

УДК 599.323.4–114.44.044  
© Коллектив авторов, 2017  
<https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-2-50-55>

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ ПОТОМСТВА КРЫС-САМОК, ПОДВЕРГШИХСЯ ДО БЕРЕМЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЮ 1,2-ДИМЕТИЛГИДРАЗИНА

Л. М. Меркулова, М. Н. Михайлова, Г. Ю. Стручко, О. Ю. Кострова,  
О. М. Арлашкина, Е. Г. Драндрова  
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова»,  
г. Чебоксары, Россия

*Цель* исследования – изучение морфологии белой пульпы селезенки потомства крыс-самок, которым до беременности вводили канцероген – 1,2-диметилгидразин.

*Материал и методы.* Исследована селезенка 48 крыс-самцов, родившихся от интактных самок (n=24) и от особей, которым вводили канцероген 1,2-диметилгидразин (n=24). В работе использованы общегистологический (окраска гематоксилином и эозином) и морфометрический методы. Проводилось иммуногистохимическое выявление белка S-100 (маркер дендритных клеток), CD79 $\alpha$  (маркера В-лимфоцитов) и CD3 (маркера Т-лимфоцитов). Статистическую обработку проводили с использованием лицензионного пакета программ MS Office 2007. Полученные данные выражали в виде средней арифметической со средней ошибкой  $M \pm m$ . Достоверность результатов оценивали по t-критерию Стьюдента.

*Результаты.* Установлено уменьшение площади лимфоидных узелков и их герминативных центров в динамике, расширение маргинальной зоны у крыс в возрасте 6 и 12 месяцев. Обнаружены волнообразные реципрокные изменения уровня экспрессии S100<sup>+</sup> дендритных клеток и CD79<sup>+</sup> В-лимфоцитов в разные возрастные периоды после рождения, отмечено сокращение доли CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в возрасте 6 и 12 месяцев.

*Выводы.* Выявленные изменения свидетельствуют о ранней гипоплазии лимфоидной ткани селезенки потомства крыс-самок, подвергшихся воздействию 1,2-диметилгидразина.

*Ключевые слова:* селезенка, белая пульпа, 1,2-диметилгидразин, потомство крыс, В-лимфоциты, Т-лимфоциты, дендритные клетки.

© L. M. Merkulova, M. N. Mikhaylova, G. Yu. Struchko, O. Yu. Kostrova, O. M. Arlashkina, E. G. Drandrova, 2017

*Chuvash I. N. Ulianov State University, Cheboksary, Russia*

Morphological Changes in a Spleen's White Pulp of Posterity of the Female rats, Injected Before Pregnancy with 1,2-dimethylhydrazine

*The aim* was to study the spleen's white pulp morphology of posterity of female rats' who were injected before pregnancy with a carcinogen 1,2-dimethylhydrazine.

*Material and methods.* The spleen of 48 male rats born from intact females (n=24) and from those, who received a carcinogen 1,2-dimethylhydrazine (n=24) was studied. General histological (hematoxylin and eosin staining) and morphometric methods were used. Immunohistochemical detection of S-100 protein (marker of dendritic cells), CD79 $\alpha$  (marker of B-lymphocytes) and CD3 (marker of T-lymphocytes) was performed. Statistical processing was carried out using the licensed package of MS Office 2007 programs. The data obtained were expressed as the arithmetic mean with an average error  $M \pm m$ . The reliability of the results was assessed according to Student's t-test.

*Results.* Decreasing of lymph nodes and germinal centers square in dynamics, significant dilatation of marginal zone of 6- and 12-months rats was established. Changes in the cellular composition of the spleen offspring were found: wave-like reciprocal changes of expression level of S100<sup>+</sup>-dendritic cells and CD79<sup>+</sup> B-lymphocytes in different age periods after birth, decreasing of fraction of CD3<sup>+</sup> T-lymphocytes at 6 and 12 months.

*Conclusions.* Revealed changes are the evidence of the early hypoplasia of the spleen lymphoid tissue at the posterity of female rats exposed to 1,2-dimethylhydrazine.

*Key words:* spleen, white pulp, 1,2-dimethylhydrazine, progeny rats, B-lymphocytes, T-lymphocytes, dendritic cells.

### Введение

Частота онкологических заболеваний имеет неуклонную тенденцию к росту как во всем мире, так и в России. Это, к сожалению, касается и детей. По данным Федеральной службы государственной статистики, численность детей до 14 лет с новообразованиями в 2014 году составила 479 человек на 100 тыс.

детей, это более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель 2000 года. Одной из причин роста заболеваемости являются генетические сбои в клетках иммунной системы матери, которые происходят вследствие воздействия мутагенных факторов и негативно сказываются на иммунитете будущего потомства. Наследование ребенком индивидуальных особенностей иммунного статуса матери

(«материнский иммунный импринтинг»), который в норме является механизмом передачи иммунологической резистентности, в случае наличия иммунных нарушений у матери может привести к аллергическим, аутоиммунным заболеваниям и развитию опухолей у ребенка [6, 9, 12]. В связи с этим детальные исследования морфофункциональных изменений в органах иммунной системы животных с врожденной иммунной недостаточностью, а также животных, рожденных от матерей, подвергшихся воздействию токсических, канцерогенных и мутагенных факторов, необходимы для разработки эффективных методов иммунопрофилактики перинатальной патологии и онкозаболеваний у новорожденных. К настоящему времени установлено, что удаление селезенки у крыс-самок приводит к формированию иммунодефицита и развитию инволютивных изменений в тимусе у потомства [7]. Показано, что постнатальное введение канцерогена 1,2-диметилгидразина крысам с врожденным иммунодефицитом, вызванным удалением селезенки, ведет к ранней и выраженной инволюции центрального органа иммуногенеза [1].

Целью исследования явилась оценка изменений морфологических и иммуногистохимических параметров селезенки крысят, родившихся от крыс-самок, подвергавшихся до беременности воздействию канцерогена (1,2-диметилгидразина).

### Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах, которые содержались в стандартных условиях вивария. Кормление, уход и выведение животных из эксперимента проводилось согласно приказу №742 от 13.11.84 г. МЗ СССР и требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), а также принципам Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Половозрелым крысам-самкам внутрибрюшинно под местной анестезией вводили 1,2-диметилгидразин в дозе 10 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель. Через 1 месяц к ним подсаживали самцов и получали потомство. Крысят выводили из эксперимента методом декапитации по достижении ими возраста 3, 6 и 12 месяцев. Исследована селезенка 48 крыс-самцов: контрольная группа – потомство интактных самок (n=24), опытная группа – потомство от самок с введением канцерогена (n=24). Органы фиксировали в 10% забуференном растворе формалина в течение 24 ч, готовили парафиновые срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37°C в течение 18 ч.

В работе использованы следующие методы:

1. Иммуногистохимические методы с использованием моно- и поликлональных антител (Santa Cruse, США и Novocastra, Великобритания): ПККАТ к белку S-100 (маркеру нейроэктодермальных и дендритных клеток), МККАТ к CD79 $\alpha$  (маркеру В-лимфоцитов), МККАТ к CD3 (маркеру Т-лимфоцитов). Восстановление антигенной активности осуществлялось в цитратном буфере (pH 6.0) в автоклаве при температуре 96°C в течение 20 мин с последующим остыванием в течение 90 мин. Для выявления иммуногистохимических реакций в работе применялась система визуализации LSAB-2. В качестве внутреннего контроля реакции служила неиммунизированная мышьяная сыворотка. Результаты реакций оценивали по площади позитивного окрашивания в 10 полях зрения и выражали результаты в процентах.

2. Окраска гематоксилином и эозином для оценки общегистологической картины и проведения морфометрических измерений.

3. Компьютерная морфометрия с использованием программного обеспечения Микро-Анализ (ООО «ТелеМедТехника», Санкт-Петербург, 2010) для измерения размеров зон селезенки, а также подсчета количественных результатов иммуногистохимических реакций.

Все данные обрабатывались статистически с помощью лицензионного пакета программ MS Office 2007. Полученные цифровые данные выражали в виде средней арифметической со средней ошибкой  $M \pm m$ . Достоверность результатов оценивали по t-критерию Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

При выведении животных из эксперимента измеряли массу тела крыс и массу селезенки. Средняя масса 3-месячных крыс, родившихся от самки с введением 1,2-диметилгидразина, оказалась в 1.8 раза меньше массы интактных крыс (табл. 1), что свидетельствует об отставании их физического развития. Абсолютная масса селезенки у этих крысят также уменьшилась в 2 раза, при этом достоверно снизилась и относительная масса селезенки (табл. 1). Отличия этих параметров в других возрастных группах были недостоверными.

В селезенке животных контрольной группы хорошо визуализируются структуры белой пульпы (лимфоидные узелки, периартериоларные лимфоидные муфты, маргинальная зона) и красная пульпа. В периартериоларных лимфоидных влагиалищах обнаруживаются Т-лимфоциты (Т-зона). Лимфоидные узелки, занятые В-лимфоцитами, находящимися на разных этапах дифференциров-

Таблица 1

**Динамика массы тела и селезенки потомства крыс-самок, подвергшихся воздействию 1,2-диметилгидразина (ДМГ)**

Возраст крыс	3 мес		6 мес		12 мес	
Группа крыс	Потомство интактных самок	Потомство самок с введением ДМГ	Потомство интактных самок	Потомство самок с введением ДМГ	Потомство интактных самок	Потомство самок с введением ДМГ
Масса крыс, г	175.3±7.5	98.7±6.9**	198.2±12.4	174.5±16.2	261.8±17.5	250.3±24.6
Относительная масса селезенки, мг/г	3.74±0.12	3.22±0.19*	2.84±0.13	2.52±0.14	2.75±0.14	2.59±0.12

Примечание: \* – p<0.05; \*\* – p<0.001.

Таблица 2

**Площадь лимфоидных узелков (ЛУ), герминативных центров (ГЦ) и ширина маргинальной зоны (МЗ) селезенки потомства крыс-самок, подвергшихся воздействию 1,2-диметилгидразина**

Возраст крыс	3 мес		6 мес		12 мес	
Группа крыс	Потомство интактных самок	Потомство самок с введением ДМГ	Потомство интактных самок	Потомство самок с введением ДМГ	Потомство интактных самок	Потомство самок с введением ДМГ
Площадь ЛУ, ×10 <sup>3</sup> мкм <sup>2</sup>	557±39	493±45	649±53	404±47**	473±50	294±40*
Площадь ГЦ, ×10 <sup>3</sup> мкм <sup>2</sup>	54±4	37±6	56±5	32±3**	34±3	19±4*
Ширина МЗ, мкм	142±4	127±4*	91±4	141±9**	92±5	142±7**

Примечание: \* – p<0.05; \*\* – p<0.001.

ки (В-зона), чаще имеют правильную овальную или округлую форму, их число с увеличением возраста крысят несколько уменьшается. Центры размножения (герминативные центры), образованные интенсивно пролиферирующими крупными В-лимфоцитами, выявляются лишь во вторичных лимфоидных узелках на протяжении всего периода наблюдения.

Введение канцерогена самкам крыс приводит к уменьшению количества лимфоидных узелков белой пульпы селезенки у 3-месячного потомства на 24% (p<0.01), у 6-месячного – на 16% (p<0.05). Площадь лимфоидных узелков и их герминативных центров у потомства крыс, подвергшихся воздействию канцерогена, в возрасте 6 и 12 месяцев уменьшается в 1.6–1.8 раза (табл. 2), что может косвенно свидетельствовать о снижении реактивности В-клеточного антигензависимого иммунного ответа.

Ширина маргинальной зоны у 3-месячных крыс, полученных от самки с введением ДМГ, достоверно сокращается на 10%, однако в 6 и 12 месяцев увеличивается в 1.5 раза (табл. 2). В этой зоне располагаются Т- и В-лимфоциты, макрофаги, ретикулярные клетки, моноциты и эозинофилы. Здесь происходит кооперация и взаимодействие этих

клеток, активация В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазмоциты. Показано, что именно маргинальная зона участвует в иммунном ответе, являясь местом захвата инородных включений и иммунных комплексов из крови. Уточнено, что число В-лимфоцитов в этой зоне в 2–3 раза больше, чем в лимфоидных узелках. Показано, что способность захватывать антигены напрямую зависит от присутствия в маргинальной зоне В-клеток [10]. Увеличение ширины маргинальной зоны возможно как за счет Т-, так и за счет В-лимфоцитов. В литературе имеются сведения об усилении миграции незрелых лимфоцитов тимуса в селезенку при развитии опухоли [2].

Количество клеток белой пульпы селезенки, экспрессирующих CD79α (В-лимфоцитов), у 3-месячных крыс опытной группы сокращается на 27% (p<0.001), у 12-месячных – на 35% (p<0.01), что может привести к уменьшению антителообразования и снижению интенсивности гуморального иммунного ответа. Однако в возрасте 6 месяцев у потомства опытной группы наблюдается незначительное увеличение экспрессии CD79α (p<0.05). В литературе имеются данные о том, что введение несимметричного ДМГ беременным самкам приводит к уменьшению со-

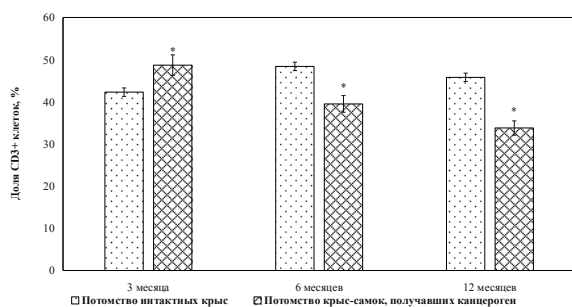


Рис. 1. Динамика экспрессии CD3<sup>+</sup>-клеток в селезенке крыс, родившихся от самок с введением 1,2-диметилгидразина. Обозначения: \* –  $p < 0.05$ .

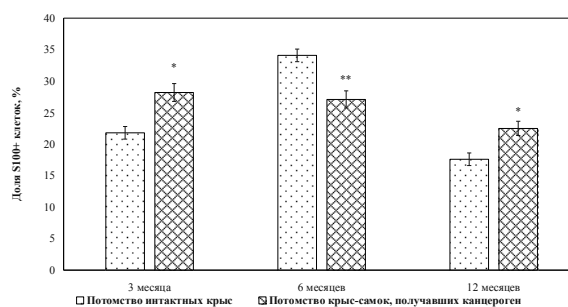


Рис. 2. Динамика экспрессии S100<sup>+</sup>-клеток в лимфоидных узелках селезенки крыс, родившихся от самок с введением 1,2-диметилгидразина. Обозначения: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ .

держания IgG у потомства, снижению их продукции В-лимфоцитами селезенки и развитию иммунодефицита [5].

Проведение иммуногистохимической реакции с антителами к CD3 показало незначительное увеличение ( $p < 0.05$ ) его экспрессии в периартериолярных лимфоидных влагищах селезенки потомства опытной группы в возрасте 3 месяцев и уменьшение – в возрасте 6 и 12 месяцев на 18 и 26% ( $p < 0.05$ ) соответственно (рис. 1).

Антиген CD3 – мембранно-связанный белковый рецептор зрелых Т-лимфоцитов. При связывании комплекса антиген-молекула главного комплекса гистосовместимости (МНС) и активации зрелых Т-лимфоцитов CD3 участвует в передаче сигнала внутрь клетки. Возможно, начальное увеличение количества Т-лимфоцитов в селезенке связано с усилением их миграции из вилочковой железы. Последующее снижение можно объяснить уменьшением их поступления из тимуса вследствие его акцидентальной инволюции, происходящей после введения 1,2-диметилгидразина. Показано, что при этом в тимусе уменьшается количество CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [1].

К клеткам ретикулярной зоны лимфоидных узелков относятся интердигитальные и фолликулярные дендритные клетки. Последние располагаются в центрах размножения лимфоидных узелков и участвуют в дифференцировке В-лимфоцитов. Интердигитальные дендритные клетки находятся в периартериолярных лимфоидных влагищах и участвуют в дифференцировке Т-лимфоцитов. Дендритные клетки миелоидного происхождения (интерстициальные ДК) располагаются преимущественно в маргинальной зоне белой пульпы, коже и слизистых оболочках в незрелом виде. В случае антигенной стимуляции они становятся зрелыми и мигрируют в Т-зависимые зоны белой пульпы, становясь интердигитальными дендритными клетками [8, 11]. Здесь они активируют “наивные” Т-хелперы и вместе с ними стимулируют цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты и

В-клетки. Кроме того, присутствие дендритных клеток необходимо для перехода плазмобластов в плазматические клетки, поэтому они способны влиять на синтез антител В-лимфоцитами.

Доля дендритных клеток, экспрессирующих белок S100, у 3- и 12-месячных крыс, родившихся от самок с введением канцерогена, увеличилось на 20% ( $p < 0.05$ ), однако у 6-месячных крыс – наоборот, снизилось в 1.2 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Дендритные клетки играют важную роль в обеспечении противоопухолевого иммунитета как напрямую путем поглощения опухолевых клеток и процессинга их антигенов Т-лимфоцитам, так и опосредованно путем индукции цитотоксических лимфоцитов [3, 8]. В наших предыдущих работах показано участие дендритных клеток в развитии инволюции тимуса при формировании экспериментальной опухоли толстой кишки, индуцированной введением 1,2-диметилгидразина [4].

## Выводы

Воздействие канцерогенного фактора на организм крыс-самок приводит к выраженным изменениям морфологии и клеточного состава селезенки их потомства в различные возрастные периоды. В возрасте 3 месяцев уменьшается ширина маргинальной зоны белой пульпы с одновременным снижением числа CD79 $\alpha$ <sup>+</sup> В-лимфоцитов; отмечается увеличение количества CD3<sup>+</sup> Т-клеток и рост числа S100<sup>+</sup> дендритных клеток. В селезенке крыс 6 месяцев происходит сокращение площади лимфоидных узелков, расширение маргинальной зоны, небольшое увеличение количества В-клеток, уменьшение числа Т-лимфоцитов и S100<sup>+</sup>-клеток. Нарушения морфологии и клеточного состава селезенки потомства крыс, подвергшихся воздействию канцерогена, остаются и в годовалом возрасте, когда еще больше сокращается площадь лимфоидных узелков, остается широкой маргинальная зона, при этом снижено содержание

В- и Т-лимфоцитов и увеличено количество S100+ дендритных клеток. Выявленные изменения свидетельствуют о ранней и устойчивой гипоплазии лимфоидной ткани селезенки потомства крыс-самок, подвергшихся воздействию 1,2-диметилгидразина, что может привести к функциональным нарушениям при реализации адаптивного иммунного ответа на протяжении всего постнатального онтогенеза.

#### Список литературы

1. Драндрова Е. Г., Стручко Г. Ю., Меркулова Л. М. и др. Иммуногистохимические исследования клеточного состава тимуса при канцерогенезе в условиях врожденного иммунодефицита. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 3. URL: <http://www.science-education.ru/123-19825>.
2. Дубинина Н. В. Изменение функциональной активности Т-лимфоцитов селезенки на фоне химического канцерогенеза. *Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013; 4 (118): 56–62.
3. Козлова А. И., Воропаев Е. В., Конопля А. И. Роль дендритных клеток в формировании противоопухолевого иммунитета (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2014; 4(42). 19–24.
4. Михайлова М. Н., Стручко Г. Ю., Меркулова Л. М. и др. Участие дендритных и нейроэндокринных клеток тимуса в развитии его инволюции при формировании экспериментальной опухоли толстой кишки. *Вестник Чувашского университета*. 2011; 3: 377–383.
5. Панин Л. Е., Клейменова Е. Ю., Русских Г. С. Влияние несимметричного диметилгидразина (гептила) на продукцию иммуноглобулинов М и G и развитие иммунодефицитов. *Бюллетень СО РАМН*. 2005; 4(118): 42–45.
6. Поletaev A. V., Alieva F. Аутоантитела и иммунопатология беременности. *Практическая медицина*. 2010; 4(43): 20–24.
7. Стручко Г. Ю., Меркулова Л. М., Кострова О. Ю. и др. Морфофункциональные изменения селезенки и тимуса крысят, родившихся от спленэктомированных крыс-самок. *Успехи современного естествознания*. 2014; 9: 70–72.
8. Coronato S., Laguens G., Spinelli O. et al. Dendritic cells and their role in pathology. *Medicina (B Aires)*. 1998; 58 (2): 209–218.
9. Herberth G., Hinz D., Roder S. et al. Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk. *Allergy*. 2011; 66 (8): 1065–1074.
10. Kroese F. G., Wubbena A. S., Nieuwenhuis P. Germinal centre formation and follicular antigen rapping in the spleen of lethally X-irradiated and reconstituted rats. *Immunol.* 1986; 57(1): 9–104.
11. Mebius R. E., Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5: 606–616.
12. Robbins J., Bakardjiev A. Pathogens and the placental fortress. *Curr. Opin. Microbiol.* 2012; 15 (1): 36–43.

#### References

1. Drandrova E.G., Struchko G.Yu., Merkulova L.M. et al. Immunogistokhimicheskie issledovaniya

kletochnogo sostava timusa pri kantserogeneze v usloviyakh vrozhdenogo immunodefitsita [Immunohistochemical researches of thymic cellular composition at carcinogenesis in condition of congenital immunodeficiency]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3: URL: <http://www.science-education.ru/123-19825> (in Russian).

2. Dubinina N.V. Izmenenie funktsional'noy aktivnosti T-limfotsitov selezenki na fone khimicheskogo kantserogeneza [Changes in functional activity of T-lymphocytes of spleen on the background of chemical carcinogenesis]. *Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii*. 2013; 4 (118): 56–62 (in Russian).
3. Kozlova A.I., Voropaev E.V., Konoplya A.I. Rol' dendritnykh kletok v formirovani protivoopukhlevogo immuniteta (obzor literatury) [The role of dendritic cells in formation of antitumoral immunity (literature review)]. *Health and Environment Issues*. 2014; 4(42). 19–24 (in Russian).
4. Mikhaylova M.N., Struchko G.Yu., Merkulova L.M. et al. Uchastie dendritnykh i neyroendokrinnykh kletok timusa v razvitii ego involyutsii pri formirovani eksperimental'noy opukholi tolstoy kishki [Involvement of dendritic and neuroendocrine cells of thymus in the development of its involution against the formation of experimental colon cancer]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2011; 3: 377–383 (in Russian).
5. Panin L.E., Kleymenova E.Yu., Russkikh G.S. Vliyanie nesimmetrichnogo dimetilgidrazina (geptila) na produktsiyu immunoglobulinov M i G i razvitie immunodefitsitov [Influence of unsymmetrical dimethylhydrazine (heptyl) on production of immunoglobulins M and G and development of immunodeficiencies]. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2005; 4(118): 42–45 (in Russian).
6. Poletaev A.V., Alieva F. Autoantitela i immunopatologiya beremennosti [Autoantibodies and immunopathology of pregnancy]. *Practical Medicine*. 2010; 4(43): 20–24 (in Russian).
7. Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu. et al. Morfofunktsional'nye izmeneniya selezenki i timusa krysyat, rodivshikhsya ot splenektomirovannykh krys-samok [Morphofunctional changes of the spleen and thymus rats born to female rats after removal of the spleen]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; 9: 70–72 (in Russian).
8. Coronato S., Laguens G., Spinelli O. et al. Dendritic cells and their role in pathology. *Medicina (B Aires)*. 1998; 58 (2): 209–218.
9. Herberth G., Hinz D., Roder S. et al. Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk. *Allergy*. 2011; 66 (8): 1065–1074.
10. Kroese F. G., Wubbena A. S., Nieuwenhuis P. Germinal centre formation and follicular antigen rapping in the spleen of lethally X-irradiated and reconstituted rats. *Immunol.* 1986; 57(1): 9–104.
11. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5: 606–616.
12. Robbins J., Bakardjiev A. Pathogens and the placental fortress. *Curr. Opin. Microbiol.* 2012; 15 (1): 36–43.

**Сведения об авторах**

**Меркулова Лариса Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428000, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский просп., д. 45. E-mail: merkulova192@mail.ru

**Михайлова Марина Николаевна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428000, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский просп., д. 45.

**Стручко Глеб Юрьевич** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428000, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский просп., д. 45.

**Кострова Ольга Юрьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428000, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский просп., д. 45.

**Арлашкина Ольга Михайловна** – ассистент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428000, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский просп., д. 45.

**Драндрова Елена Геннадьевна** – старший преподаватель кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428000, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский просп., д. 45.

Поступила в редакцию 9.03.2017 г.