждого последующего срока в сопоставлении с предыдущим сроком при уровне значимости  $p < 0,05$ ; \*\*\* различия значимы при сравнении показателей каждого последующего срока в сопоставлении с предыдущим сроком при уровне значимости  $p < 0,001$ .

ядрышком уже составляли большинство (см. рис. 2). На 20-е сутки общий характер расположения ядрышек в ядрах гистаминергических нейронов не изменялся: они располагались как эксцентрично (75%), так и более-менее центрально (25%). В то же время, среди эксцентрично расположенных ядрышек нарастало число не контактирующих напрямую с кариолеммой (вплотную к ядерной оболочке — 59%, на некотором удалении от нее — 41%).

К 45-м суткам постнатального онтогенеза в ядрышках гистаминергических нейронов фибриллярный и гранулярный компоненты равномерно располагались в нитях (см. рис. 1, г), которые формировали сетчатый каркас, или нуклеолонему; количество мелких ФЦ становилось больше. Они распределялись более упорядоченно, чем на предыдущих сроках развития. Ядрышки ретикулярного типа у 45-суточных крыс составляли более 90%. Также в 5% случаев встречались ядрышки, которые обладали несколькими более крупными фибриллярными центрами, занимающими преимущественно периферическое местоположение. Незначительные скопления субъединиц рибосом между ядрышком и кариолеммой наблюдались еще реже (в 7% случаев). Гетерохроматин, ассоциированный с ядрышком, выявлялся в 2% клеток.

За весь исследуемый промежуток времени индивидуальная площадь ядрышек гистаминергических нейронов увеличивалась в 2,5 раза, причём с 5-х по 20-е сутки она возрастала в 2,3 раза, а с 20-х по 45-е сутки — увеличивалась незначительно. При этом суммарная площадь ядрышек с 5-х по 20-е сутки возрастала в 2 раза, а с 20-х по 45-е сутки — также существенно не менялась. В то же время, площадь ядер исследуемых клеток возрастала в 1,6 раза с наибольшим приростом с 5-х по 20-е сутки — в 1,4 раза. При этом ядрышко-ядерное отношение (ЯЯО) не претерпело существенных изменений. Для сравнения: площадь перикарионов этих же нейронов увеличивалась в 2,3 раза. С 5-х по 20-е сутки площадь перикарионов увеличивалась в 1,8 раза, с 20-х по 45-е сутки — в 1,2 раза. Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) прогрессивно снижалось в 1,9 раза соответственно: с 5-х по 20-е сутки — в 1,7 раза, с 20-х по 45-е сутки — в 1,2 раза (см. таблицу).

Обсуждение полученных данных. Полученные нами данные об уменьшении числа ядрышек гистаминергических нейронов гипотала-

муса в процессе постнатального развития согласуются с ранее проведенными исследованиями других типов нейронов [14]. Известно, что максимально возможное число ядрышек в ядре клетки определяется количеством хромосом, несущих гены рибосомальной РНК в ядрышковых организаторах, каждый из которых может контролировать образование ядрышка [16]. Клетки крысы с диплоидным набором хромосом имеют 6 ядрышковых организаторов [9]. Это определяет максимально возможное число ядрышек в клетках крысы. Однако в гистаминергических нейронах мы выявляли не более трёх ядрышек. Это, вероятно, связано с тем, что в формировании ядрышка участвуют только активные ЯО [5]. Кроме того, уменьшение числа ядрышек с возрастом может быть обусловлено слиянием ядрышковых организаторов друг с другом или ядрышек друг с другом во время дифференцировки нейронов [14]. Степень ассоциации ЯО зависит, в том числе, от продолжительности клеточного цикла. Неделяющиеся клетки, такие как нейроны млекопитающих, в зрелом состоянии зачастую имеют только одно большое ядрышко [16]. В предыдущих исследованиях мы также наблюдали в гистаминергических нейронах мозга взрослой крысы только одно ядрышко.

Наблюдаемое на ранних этапах развития гистаминергических нейронов сближение ядрышек с кариолеммой объясняется тем, что растущие клетки нуждаются в большом количестве белков, обеспечивающих формирование их структурной организации. Поскольку синтез белка напрямую связан с количеством рибосом, присутствующих в цитоплазме, возникает необходимость ускоренного экспорта их субъединиц из ядра в цитоплазму. Это визуально подтверждается и скоплениями мигрирующих субъединиц рибосом в виде «облака-тени» между ядрышками и кариолеммой в исследованных нами клетках в раннем постнатальном онтогенезе. У взрослых животных в этих нейронах ядрышко чаще расположено в центре ядра, и подобные скопления мигрирующих субъединиц рибосом не наблюдаются.

Созревание гистаминергических нейронов с 5-х по 45-е сутки постнатального периода развития у крыс характеризуется постепенным преобразованием относительно компактных ядрышек в ретикулярные, которые имеют типичную нуклеолонемную конфигурацию с многочисленными ядрышковыми лакунами и фибриллярными центрами. Предполагают, что этот процесс свя-

зан с активацией синтеза нуклеолярной рРНК, которая необходима для роста и дифференцировки нейронов [10]. Формирование ядрышка ретикулярного типа в постнатальном развитии гистаминергических нейронов предполагает нарастание активности синтеза, процессинга и транспорта предшественников рРНК, что подтверждается увеличением фибриллярного и гранулярного компонентов, а также возрастанием числа и уменьшением размеров фибриллярных центров [6].

Увеличение площади ядрышка, которое сопровождается увеличением размеров ядер нейронов, по-видимому, связано с прогрессирующим возрастанием функциональной активности гистаминергических нейронов мозга в постнатальном онтогенезе. Показательно, что увеличение размеров перикарионов, ядер и ядрышек происходит более интенсивно с 5-х по 20-е сутки после рождения. Позднее увеличение размеров этих структур, особенно ядра и ядрышек, замедляется. Поэтому ЯЦО продолжает уменьшаться и в более поздние сроки постнатального развития.

**Заключение.** В постнатальном онтогенезе на возрастном отрезке от 5-х до 45-х суток в гистаминергических нейронах гипоталамуса крысы происходит уменьшение числа и увеличение размеров ядрышек, их перемещение от кариолеммы к центру ядра, изменение их структурной организации (переход от компактного к ретикулярному типу), уменьшение облака мигрирующих субъединиц рибосом между ядрышком и кариолеммой и ассоциированного с ядрышком гетерохроматина.

#### Вклад авторов:

*Концепция и дизайн исследования:* С. М. З.

*Сбор и обработка материала:* А. В. З., Е. М. Ф.

*Статистическая обработка данных:* А. В. З., Е. М. Ф.

*Анализ и интерпретация данных:* С. М. З., А. В. З., Е. М. Ф.

*Написание текста:* С. М. З., А. В. З., Е. М. Ф.

**Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.**

#### ЛИТЕРАТУРА

- Зиматкин С. М. Гистаминергические нейроны мозга. Минск: Новое знание, 2015. 319 с. [Zimatkin S. M. Histaminergic brain neurons. Minsk: Novoeznanie, 2015. 319 p. In Russ.]
- Зиматкин С. М., Кузнецова В. Б., Стрик О. Н. Пространственная организация и морфометрическая характеристика гистаминергических нейронов мозга крысы // Морфология. 2005. Т. 127, вып. 2. С. 27–30 [Zimatkin S. M., Kuznetsova V. B., Strik O. N. Spatial organization and morphometric characteristics of histaminergic neurons in the rat brain // Morfologiya. 2005. Vol. 127, № 2. P. 27–30. In Russ.]
- Andersen J. S., Lam Y. W., Leung A. K., Ong S. E., Lyon C. E., Lamond A. I., Mann M. Nucleolar proteome dynamics // Nature. 2005. Vol. 433, № 7021. P. 77–83. doi: 10.1038/nature03207
- Busch H., Smetana K. The Nucleolus. New York: Academic Press, 1970. 626 p.
- Crespo D., Viadero C. F., Villegas J., Lafarga M. Nucleoli numbers and neuronal growth in supraoptic nucleus neurons during postnatal development in the rat // Brain Res. Dev. Brain Res. 1988. Vol. 44, № 1. P. 151–155. doi: 10.1016/0165-3806(88)90126-5
- Hernandez-Verdun D. Structural organization of the nucleolus as a consequence of the dynamics of ribosome biogenesis // The nucleolus (Protein Reviews, Vol. 15) / Ed. by M. O. J. Olson. New York, London: Springer, 2011. Ch. 1. P. 3–28. doi: 10.1007/978-1-4614-0514-6\_1
- Hernandez-Verdun D., Roussel P., Thiry M., Sirri V., Lafontaine D. L. J. The nucleolus: structure/function relationship in RNA metabolism // Wiley Interdiscip. Rev. RNA. 2010. Vol. 1, № 3. P. 415–431. doi: 10.1002/wrna.39
- Hetman M., Pietrzak M. Emerging roles of the neuronal nucleolus // Trends Neurosci. 2012. Vol. 35, № 5. P. 305–314. doi: 10.1016/j.tins.2012.01.002
- Kano Y., Maeda S., Sugiyama T. The localization of ribosomal cistrons (rDNA) in chromosomes of the rat // Chromosoma. 1976. Vol. 55, № 1. P. 37–42. doi: 10.1007/bf00288325
- Lafarga M., Villegas J., Crespo D. Changes in nucleolar morphology and volume of the supraoptic nucleus neurons during postnatal development of the rat // Brain Res. 1985. Vol. 354, № 2. P. 310–13. doi: 10.1016/0165-3806(85)90185-3
- Lafarga M., Andres M. A., Fernandez-Viadero C., Villegas J., Berciano M. T. Number of nucleoli and coiled bodies and distribution of fibrillarcentres in differentiating Purkinje neurons of chick and rat cerebellum // Anat. Embryol. (Berl). 1995. Vol. 191, № 4. P. 359–367. doi: 10.1007/bf00534689
- Latonen L. Phase-to-phase with nucleoli — stress responses, protein aggregation and novel roles of RNA // Front Cell. Neurosci. 2019. Vol. 13, article 151. P. 1–10. doi: 10.3389/fncel.2019.00151
- Németh A., Grummt I. Dynamic regulation of nucleolar architecture // Curr. Opin. Cell. Biol. 2018. Vol. 52. P. 105–111. doi: 10.1016/j.ceb.2018.02.013
- Pena E., Berciano M. T., Fernandez R., Ojeda J. L., Lafarga M. Neuronal body size correlates with the number of nucleoli and Cajal bodies, and with the organization of the splicing machinery in rat trigeminal ganglion neurons // J. Comp. Neurol. 2001. Vol. 430, № 2. P. 250–263. doi: 10.1002/1096-9861(20010205)430:2<250::aid-cne1029>3.0.co;2-I
- Schwarzacher H. G., Mosgoeller W. Ribosome biogenesis in man: Current views on nucleolar structures and function // Cytogenet. Cell. Genet. 2000. Vol. 91 (1–4). P. 243–252. doi: 10.1159/000056853
- Schwarzacher H. G., Wachtler F. The nucleolus // Anat. Embryol. 1993. Vol. 188, № 6. P. 515–536. doi: 10.1007/bf00187008

Поступила в редакцию 16.07.2019

## NUCLEOLI IN DEVELOPING HISTAMINERGIC NEURONS OF THE RAT BRAIN

*S. M. Zimatkin, A. V. Zaerko, K. M. Fedina*

**Introduction.** There are a number of physiological, experimental, and pathological conditions that can induce changes in the size, morphology, location, and number of nucleoli in accordance with functional and metabolic activity. One of these conditions is the postnatal maturation of cells, including neurons.

**Objective** — to assess the characteristics of structural and functional formation of histaminergic neurons nucleoli in rat brain during postnatal ontogeny.

**Material and methods.** The work was performed on the offspring of outbred white rats (12 rats) on the 5th, 20th and 45th days of postnatal ontogenesis. Electron microscopic, morphometric and statistical methods were used to study the number and quantity of nucleoli in the nuclei of histaminergic neurons located in the E2 nucleus of posterior hypothalamic region of rat brain.

**Results.** From the 5th to the 45th day of the rat postnatal development, there was a decrease in the number and increase in the

size of the nucleoli in the nuclei of histaminergic neurons located in the posterior hypothalamic region, as well as their movement from the karyolemma to the center of the nucleus. As animals grew up, relatively compact nucleoli in the brain histaminergic neurons gradually transformed into reticular nucleoli, while the quantity of fibrillar and granular components increased, at the same time the quantity of fibrillar centers increased and the size of fibrillar centers decreased. In addition, we detected a decrease in the cloud of migrating ribosome subunits between the nucleolus and karyolemma and in the amount of heterochromatin associated with the nucleolus.

**Conclusions.** From the 5th to the 45th day of the postnatal development, the number, size, structure and topography of the nucleoli of the rat brain histaminergic neurons located in the E2 hypothalamic nucleus in postnatal ontogenesis changed significantly.

**Key words:** *hypothalamic histaminergic neurons, nucleoli, rat brain, postnatal ontogenesis*

Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University, 80 Gorkogo St., Grodno 230015, Belarus