

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЖЕЛУДОЧКОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА

Фоканов К.С., Соловьева А.В., Смирнова Ю.И., Морозова С.М., Фоканова О.А.,
Кораблева Т.В., Изман А.А.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, e-mail: fks-76@mail.ru

Для цитирования:

Фоканов К.С., Соловьева А.В., Смирнова Ю.И., Морозова С.М., Фоканова О.А., Кораблева Т.В., Изман А.А. Исследование структурных компонентов желудочков головного мозга оvariэктомизированных крыс после введения прогестерона. Морфологические ведомости. 2024; 32(2):805. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(2\).805](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(2).805)

Резюме. Прогестерон и его нейростероидные производные играют фундаментальную роль в обеспечении трофических процессов гормонально зависимых тканей, которые в свою очередь имеют ключевое значение в развитии и функционировании центральной нервной системы. Концентрация прогестерона в головном мозге в 20 раз выше, чем в плазме крови. Данные литературы о влиянии прогестерона на морфологию хориоидных сплетений желудочков мозга нами не было найдено. В связи с этим важно изучение особенностей сосудистых сплетений желудочков головного мозга под влиянием прогестерона. Цель работы: изучить морфологическую организацию сосудистых сплетений желудочков головного мозга оvariэктомизированных крыс линии Вистар под влиянием прогестерона. Объектом для морфологического исследования послужили 20 самок крыс линии Вистар половозрелого возраста. Все животные разделялись на две группы: 10 самок в контрольной группе и 10 самок после оvariэктомии с инъекцией препарата прогестерона в дозе 250 мг на один кг веса животного. Для оценки объема желудочков головного мозга выбирали срезы, на которых их площадь сечения была максимальной, значения показателя определяли на оцифрованных микрофотографиях при увеличении в 4 раза путем обведения границ желудочков головного мозга и последующих расчетов в морфометрической компьютерной программе ImageJ. Определение объемных фракций сосудистых сплетений в желудочках головного мозга проводили стереологически на серийных срезах с помощью окулярной сетки с 60-ю равноудаленными узлами пересечения при увеличении в 400 раз. В результате проведенного исследования выявлено, что прогестерон оказывает существенное влияние на структуру сосудистых сплетений всех желудочков головного мозга у оvariэктомизированных животных. В боковом желудочке происходит рост максимальной площади, относительный объем сосудистых сплетений снижается, объемная фракция сосудов внутри сплетения увеличивается, объемная фракция клеток уменьшается, объемная фракция соединительной ткани имеет тенденцию к росту. Для III и IV желудочков характерна аналогичная динамика.

Ключевые слова: желудочки головного мозга, крысы, сосудистые сплетения, оvariэктомия, прогестерон

Статья поступила в редакцию 02 мая 2023
Статья принята к публикации 01 октября 2024

THE OVARIECTOMIZED RATS BRAIN VENTRICLES STRUCTURAL COMPONENTS AFTER PROGESTERONE INJECTION STUDY Fokanov KS, Solovyova AV, Smirnova YI, Morozova SM, Fokanova OA, Korablyova TV, Izman AA

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: fks-76@mail.ru

For the citation:

Fokanov KS, Solovyova AV, Smirnova YI, Morozova SM, Fokanova OA, Korablyova TV, Izman AA. The ovariectomized rats brain ventricles structural components after progesterone injection study. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2024;32(2):805. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(2\).805](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(2).805)

Summary. Progesterone and its neurosteroid derivatives play a fundamental role in ensuring trophic processes in hormone-dependent tissues, which in turn are of key importance in the development and functioning of the central nervous system. The concentration of progesterone in the brain is 20 times higher than in blood plasma. We did not find any literature data on the effect of progesterone on the morphology of the choroid plexus of the cerebral ventricles. In this regard, it is important to study the characteristics of the choroid plexus of the cerebral ventricles under the influence of progesterone. Objective: to study the morphological organization of the choroid plexus of the cerebral ventricles of ovariectomized Wistar rats under the influence of progesterone. The object of the morphological study was 20 female Wistar rats of sexually mature age. All animals were divided into two groups: 10 females in the control group and 10 females after ovariectomy with injection of progesterone at a dose of 250 mg per kg of animal weight. To assess the volume of the cerebral ventricles, sections were selected with their maximum cross-sectional area, the values of the indicator were determined on digitized microphotographs at a magnification of 4 times by outlining the boundaries of the cerebral ventricles and subsequent calculations in the morphometric computer program ImageJ. Determination of volume fractions of vascular plexuses in the cerebral ventricles was carried out stereologically on serial sections using an ocular grid with 60 equally spaced intersection nodes at a magnification of 400 times. As a result of the study, it was revealed that progesterone has a significant effect on the structure of the vascular plexuses of all cerebral ventricles in ovariectomized animals. In the lateral ventricle, the maximum area increases, the relative volume of the vascular plexuses decreases, the volume fraction of the vessels inside the plexus increases, the volume fraction of the cells decreases, and the volume fraction of the connective tissue tends to increase. Similar dynamics are characteristic of the third and fourth ventricles.

Key words: brain ventricles, rats, vascular plexuses, ovariectomy, progesterone

Article received 02 May 2023
Article accepted 01 October 2024

Введение. Сосудистые сплетения желудочков головного мозга формируют гематоликворный барьер, который образует плотные контакты, располагающиеся между апикальными поверхностями эпителиальных клеток. Эти сосудистые сплетения отвечают за метаболизм, доставку питательных веществ, выводят побочные продукты синаптического обмена, участвуют в гормональной регуляции головного мозга [1-6]. Прогестерон принадлежит к группе стероидных гормонов (группа C_{21} -стероидов), является ключевым промежуточным веществом метаболизма, направленного на выработку других эндогенных стероидов, а также важным нейростероидом, участвующим в реализации функций головного мозга [7-8]. На основе экспериментальных данных установлено, что источником прогестерона в организме помимо гонад и надпочечников, являются нейроны, олигодендроциты, астроциты гипоталамуса, коры мозга и лимбических структур, таких, как гиппокамп, миндалевидный комплекс, а также клетки Пуркинье мозжечка способные к биосинтезу стероидов [9-10]. Прогестерон обладает многогранными эффектами на системном, органном, тканевом и локальном уровнях, поскольку синтезируется из холестерина, который открывает цепь биосинтеза стероидных половых гормонов и кортикостероидов и содержится повсеместно в клеточных мембранах человека, в том числе и в центральной нервной системе [11]. Концентрация прогестерона в головном мозге в 20 раз выше, чем плазме крови. Ввиду его липофильных свойств и способности проникать через гематоэнцефалический барьер прогестерон, который синтезируется в периферических тканях, поступает в структуры головного мозга и оказывает влияние на его функции [12]. К тому же некоторые исследователи придерживаются мнения, что содержание прогестерона в тканях мозга зависит не только от интенсивности его перехода через гематоэнцефалический барьер из крови в мозг, но и интенсивности его синтеза в головном мозге [13-14]. В мировом научном сообществе ведутся дискуссии об эффектах высоких доз прогестерона в связи с акту-

альностью их применения в области вспомогательных репродуктивных технологий [15].

Прогестерон и его производные обладают многообразными эффектами, которые реализуются через его рецепторы, ген которых локализован в хромосоме 11q22. К настоящему времени получены доказательства, что продукты одного гена, рецепторы к прогестерону, экспрессируются как две изоформы (А и В). Обе конформации рецепторов имеют домен, образующий связь со стероидом, и ответственные в основном за геномные эффекты. Внутриклеточные рецепторы специфически связывают прогестерон в цитозоле гормонально чувствительных клеток и переносят их в ядро, где опосредуют трансформацию гормонального сигнала в биохимический ответ клетки [16], который проявляется во влиянии на синтез мРНК, индуцировании запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), стимуляции и ингибировании синтеза тканеспецифических белков, рецепторов и гормонов [17]. Эти геномные эффекты прогестерона отсрочены во времени, но имеют более пролонгированный период действия. Рецепторы прогестерона широко экспрессируются по всему мозгу без явного ограничения определенными типами клеток [18]. Экспериментальные данные указывают, что внегеномные эффекты прогестерона осуществляются благодаря его мембранным рецепторам, расположенным преимущественно в пре- и постсинаптических отделах нейронов, и опосредуются системой вторичных внутриклеточных медиаторов. Прогестерон и его нейростероидные производные играют фундаментальную роль в обеспечении трофических процессов, которые в свою очередь имеют ключевое значение в развитии и функционировании центральной нервной системы в течение всей жизни организма [19]. Данных литературы о влиянии прогестерона на морфологию хориоидных сплетений желудочков мозга нами не было найдено. Однако, несомненно, что морфофункциональное состояние хориоидных сплетений будет отражаться на изменении ликворной динамики, что характерно для многих патоло-

гических состояний [20-21]. В связи с этим изучение особенностей структуры сосудистых сплетений желудочков головного мозга под влиянием прогестерона представляется достаточно важным.

Цель исследования: изучить морфологическую организацию сосудистых сплетений желудочков головного мозга овариэктомированных крыс линии Вистар при введении препарата прогестерона.

Материалы и методы исследования. Объектом для морфологического исследования послужили 20 самок крыс линии Вистар половозрелого возраста. Все животные были разделены на две группы: 10 самок в контрольной группе с овариэктомией и 10 самок с инъекцией препарата прогестерона после овариэктомии. Эксперимент с введением прогестерона длился 5 недель: всем крысам проводили двухстороннюю овариэктомию, через 2 недели вводили прогестерон внутривбрюшинно 2 раза с интервалом в 10 дней, взятие материала осуществляли на 10 сутки после последнего введения прогестерона. Важно, что овариэктомированные животные используются во многих исследованиях и являются классической моделью для изучения действия половых гормонов в тканях-мишенях. Для проведения эксперимента использовали масляный раствор прогестерона (ОАО «Дальхимфарм», серия 10319), 25 мг прогестерона на 1 мл раствора. Дозу прогестерона вводили из расчета 10 мл на 1 кг массы тела животного, средняя масса крысы составляла 200 ± 20 г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351000.3-96 и 51000.4-96) и приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Все эксперименты проведены в соответствии с отечественными нормативами и современными международными биоэтическими стандартами по работе с лабораторными животными (законключение этического комитета Ярославского государственного медицинского университета, протокол № 4 от 18.10.2016 г.). Наркотизированных жи-

вотных (уретановый наркоз, 1000/кг, внутривбрюшинно) помещали на живот, после чего производились послойные разрезы черепной коробки, с помощью ранорасширителя обеспечивался доступ к головному мозгу, он извлекался и переносился в фиксатор - 10% нейтральный формалин и заливался в гистомикс. Горизонтальные серийные срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с последующим заключением в балзам. Для анализа использовали не менее 50 срезов, в которых находились боковые, III и IV желудочки каждого животного. Для оценки объема желудочков головного мозга выбирали срезы, на которых их площадь сечения была максимальной. Значения показателя определяли на оцифрованных микрофотографиях с четырехкратным увеличением путем обведения границ желудочков головного мозга и последующего расчета в морфометрической компьютерной программе ImageJ. Определение объемных фракций сосудистых сплетений в желудочках головного мозга осуществляли относительного объема и общей фракции сосудов, оценку высоты эндимных клеток и объема соединительной ткани производили стереологически на серийных срезах с помощью окулярной сетки с 60 равноудаленными узлами пересечения в микроскопе Микромед (объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$). Распределение значения переменных в вариационных рядах первичных данных оценивали с помощью критерия Колмагорова-Смирнова, в данных преобладало нормальное распределение. Поэтому проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрических методов (t-критерия Стьюдента). Данные представлены как среднеарифметическое значение и стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Динамика максимальной площади сечения ($S_{\max}$) в разных желудочках мозга имеет существенные особенности. $S_{\max}$ бокового желудочка в контрольной группе была равна $2,18 \pm 0,14$ мм², после введения прогестерона зарегистрирован рост этого показателя в 2,2 раза, что составило $4,85 \pm 0,3$ мм².

В III-м желудочке $S_{\max}$ в контроле составила $1,27 \pm 0,1$ мм², после введения прогестерона наблюдается увеличение площади в 2,6 раза ($3,3$ мм²). В IV-м желудочке после введения прогестерона по сравнению с контролем показатель $S_{\max}$ увеличился в 1,6 раз (с $5,49 \pm 0,22$ мм² до $8,72$ мм²). Таким образом, рост площади сечения наблюдается во всех желудочках головного мозга (таблица 1, рис. 1в – 1г).

Относительный объем сосудистых сплетений боковых и III-го желудочков у овариэктомированных крыс группы контроля составляет 60%. После введения прогестерона данный показатель уменьшается в 4,6 раз. Относительный объем сосудистого сплетения IV-го желудочка составляет 25%. После введения прогестерона отмечается уменьшение данного показателя до 10%. Прогестерон оказывает губительное воздействие на сосудистые сплетения желудочков головного мозга в результате инициации запуска гибели клеток.

Объемная фракция сосудов, приходящаяся на объем сосудистого сплетения бокового желудочка у животных группы контроля, составляет 21%. После введения прогестерона зарегистрировано увеличение данного показателя на 11%. В III-м желудочке группы контроля показатель объ-

ема фракции сосудов равен 25%. После введения прогестерона отмечается прирост объемной фракции сосудов на 8%. В IV-м желудочке выявлен значительный прирост объемной фракции сосудов в 3,2 раза (с 21% до 67%).

Объемная фракция клеток, приходящаяся на объем сосудистого сплетения бокового желудочка, у животных контрольной группы составляет 74%. После введения прогестерона происходит снижение данного показателя на 13%. В III-м желудочке объемная фракция клеток после введения прогестерона уменьшается на 10%. Объемная фракция клеток, приходящаяся на объем сосудистого сплетения IV-го желудочка, снижается в 3,3 раза (таблица 1).

В боковых, III-м и IV-м желудочках объемная фракция соединительной ткани, приходящаяся на объем сосудистого сплетения, имеет тенденцию к увеличению. Длина клеток во всех желудочках головного мозга у экспериментальных крыс имеет тенденцию к снижению.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что прогестерон оказывает существенное влияние на сосудистые сплетения всех желудочков головного мозга (таблица 1, рис. 1).

Таблица 1

Динамика количественных показателей желудочков головного мозга овариэктомированных крыс при введении прогестерона ($M \pm m$)

Группа животных	Морфометрические показатели сосудистых сплетений желудочков головного мозга					
	Максимальная площадь сечения в мм ²	Относительный объем в %	Объемная фракция сосудов в %	Объемная фракция клеток в %	Объемная фракция соединительной ткани в %	Высота клеток эндотелия в мкм
Боковой желудочек (в расчете на один желудочек)						
Контроль	$2,18 \pm 0,14$	60%	21%	74%	5,0%	$2,8 \pm 0,35$
Прогестерон	$4,85 \pm 0,13^*$	13%*	32%*	61%*	7%*	$2,09 \pm 0,2^*$
III желудочек						
Контроль	$1,27 \pm 0,1$	60%	25%	67%	8%	$2,6 \pm 0,25$
Прогестерон	$3,3 \pm 0,2^*$	11%*	33%*	57%*	10%*	$1,8 \pm 0,21^*$
IV желудочек						
Контроль	$5,49 \pm 0,22$	25%	21%	72,5%	6,5%	$2,8 \pm 0,33$
Прогестерон	$8,72 \pm 0,4^*$	10%*	67%*	22%*	11%*	$1,9 \pm 0,15^*$

Примечание: * - различия значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контролем

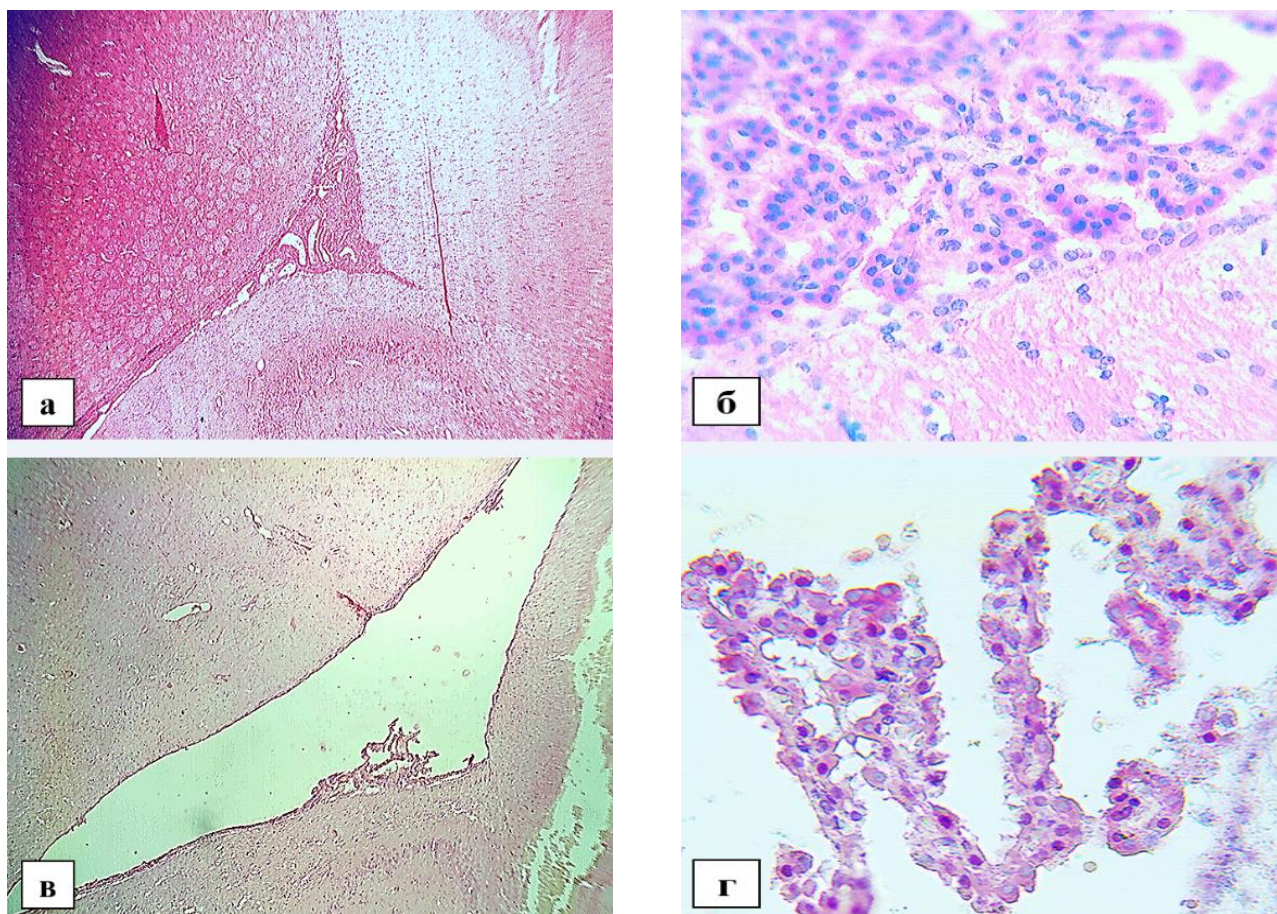


Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов боковых желудочков головного мозга овариэктомированных крыс при введении препарата прогестерона. Обозначения: а-б – контроль; в-г – под влиянием прогестерона. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: а, в - $\times 40$; б, г - $\times 400$

Максимальная площадь сечения всех желудочков увеличивается. Относительный объем сосудистых сплетений уменьшается в связи со значительным снижением объемной фракции клеток без признаков развития воспалительной реакции. Встречаются сморщенные мелкие клетки с конденсацией и фрагментацией ядра – это является морфологическими признаками апоптоза, но цито- и ангиоархитектоника сосудистых сплетений нарушена. Относительный объем соединительной ткани растет, и она, вероятнее всего, замещает утраченные клетки хориоидных сплетений. Эпендимная выстилка желудочков истончена и отслаивается от прилегающей ткани мозга.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования вы-

явлено, что прогестерон оказывает существенное влияние на сосудистые сплетения всех желудочков головного мозга. Выявленные изменения приводят к дисфункции сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Любые изменения в производстве цереброспинальной жидкости могут привести к недостаточной оксигенации и трофике мозга, что предполагает определенные типы нервнопсихических и когнитивных расстройств. В целом на основе проведенного исследования можно считать установленным факт взаимосвязи уровня прогестерона, вводимого овариэктомированным крысам и структуры сосудистых сплетений желудочков мозга.

Литература References

1. Korzhevskiy DE. Strukturnye osnovy stanovleniya gematolikvornogo bar'era u cheloveka. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2002;4(23):43-52. In Russian
2. Mathew TC. Diversity in the surface morphology of adjacent epithelial cell of the choroid plexus: an ultrastructural analysis. Mol Cell Biochem. 2007;301:235-239
3. Gasanova IKh, Kunitsa VN, Ermola YuA i dr. Anatomicheskie osobennosti ul'trastrukтуры сосудистых сплетений желудочков головного мозга новорожденных крыс в контроле и при введении ксеногенного ликвора. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2018;2:66. In Russian
4. Kim CS, Kim JM, et al. Low-dose of ionizing radiation enhances cell proliferation via transient ERK1/2 and p38 activation in normal human lung fibroblasts. J Radiat Res. 2007;48:407-415. <https://doi.org/10.1269/jrr.07032>
5. Lun MP, Monuki ES, Lehtinen MK. Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. Nature reviews. Neuroscience. 2015;7:35-39
6. Pavlov AV, Fokanova OA, Korablyova TV. Morfofunktional'nye preobrazovaniya endimotsitov v protsesse postnatal'nogo razvitiya zheludochkov головного мозга крыс. Morfologiya. 2019;5(156):9-16. In Russian
7. Dzhardanov ES. Strukturnye osobennosti nekotorykh vnutrennikh organov laboratornykh myshey reproduktivnogo vozrasta. Vestnik KazNMU. 2016;4:266-269. In Russian
8. Alyoshin BV. Gistofiziologiya gipotalamo-gipofizarnoy sistemy. M.: Meditsina, 1971.- 440s. In Russian
9. Schumacher M, Weill-Engerer S, Liere P et al. Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. Prog Neurobiol. 2003;71:3-29. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2003.09.004>
10. Zwaan I, Yen S. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. Endocrinology. 1999;140:3843-3852. <https://doi.org/10.1210/en.140.8.3843>
11. Schumacher M, Mattern C. Revisiting the roles of progesterone and allopreg-nanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptor. Prog Neurobiol. 2014;113:6-39. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.09.004>
12. Pardridge WJ, Mietus L. Transport of steroid hormones through the rat blood-brain barrier. Primary role of albumin-bound hormone. J Clin Invest. 1979;64:145-154. <https://doi.org/10.1172/jci109433>
13. Schumacher M, Hussain R, Gago N. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. Front Neurosci. 2012;6:10-11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00010>
14. Khodyrev GN, Tsirkin VI. Vliyaniye estrogenov i progesterona na funktsional'noe sostoyaniye neyronov головного мозга. Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. 2012;2(3):295-299. In Russian
15. Syrkasheva AG, Petrosyan YaA, Dolgushina NV. Gestageny v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Ginekologiya. 2019;21(2):76-79. In Russian
16. Quadros P, Pfau J, Wagner C. Distribution of progesterone receptor immunoreactivity in the fetal and neonatal rat forebrain. J Comp Neurol. 2007;504(1):42-56. <https://doi.org/10.1002/cne.21427>
17. Robert A, Richard F, Michael R et al. Progesterone receptors: Form and function in brain. Frontiers in Neuroendocrinology. 2008;2(29):313-339.
18. Tetel M. Nuclear receptor coactivators: essential players for steroid hormone action in the brain and in behavior. J Neuroendocrinol. 2009;21(4):229-237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01827.x>
19. Frye CA. Hormonal influences on seizures: basic neurobiology. Int Rev Neurobiol. 2008;83:27-77. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)00003-2](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)00003-2)
20. Uspenskaya YuA, Morgun AV, Osipova ED i dr. Ependimotsity головного мозга v neyrogenoze i regulyatsii strukturno-funktsional'noy tselostnosti gematolikvornogo bar'era. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2019;3(4):83-94. In Russian
21. Chukhlovina ML. Faktory riska sosudistoy patologii головного мозга pri nasledstvennoy displazii soedinitel'noy tkani. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2017;1(12):119-122. In Russian

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фоканов Кирилл Сергеевич, студент, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; e-mail: fks-76@mail.ru

Соловьева Алена Владимировна, студентка, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; e-mail: sol-al01@mail.ru

Смирнова Юлия Ивановна, студентка, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; e-mail: Julia.smu2811@yandex.ru

Морозова Софья Михайловна, студентка, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; e-mail: sofya.morozova.20026k.ru@gmail.com

Фоканова Ольга Анатольевна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; e-mail: oafokanova-76@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kirill S. Fokanov, Student, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia; e-mail: fks-76@mail.ru

Alyona V. Solovyova, Studentin, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia; e-mail: sol-al01@mail.ru

Yuliya I. Smirnova, Studentin, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia; e-mail: Julia.smu2811@yandex.ru

Sof'ya M. Morozova, Studentin, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia; e-mail: sofya.morozova.20026k.ru@gmail.com

Ol'ga A. Fokanova, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Histology, Cytology and Embryology, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russian Federation; e-mail: oafokanova-76@mail.ru

Кораблева Татьяна Владимировна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; **e-mail: korablevat@mail.ru**

Изман Анна Алексеевна, преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;
e-mail: annaizman@yandex.ru

Tat'yana V. Korablyova, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Histology, Cytology and Embryology, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia; **e-mail: korablevat@mail.ru**

Anna A. Izman, Lecturer of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia;
e-mail: annaizman@yandex.ru