

# ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА PDX1 В КЛЕТКАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ЧЕЛОВЕКА

*А.Е. Прощина<sup>1</sup>, Ю.С. Кривова<sup>1</sup>, Д.А. Отлыга<sup>1</sup>, Н.В. Бесова<sup>1</sup>,  
Л.Е. Гуревич<sup>2</sup>, С.В. Савельев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Одним из самых ранних маркеров формирующихся клеток поджелудочной железы (ПЖ) является транскрипционный фактор Pdx1 – pancreatic and duodenal homeobox 1. Целью нашей работы было изучение особенностей его распределения в ходе пренатального и раннего постнатального развития ПЖ человека. Работа выполнена на 14 аутопсиях ПЖ плодов (гестационный возраст 12–40 недель) и четырех детей (3 и 7 месяцев) при помощи метода множественного иммуногистохимического маркирования антителами к Pdx1 и к гормонам – инсулину и глюкагону.

В результате исследования установлено, что в раннефетальном периоде развития интенсивная ядерная реакция с Pdx1 выявлялась в подавляющем большинстве клеток сформированных и формирующихся первичных протоков ПЖ, а также в эндокринных клетках (как инсулин-, так и глюкагонсодержащих). В дальнейшем в пренатальном развитии реакция с антителами к Pdx1 была выявлена как в клетках экзо-, так и эндокринной части ПЖ, однако в позднем фетальном периоде наиболее выраженная реакция обнаружена в ядрах инсулинсодержащих В-клеток. Схожая картина наблюдалась в течение первых 7 месяцев жизни. Во всех исследованных образцах ПЖ мы обнаружили два вида клеток, содержащих инсулин: Pdx1-положительные В-клетки и популяцию В-клеток с Pdx1-иммунонегативными ядрами. При этом часть глюкагонсодержащих А-клеток имела Pdx1-позитивные ядра. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о пластичности ПЖ и, в том числе, возможной трансдифференцировке инсулин- и глюкагонсодержащих клеток.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа, панкреатические островки, факторы транскрипции, Pdx1, пренатальное развитие человека

Поджелудочная железа (ПЖ) совмещает одновременно экзокринные и эндокринные функции, которые осуществляются при помощи специализированных клеток. Как экзокринные, так и эндокринные клетки ПЖ имеют энтеродермальное происхождение и дифференцируются в пренатальном развитии из эпителиальных клеток первичных протоков [4, 5, 10, 16]. Считается, что судьбу прогениторных клеток определяет специфическая программа экспрессии генов транскрипционных факторов [3]. Исследование факторов транскрипции позволяет оценить направление и особенности дифференцировки клеточных популяций. Так, в генетических исследованиях, выполненных на экспериментальных животных и клеточных культурах, были описаны разные транскрипционные факторы, регулирующие дифференцировку эндо-

кринных клеток ПЖ. Показано, что четыре основных вида эндокринных клеток ПЖ (В (бета)-, А (альфа)-, D (дельта)- и РР-клетки) дифференцируются из предшественников, экспрессирующих гены таких транскрипционных факторов как Pdx1, Ngn3, NeuroD1 и целый ряд других [6, 9, 12, 15, 17]. Одним из самых ранних маркеров формирующихся клеток ПЖ является Pdx1 – pancreatic and duodenal homeobox 1 (панкреато-дуоденальный гомеобокс 1). У мышей Pdx1 маркирует энтодерму закладки ПЖ еще до того, как она заметно утолщается (E8.5–E9.0), поэтому ранняя экспрессия Pdx1 является важным маркером для определения закладки ПЖ. Этот фактор необходим также для нормального развития тканей поджелудочной железы. У мышей отсутствие экспрессии Pdx1 в ходе пренатального развития приводит к аплазии ПЖ с нарушением роста

спинного дивертикула [9, 17]. Экспрессия тех же генов факторов транскрипции, что и у мышей и крыс, была обнаружена в образцах ПЖ человека методами иммуногистохимии (ИГХ), *in situ* гибридизации и методами молекулярной биологии (RT-qPCR, microarray). Для некоторых факторов транскрипции выявлена динамика уровня их экспрессии при развитии ПЖ [2, 7, 8, 11, 13], однако в большинстве последних исследований роль Pdx1 в дифференцировке эндокринных клеток оценивалась в основном у генетически мутантных животных, у которых определяли сверхэкспрессию или отсутствие экспрессии этого гена. Информации о локализации клеток, экспрессирующих *Pdx1* в развивающейся ПЖ человека, немного. В настоящее время в международных базах данных можно найти лишь пять статей (указаны выше). Исследования развития поджелудочной железы человека малочисленны вследствие труднодоступности материала, поэтому в распоряжении ученых есть лишь ограниченное количество образцов для каждого возрастного периода развития ПЖ у плодов. Более того, данные, полученные разными авторами, достаточно противоречивы. Целью нашей работы было уточнить распределение транскрипционного фактора Pdx1 в ходе пренатального и раннего постнатального развития ПЖ человека.

### Материалы и методы

Работа выполнена на 14 аутопсиях поджелудочной железы плодов (гестационный возраст 12–40 недель) и четырех детей (3 и 7 месяцев) при помощи метода множественного ИГХ маркирования антителами (АТ) к Pdx1 (клон EP-139, кроличьи моноклональные, Eritomics, США, разведение 1:100) и к гормонам ПЖ – глюкагону (мышинные моноклональные, Sigma, Израиль) и инсулину (мышинные моноклональные, Sigma, Израиль, при двойной окраске и кроличьи поликлональные, Santa Cruz, США, при тройной окраске).

Фиксация материала проводилась в 4% параформальдегиде на 0,1М фосфатном буфере, pH 7,5. Поджелудочную железу – целиком (плоды с 12-й по 20-ю неделю развития) и кусочком размерами 1×1×0,5 мм (от плодов более поздних сроков развития и новорожденных) обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и диоксане, заливали в парафин и готовили серийные срезы толщиной 5 мкм или 10 мкм.

В ИГХ реакциях использовали по три среза для каждого случая: по одному срезу для проведения двойного ИГХ окрашивания с АТ к Pdx1 и инсулину или глюкагону и один срез для проведения тройного ИГХ одновременного маркирования АТ к Pdx1, инсулину и глюкагону.

Для визуализации реакций двойного окрашивания использовали набор Multi Vision Polymer Detection System Anti-rabbit HRP + Antimouse AP, LV blue & LV Red (Thermo Scientific, США). Негативным контролем служили реакции с заменой первых АТ раствором PBS (0,01М фосфатный буфер, pH 7,3–7,5). В реак-

циях тройного ИГХ маркирования на первом этапе Pdx1 визуализировали с помощью системы детекции Ultra Vision ONE DAB plus chromogen (Thermo Fisher Scientific Inc., США). На втором этапе срезы обрабатывали смесью мышинных моноклональных АТ к глюкагону (Sigma, 1:8000) и кроличьих поликлональных АТ к инсулину (Santa Cruz, 1:100). Реакции на инсулин и глюкагон также визуализировали с помощью набора Multi Vision Polymer Detection System Anti-rabbit HRP + Antimouse AP, LV blue & LV Red (Thermo Scientific, США). Для негативного контроля первые АТ заменяли раствором PBS. Кроме различия по цвету указанные антигены имеют также разную локализацию в клетке: глюкагон и инсулин – цитоплазматическую, а Pdx1 – преимущественно ядерную, что позволяло различать метки на срезах.

### Результаты

Во всех образцах ПЖ плодов человека с 12-й по 40-ю неделю развития была выявлена интенсивная реакция к Pdx1, которая сохранялась и после рождения.

В конце пренатального и начале раннего фетального периодов развития на сроке 12 недель интенсивная ядерная реакция к Pdx1 была выявлена в подавляющем большинстве клеток сформированных и формирующихся первичных протоков ПЖ (рис. 1 А), а также в формирующихся кластерах эндокринных клеток, содержащих как инсулин (рис. 1 Б), так и глюкагон. Интересно отметить, что уже на этих сроках в части инсулинсодержащих В-клеток реакция к Pdx1 отсутствовала. На 15–16-й неделях в уже сформировавшихся плащевых и биполярных островках также можно было выявить В-клетки как с Pdx1-позитивными, так и с Pdx1-негативными ядрами. Кроме того, позитивная реакция к Pdx1 наблюдалась в некоторых А-клетках (рис. 1 В, Г).

Схожее распределение Pdx1 наблюдается на протяжении всего раннефетального (13–20-я недели) и среднефетального (21–28-я недели) периодов развития (рис. 2 А, Б). Pdx1-негативные В-клетки наиболее ярко выражены на периферии островков плащевоего типа (рис. 1 В). Необходимо также отметить, что в пренатальном, раннефетальном и большей части среднефетального периодов Pdx1-позитивная реакция наблюдалась в большинстве клеток как экзо-, так и эндокринной части ПЖ (рис. 1, рис. 2 В, Г), поэтому пик относительного числа Pdx1-позитивных клеток на площадь среза ПЖ приходится на ранне- и среднефетальный периоды, во время активного формирования ПЖ человека.

В дальнейшем в пренатальном развитии реакция с АТ к Pdx1 была выявлена в клетках и экзо-, и эндокринной частей ПЖ, однако в позднем фетальном периоде (с 29-й по 40-ю неделю развития) наиболее выраженная реакция наблюдалась в инсулинсодержащих клетках, а количество Pdx1-позитивных экзокринных и А-клеток постепенно уменьшалось (рис. 3 А, Б).

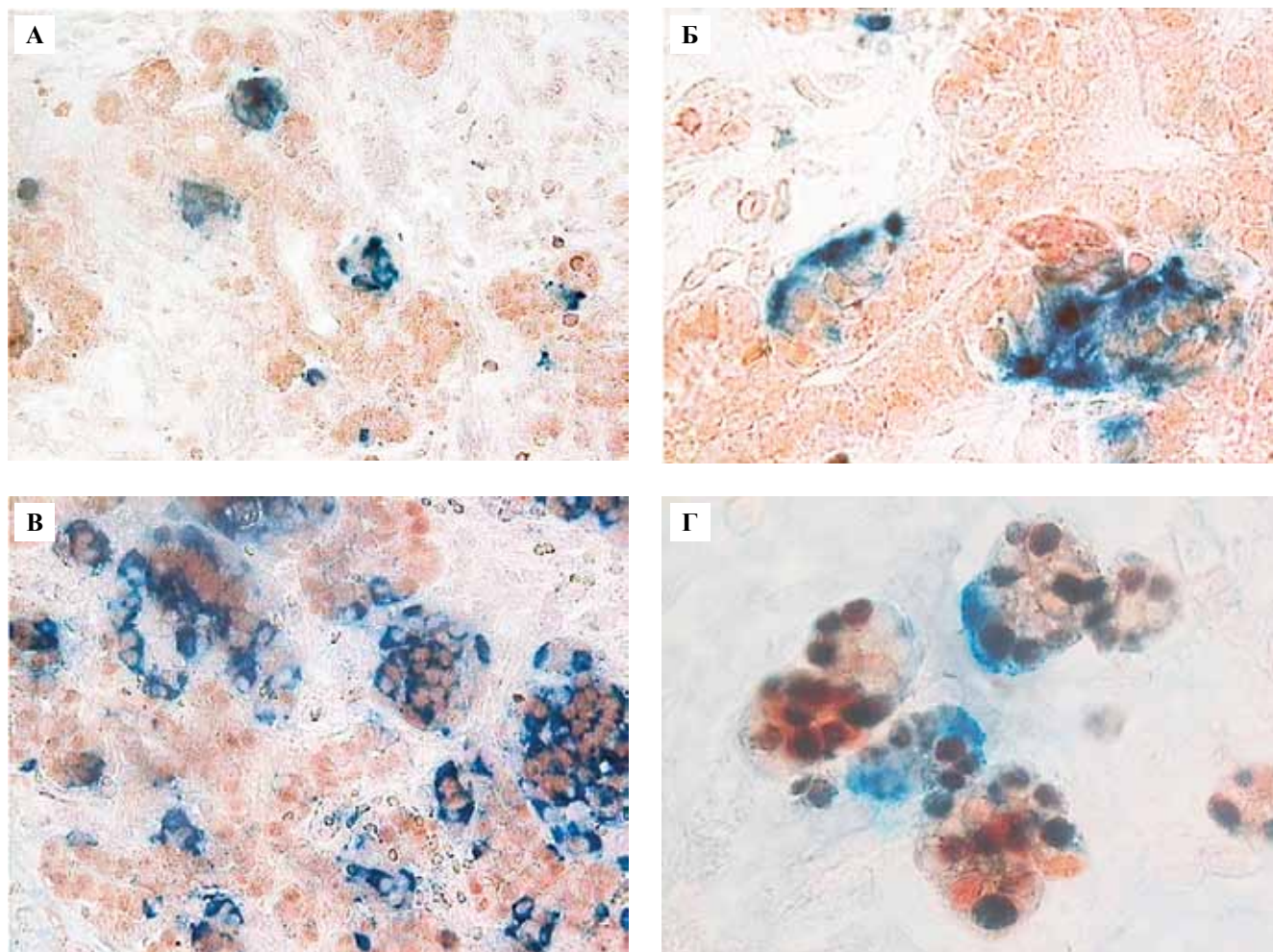


Рис. 1. Микрофотографии срезов поджелудочной железы человека в префетальном и раннефетальном периодах развития. Двойное ИГХ окрашивание (А, Б, В) с АТ к инсулину (синий) и Pdx1 (красный) и тройное (Г) – с АТ к инсулину (красный), глюкагону (синий) и Pdx1 (темно-коричневый). А – плод 12 недель развития, объектив  $\times 40$ ; Б – плод 12 недель развития, объектив  $\times 100$ ; В – плод 16 недель развития, объектив  $\times 40$ ; Г – плод 16 недель развития, объектив  $\times 100$

К рождению в экзокринной части ПЖ положительная реакция с АТ к Pdx1 сохранялась лишь в клетках протоков и centroacinarных клетках и исчезала в клетках ацинарной паренхимы. В эндокринной части железы наиболее выраженная реакция была обнаружена в В-клетках, но по-прежнему можно было выявить В-клетки с отрицательной реакцией к Pdx1. Схожая картина наблюдалась у детей в течение первых 7 месяцев жизни (рис. 3 В, Г).

### Обсуждение

В соответствии с данными литературы нами было показано, что экспрессию *Pdx1* в ПЖ можно обнаружить уже на ранних сроках пренатального развития человека. Иммунопозитивная реакция с АТ к Pdx1 обнаруживается в ядрах клеток ПЖ в самом начале процесса ее формирования, уже на 26-й день после оплодотворения [7, 13]. Намного более сильная реакция выявлена во всех клетках эпителия ПЖ на 41-й день

после оплодотворения (приблизительно 8 недель гестационного развития). В нашей работе на 12-й неделе развития иммунопозитивная реакция была обнаружена в большинстве клеток первичных протоков ПЖ и их ответвлений. По мере развития эндокринной части положительная реакция к Pdx1 появляется и в эндокринных клетках. По данным литературы, при помощи реакций двойного иммунофлуоресцентного маркирования уже на 14-й неделе после оплодотворения в клетках была выявлена колокализация Pdx1 с инсулином. В нашей работе колокализация Pdx1 с гормонами была обнаружена на более ранних сроках – уже на 12-й неделе развития (приблизительно на 10-й неделе после оплодотворения). В литературе приводятся противоречивые данные о локализации Pdx1 в клетках ПЖ. В нашей работе показано, что реакция к Pdx1 выражена гораздо сильнее в ядрах клеток, чем в цитоплазме. Также в нашей работе были подтверждены данные о колокализации Pdx1 с глюкагоном в части клеток. Согласно



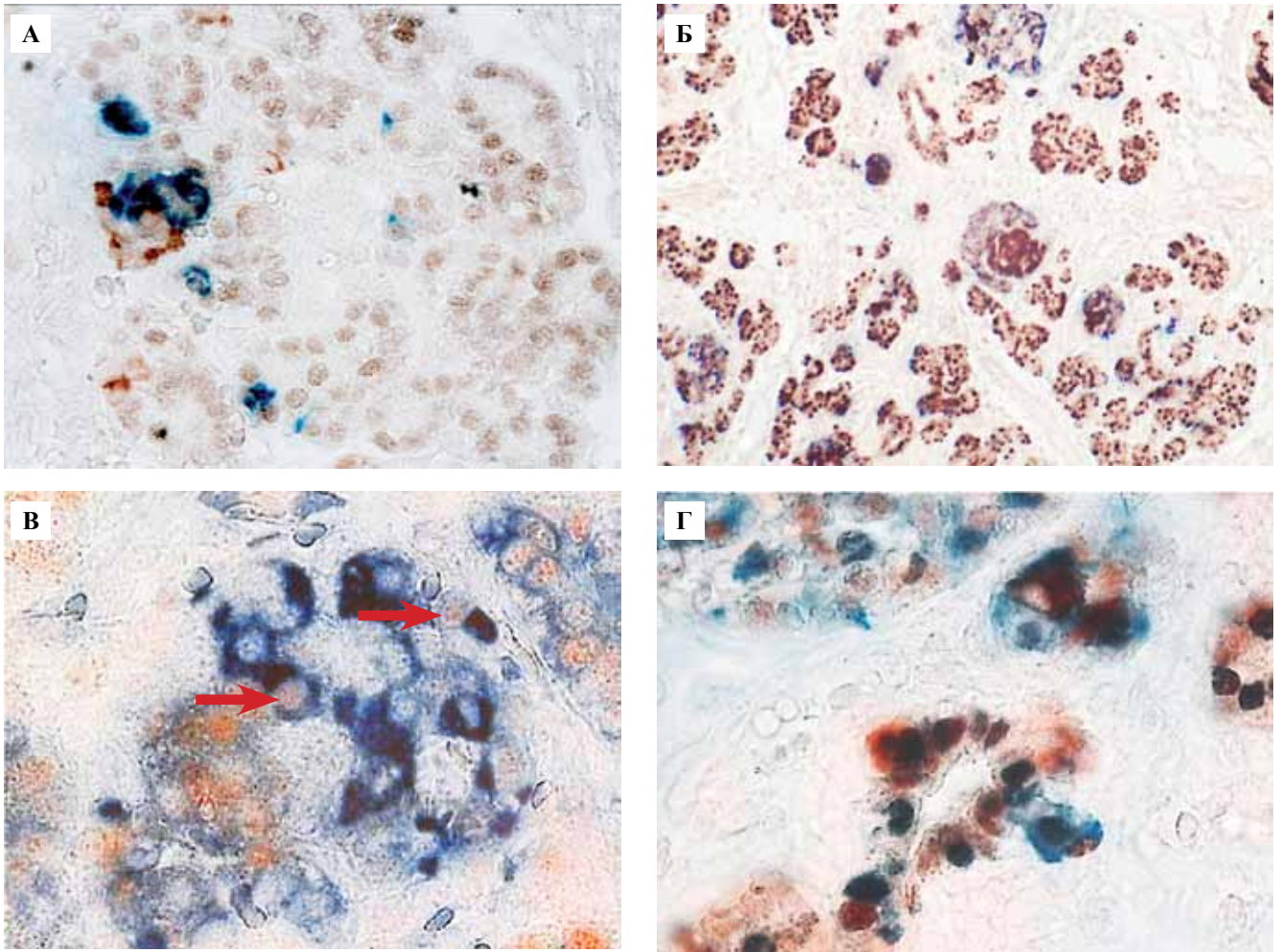


Рис. 2. Микрофотографии срезов поджелудочной железы человека в среднефетальном периоде развития. Двойное ИГХ окрашивание (В) с АТ к глюкагону (синий) и Pdx1 (красный) и тройное (А, Б, Г) – с АТ к инсулину (красный), глюкагону (синий) и Pdx1 (темно-коричневый).  
 А – плод 22 недель развития, объектив  $\times 40$ ; Б – плод 25 недель развития, объектив  $\times 40$ ;  
 В – плод 22 недель развития, объектив  $\times 100$  (стрелками отмечены Pdx1-позитивные А-клетки);  
 Г – плод 25 недель развития, объектив  $\times 100$

Jeon et al. [8], *Pdx1* экспрессируется в эпителиальных прогениторных клетках в течение периода с 7-й по 21-ю неделю гестации, а также в инсулинсодержащих клетках по мере их появления. В этой работе также была выявлена положительная реакция к Pdx1 в ряде глюкагонсодержащих клеток на ранних, но не на более поздних стадиях развития ПЖ. Реакция к Pdx1 в этих клетках была слабее, чем в клетках протоков ПЖ или в инсулинсодержащих клетках. В нашей работе было обнаружено большое количество Pdx1-позитивных А-клеток на всем протяжении ранне- и среднефетального периодов развития. При этом реакция с АТ к Pdx1 была в них ярко выражена.

В дополнение к этому нами подтверждено присутствие в ПЖ Pdx1-негативных В-клеток, которые были описаны в работах Anderson et al. [2] и Lyttle et al. [11]. Мы выявили эти клетки уже на 12-й неделе развития, что противоречит данным Anderson et al. [2], которые смогли их обнаружить лишь на 37-й неделе развития,

хотя к этой работе у нас возникают вопросы по специфичности использованных антител. Lyttle et al. [11] считают, что снижение числа Pdx1-негативных В-клеток в процессе развития свидетельствует о вовлеченности Pdx1 в процессы созревания этих клеток, однако, по нашему мнению, этот вопрос еще требует дополнительного изучения, так как при обобщении полученных результатов наши данные позволяют предположить возможность трансдифференцировки А-клеток в В-клетки и наоборот и свидетельствуют о высокой степени пластичности клеток ПЖ.

Наши результаты согласуются с данными Piper et al. [13] и демонстрируют, что на более поздних сроках развития иммунопозитивная реакция к Pdx1 в ПЖ сохраняется в части клеток протоков, но наиболее сильно выражена в клетках островков. В ПЖ взрослых людей экспрессия *Pdx1* преимущественно выявлена в В- и D-клетках [14]. Результаты нашего исследования подтверждают эти данные.

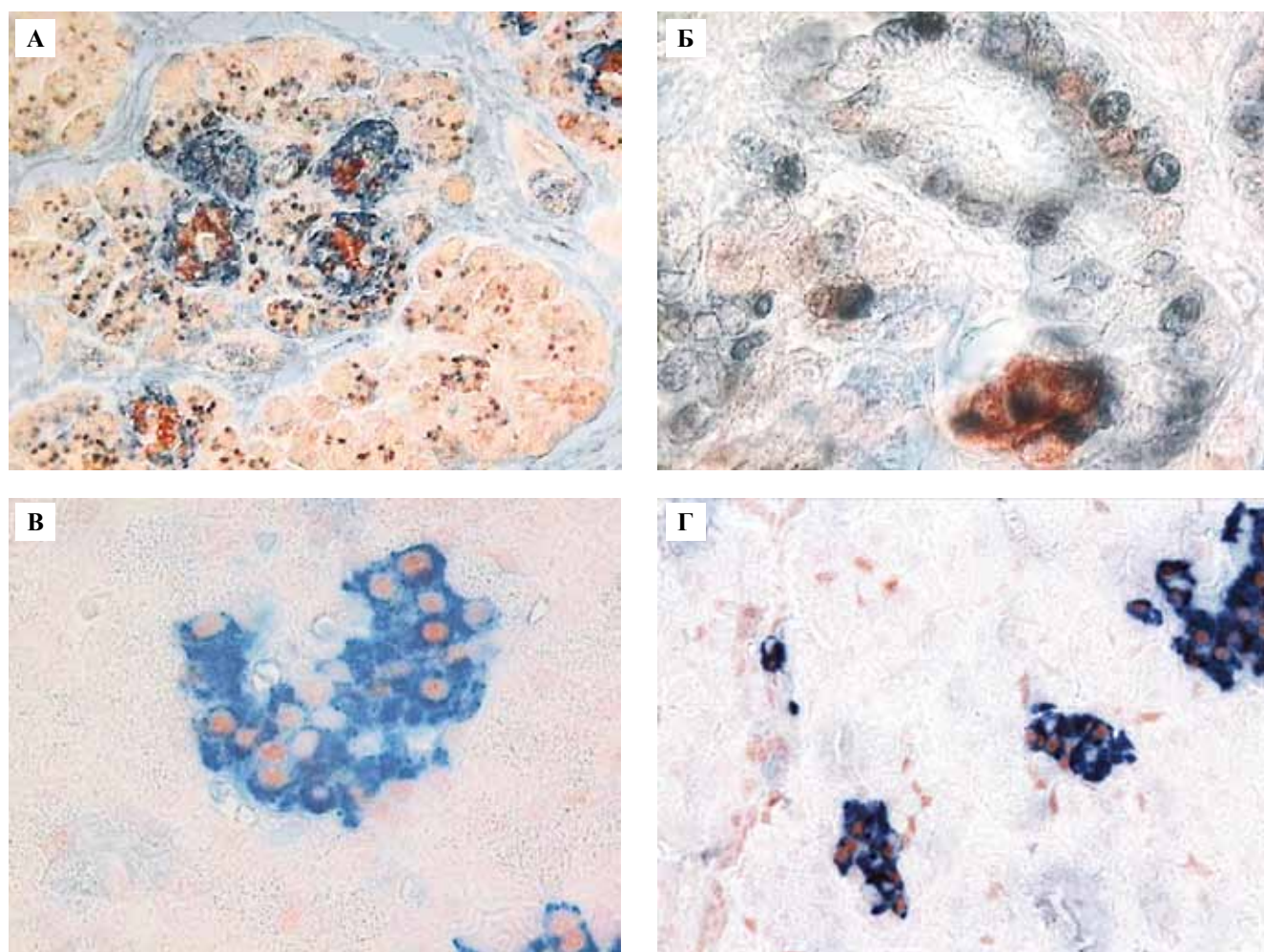


Рис. 3. Микрофотографии срезов поджелудочной железы человека в позднефетальном и раннем постнатальном периодах развития. Тройное (А, Б) – с АТ к инсулину (красный), глюкагону (синий) и Pdx1 (темно-коричневый) и двойное ИГХ окрашивание (В, Г) – с АТ к инсулину (синий) и Pdx1 (красный).  
А – плод 37 недель развития, объектив  $\times 40$ ; Б – плод 37 недель развития, объектив  $\times 100$ ;  
В – ребенок 3 месяца, объектив  $\times 100$ ; Г – ребенок 7 месяцев, объектив  $\times 40$

Нужно добавить, что на протяжении ранне- и среднефетального периодов нами была выявлена четкая реакция к Pdx1 и в ядрах ацинарных клеток ПЖ. К моменту рождения число таких клеток снижалось, а в раннем постнатальном периоде онтогенеза они становились единичными. Можно предположить, что отсутствие экспрессии Pdx1 в ацинарных клетках служит маркером функциональной зрелости экзокринной части ПЖ. Эти наши данные соответствуют гипотезе Jennings et al. [7], что Pdx1-позитивные клетки экзокринной части развивающейся ПЖ имеют прогениторный потенциал.

### Заключение

В нашей работе подтверждены данные о возможной экспрессии Pdx1 в раннем онтогенезе поджелудочной железы человека и уточнены сроки выявления этого маркера в разных типах ее клеток. Тем не менее исследования в этом направлении необходимо продолжить, поскольку накапливаются новые факты о роли Pdx1 в возникновении различных патологий поджелудочной

железы. В частности, было показано, что генетически обусловленная недостаточность Pdx1 приводит к развитию сахарного диабета молодого возраста (MODY4), аутосомно-доминантной формы диабета, вызванного моногенными мутациями [17]. Предполагается, что Pdx1 может играть роль в разработке методов регенеративной медицины, направленной на лечение диабета, путем возобновления пула В-клеток поджелудочной железы. В то же время патологические процессы и нарушения в сигнальных и регуляторных механизмах дифференцировки эндокринных предшественников способствуют возникновению таких нарушений как гипогликемия и другие эндокринные патологии, обусловленные, например, незидиобластомом или формированием эндокринных опухолей. Есть гипотеза, что все новообразования в целом и так называемые нейроэндокринные в частности возникают из клеток, которые в процессе пролиферации повторяют путь эмбриональной дифференцировки. В последнее время очень перспективным маркером нейроэндокринных опухолей



поджелудочной железы считают фактор транскрипции Pdx1. По данным Л. Гуревич и И. Казанцевой [1], Pdx-1-позитивными было 86,3% исследованных опухолей, все (100%) соматостатиномы, 97,4% инсулином, 92,3% гастрином, 83,3% «пилом», 80% нефункционирующих нейроэндокринных опухолей, Pdx-1-негативными – все (100%) «кальцитониномы» и 57,1% нефункционирующих глюкагоном. В нашей работе показано, что часть А-клеток в пренатальном развитии может иметь положительную реакцию на Pdx-1, что объясняет положительную реакцию к этому фактору транскрипции в глюкагономах. Существование Pdx-1-негативных В-клеток является причиной отсутствия реакции к Pdx-1 в части инсулином.

Таким образом, результаты нашей работы могут помочь в поиске новых подходов к терапии заболеваний поджелудочной железы: с одной стороны, факторы транскрипции рассматриваются в качестве потенциального источника для регенерационной терапии сахарного диабета путем восстановления пула инсулин-содержащих В-клеток, а с другой – сверхэкспрессию генов факторов транскрипции можно использовать как потенциальную мишень для диагностики и терапии опухолей поджелудочной железы.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-015-00147.

## Литература/References

1. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А. Современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и прогнозированию их клинического течения на основе анализа собственной базы данных // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 4. С. 298–313 [Gurevich L.E., Kazantseva I.A. Current approaches to the morphological diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors and prediction of their clinical course based on the analysis of our own database. // Almanac of clinical medicine. 2018. V. 46, No 4. P. 298–313 (In Russ.)].
2. Anderson S.J., Seeberger K.L., Ellis C.E., Eshpeter A. et al. Immunohistochemical Characterization of Insulin, Glucagon, PDX1, SOX17 and NGN3 Expression in Human Fetal Pancreatic Development // Journal of Stem Cell Research & Therapy. 2013;3(4):148.
3. Ben-Othman N., Courtney M., Vieira A., Pfeifer A. et al. From pancreatic islet formation to beta-cell regeneration // Diabetes Research and Clinical Practice. 2013;101(1):1–9.
4. Bouwens L. Transdifferentiation versus stem cell hypothesis for the regeneration of islet beta-cells in the pancreas // Microscopy Research and Technique. 1998;43(4):332–6.
5. Edlund H. Factors controlling pancreatic cell differentiation and function // Diabetologia. 2001;44(9):1071–9.
6. Gradwohl G., Deirich A., Lemeur M., Guillemot F. Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas // Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(4):1607–11.
7. Jennings R.E., Berry A.A., Kirkwood-Wilson R., Roberts N.A. et al. Development of the Human Pancreas from Foregut to Endocrine Commitment // Diabetes. 2013;62(10): 3514–22.
8. Jeon J., Correa-Medina M., Ricordi C., Edlund H. et al. Endocrine cell clustering during human pancreas development // J. Histochem. Cytochem. 2009;57(9):811–24.
9. Jonsson J., Carlsson L., Edlund T., Edlund H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice // Nature. 1994; 371(6498):606–9.
10. Jorgensen M.C., Ahnfelt-Ronne J., Hald J., Madsen O.D. et al. An illustrated review of early pancreas development in the mouse // Endocr Rev. 2007;28(6):685–705.
11. Lyttle B.M., Li J., Krishnamurthy M., Fellows F. et al. Transcription factor expression in the developing human fetal endocrine pancreas // Diabetologia. 2008;51(7):1169–80.
12. Naya F.J., Huang H.P., Qui Y., Muton H. et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/NeuroD-deficient mice // Genes Dev. 1997;11(18):2323–34.
13. Piper K., Brickwood S., Turnpenny L.W., Cameron I.T. et al. Beta cell differentiation during early human pancreas development // J Endocrinol. 2004;181:11–23.
14. Puri S., Hebrok M. Cellular Plasticity within the Pancreas—Lessons Learned from Development // Developmental Cell. 2010;18(3):342–56.
15. Schwitzgebel V.M., Scheel D.W., Connors J.R., Kalamaras J. et al. Expression of neurogenin3 reveals an islet cell precursor population in the pancreas // Development. 2000;127:3533–42.
16. Slack J.M.W. Developmental biology of the pancreas // J. Development. 1995;121(6):16–21.
17. Stoffers D.A., Zinkin N.T., Stanojevic V., Clarke W.L. et al. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence // Nat Genet. 1997;51(1):106–10.

## DISTRIBUTION OF THE TRANSCRIPTION FACTOR PDX1 IN PANCREATIC CELLS DURING HUMAN PRENATAL DEVELOPMENT

A.E. Proshchina<sup>1</sup>, Yu.S. Krivova<sup>1</sup>, D.A. Otyga<sup>1</sup>, N.V. Besova<sup>1</sup>, L.E. Gurevich<sup>2</sup>, S.V. Saveliev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Human Morphology, Moscow

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Transcription factor Pdx1 - pancreatic and duodenal homeobox 1 is one of the earliest markers of the developing pancreatic cells. The aim of our study was to analyze its distribution during prenatal and early postnatal development of the human pancreas. The study was performed on 14 fetal pancreatic autopsies (gestational

age 12-40 weeks) and 4 child pancreatic samples (3 and 7 months) using multiple immunohistochemical labeling with antibodies to Pdx1 and pancreatic hormones, insulin and glucagon.

During the early fetal period, intensive nuclear reaction to Pdx1 was detected in the majority of cells of primary pancreatic ducts as well as in endocrine cells (both insulin- and glucagon-containing ones). In the further prenatal development, the positive immunohistochemical reaction with antibody to Pdx1 was also found in the cells of both exocrine and endocrine parts of the pancreas. However, during the late fetal period, the most pronounced reaction was detected in the nuclei of insulin-containing B-cells. The similar pattern of distribution was observed during the first 7 months of postnatal life. In all pancreatic samples, we found two types of insulin-containing cells, namely Pdx1-positive B-cells and a population of B-cells with Pdx1-immunonegative nuclei. In addition, we have detected some glucagon-containing A-cells with Pdx1-positive nuclei. Thus, our results indicate a plasticity of the human pancreas during prenatal development including possible transdifferentiation of insulin - and glucagon-containing cells.

*Key words:* pancreas, pancreatic islets, transcription factors, Pdx1, human prenatal development

### **Информация об авторах**

Прощина Александра Евгеньевна – доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3. Телефон 8 916 494 1734. E-mail: proschina@mtu-net.ru

Кривова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

Отлыга Дмитрий Александрович – научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

Бесова Надежда Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

Гуревич Лариса Евсеевна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник патологоанатомического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2–13.

Савельев Сергей Вячеславович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

*Материал поступил в редакцию 14 января 2019 года*