

УДК: 599.323.4-114.76:591.269-006.6

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС  
НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

О.Ю. КОСТРОВА, И.С. СТОМЕНСКАЯ, Л.М. МЕРКУЛОВА, Г.Ю. СТРУЧКО, А.А. КОТЁЛКИНА

*ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,  
Московский пр-т, д. 15, Чебоксары, 428015, Россия, e-mail: evkbiz@yandex.ru*

**Аннотация.** В работе с помощью общегистологических, люминесцентно-гистохимических и иммуногистохимических методов исследованы надпочечники 42 крыс-самок. Животные были разделены на 2 группы: контрольные животные ( $n=13$ ), которым вводили изотонический раствор хлорида натрия и опытные крысы, которым опухоль молочной железы индуцировали введением канцерогена *N*-метил-*N*-нитрозомочевина. Выведение животных из эксперимента проводилось через 1, 2 и 3 месяца после окончания инъекций. Выполняли забор надпочечников только у тех животных, у которых после введения канцерогена были обнаружены изменения в молочной железе. У крыс-самок через 1 и 2 месяца после окончания введения канцерогена наблюдались предраковые изменения в молочной железе. Через 3 месяца после инъекций обнаружен неинфильтрирующий интрапротоковый рак, который был подтвержден гистологическими методами исследования. Установлено, что на фоне роста злокачественной опухоли молочной железы происходят морфофункциональные изменения в надпочечниках. Обнаруживаются увеличение количества люминесцирующих гранулярных клеток, волнообразные изменения уровня биогенных аминов, изменение ширины коркового вещества, количества дендритных и пролиферирующих клеток, дегранулированных форм тучных клеток. При этом выявлено, что степень данных изменений возрастала параллельно с ростом злокачественности опухоли молочной железы.

**Ключевые слова:** надпочечники, рак молочной железы, биогенные амины, люминесцирующие клетки, тучные клетки

**MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF ADRENAL GLANDS IN THE RAT ON  
THE BACKGROUND OF BREAST CANCER DEVELOPMENT**

O.YU. KOSTROVA, I.S. STOMENSKAJA, L.M. MERKULOVA, G.YU. STRUCHKO, A.A. KOTELKINA

*Chuvash State I.N. Ul'yanov University, Moscow Av., 15, Cheboksary, 428015, Russia,  
e-mail: evkbiz@yandex.ru*

**Abstract.** The adrenal glands of 42 female rats were studied using general histological, luminescent-histochemical and immunohistochemical methods. The animals were divided into 2 groups: control animals ( $n=13$ ), who were administered isotonic sodium chloride solution and experimental rats, which induced breast tumor with the introduction of carcinogen *N*-methyl-*N*-nitrosourea. Removal of animals from experiment was carried out in 1, 2 and 3 months after the end of injections. Adrenal glands were collected only in those animals that had changes in the mammary gland after the introduction of the carcinogen. In female rats, 1 and 2 months after the end of carcinogen administration, precancerous changes in the mammary gland were observed. 3 months after the injection, non-infiltrating intraductal cancer was detected, which was confirmed by histological methods. It was found that morphological and functional changes in the adrenal glands occur against the background of growth of malignant breast tumor. An increase in the number of luminescent granular cells, wavy changes in the level of biogenic amines, changes in the width of the cortical substance, the number of dendritic and proliferating cells, degranulated forms of mast cells are found. It was revealed that the degree of these changes increased in parallel with the growth of breast tumor malignancy.

**Key words:** adrenals, breast cancer, biogenic amines, luminescent cells, mast cells

**Введение.** Молочная железа является важным органом репродуктивной системы женщины [2]. В последнее время все больше женщин страдают патологией этой железы, при этом некоторые заболевания приводят к малигнизации. Ежегодно в мире выявляется более миллиона случаев заболевания раком молочной железы. В последнее время наблюдается рост злокачественных новообразований молочной железы у женщин молодого возраста [9].

На сегодняшний день известно, что рак молочной железы – это полиэтиологическое заболевание [1]. По мнению некоторых авторов [1] факторы риска данной патологии делятся на 5 групп: половые и возрастные; генетические [3]; репродуктивные; гормональные и обменные; влияние окружающей среды

и наличие вредных привычек. Чаще всего к развитию опухоли молочной железы приводит не один фактор, а целый комплекс.

В последнее время ученые стали уделять большое внимание изучению гормонального профиля больных раком [4, 5]. Гормоны координируют в организме сложные процессы, связанные с развитием, дифференцировкой и физиологическими ответами клеток тканей-мишеней, активируя или подавляя экспрессию гормон-зависимых генов [4]. Многочисленные исследования показывают высокий уровень эндогенных эстрогенов, прогестерона, кортизола и андрогенов у женщин уже на ранних стадиях рака молочной железы [10, 11, 12]. Отмечена также дисрегуляция секреции кортизола надпочечниками на фоне лечения рака молочной железы [13]. Поэтому изучение структур надпочечников на фоне развивающегося рака может способствовать более глубокому пониманию причин дисрегуляции секреции кортизола и работы оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники в целом у онкобольных.

**Цель работы** – выявить изменения в структурах надпочечников у крыс-самок на фоне развития опухоли молочной железы.

**Материал и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 42 белых нелинейных крысах-самках. Все процедуры по уходу осуществлялись согласно правилам и нормам обращения с лабораторными животными. Контрольной группе животных ( $n=13$ ) вводили изотонический раствор хлорида натрия. Остальным крысам-самкам ( $n=29$ ) опухоль молочной железы индуцировали подкожным введением в основание левой верхней молочной железы канцерогена - *N*-метил-*N*-нитрозомочевины (МНМ) из расчета 2,5 мг на крысу 1 раз в неделю в течение 5 недель. Выведение животных из эксперимента проводилось через 1, 2 и 3 месяца после окончания введения инъекций.

Для морфологического исследования выполняли забор надпочечников. Для исследования брали надпочечники только у тех крыс, у которых обнаружено развитие опухоли молочной железы.

У всех крыс с введением канцерогена выявлены различные трансформации молочной железы в зависимости от срока исследования. Через 1 и 2 месяца после окончания введения инъекций наблюдались предраковые изменения в органе. На сроке 3 месяца обнаружен неинфильтрирующий внутрипротоковый рак, который подтвержден гистологическими методами исследования.

*Методы исследования:*

1. *Люминесцентно-гистохимический метод Фалька-Хилларна в модификации Крохиной* – для избирательного выявления серотонина и катехоламинов в надпочечниках.

2. *Люминесцентно-гистохимический метод Кросса-Эвена-Роста* – для идентификации гистаминсодержащих структур надпочечников.

3. *Метод цитоспектрофлуориметрии* – для количественной оценки уровней серотонина (СТ), катехоламинов (КА) и гистамина (ГСТ) в структурах надпочечников.

4. *Окраска гематоксилином и эозином* с последующей морфометрией коркового и мозгового вещества надпочечников.

5. *Окраска полихромным толудиновым синим по Унна* – для качественной и количественной характеристики тучных клеток надпочечников.

6. *Иммуногистохимический метод* с использованием коммерческих *моноклональных* (МКАТ) и *поликлональных* (ПКАТ) антител производства *NovoCastr* (Великобритания) и фирмы *Santa Cruze* (США):

– МКАТ к маркеру клеточной пролиферации *PCNA*;

– ПКАТ к белку нейроэктодермы *S-100* для идентификации дендритных клеток.

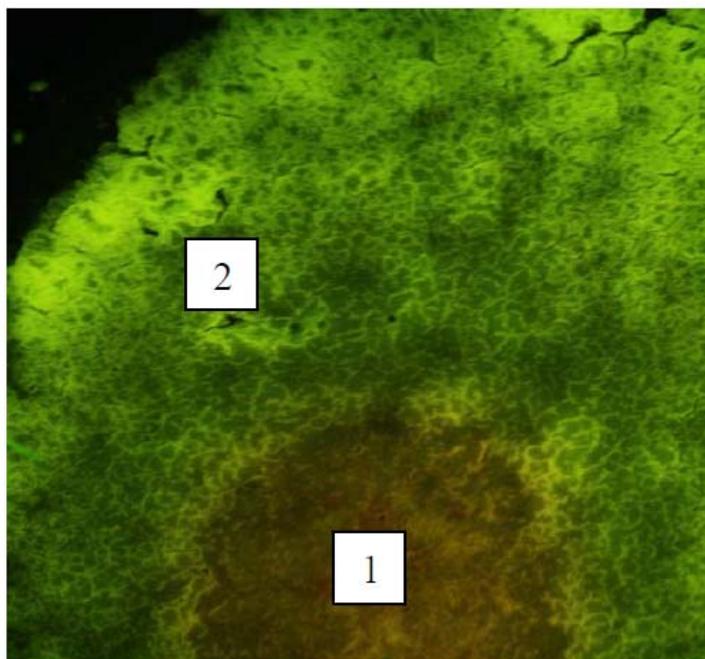
Материал для исследования при проведении иммуногистохимии фиксировали 10% нейтральным забуференным формалином в течение 24 ч, выполняли стандартную спиртово-ксилоловую проводку. Подготовленные образцы тканей заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37<sup>0</sup> С в течение 18 ч. Демаскировка и иммуногистохимическая окраска проводилась ручным способом с использованием системы визуализации *NovoLink polymer*. Контролем иммуногистохимической реакции служила неимунизированная сывотка.

7. *Компьютерная морфометрия.* Количественные измерения интенсивности мембран и цитоплазматических иммуногистохимических реакций выполнены с применением лицензионной программы «Микро-Анализ» (Россия). Интенсивность мембранной иммуногистохимической реакции оценена методом автоматического выделения и подсчета площади интересующего цветового спектра (*DAB*) по отношению к площади снимка с переводом числовых значений в проценты. Для каждого среза выполнены измерения в 10 полях зрения. Результат ядерной реакции оценивали путем подсчета позитивно окрашенных ядер на 100 клеток в 10 полях зрения при увеличении  $\times 400$ , выражая результаты в процентах.

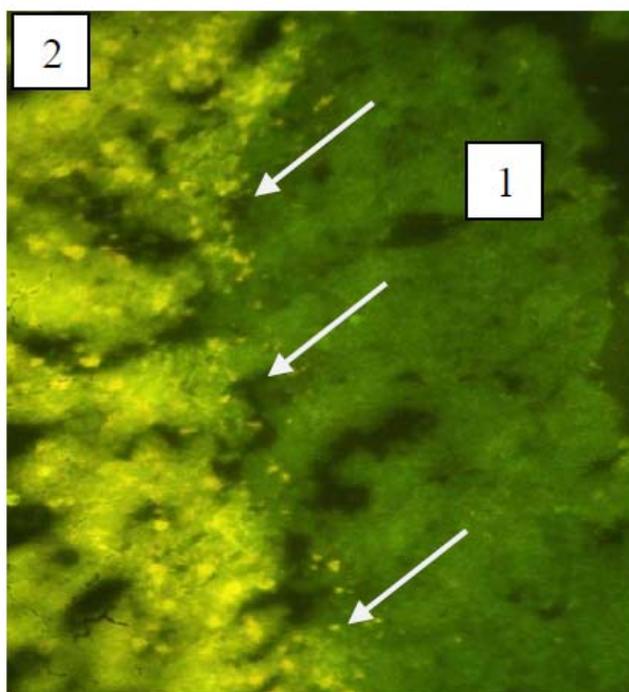
8. *Статистическая обработка.* Статистическую значимость полученных данных определяли по *t*-критерию Стьюдента. Данные представляли в виде средней арифметической величины (*M*) и ее средней ошибки (*m*).

**Результаты и их обсуждение.** При обработке надпочечников люминесцентно-гистохимическими методами у животных всех групп хорошо различаются корковое и мозговое вещество, люминесцирующее желтовато-зеленым свечением (рис. 1). Снаружи от коркового вещества хорошо визуализируется капсула, имеющая желтоватое свечение. В корковом веществе отчетливо выявляются три зоны: клубочковая, пучковая и сетчатая.

В надпочечниках животных всех групп свечение биогенных аминов выявляется в капсуле, корковом и мозговом веществе, а также в *люминесцирующих гранулярных клетках* (ЛГК) и их микроокружении.



*Рис. 1.* Надпочечник. Интактная крыса. 1 – мозговое вещество; 2 – корковое вещество. Метод Фалька-Хилларпа. Микромед 3 Люм. Ув.× 10



*Рис. 2.* Надпочечник. 3 месяца после окончания введения канцерогена. Увеличение количества ЛГК на границе мозгового и коркового вещества. 1 – мозговое вещество; 2 – корковое вещество. Метод Кросса-Эвена-Роста. Микромед 3 Люм. Ув.× 10

ЛГК у интактных крыс располагаются чаще всего на границе коркового и мозгового вещества в небольшом количестве ( $2,89 \pm 0,22$ ), имеют оранжевое свечение и округлую форму. Иногда попадают клетки в участках мозгового вещества в небольшом количестве.

После введения канцерогена количество ЛГК достоверно увеличивается, особенно через 3 месяца после окончания курса инъекций (рис. 2). При этом встречаются клетки со слабой люминесценцией и с размытыми границами, но с плотными гранулами.

Уровень биогенных аминов в ЛГК у крыс с введением канцерогена также изменяется, причем изменения зачастую носят волнообразный характер (рис. 3).

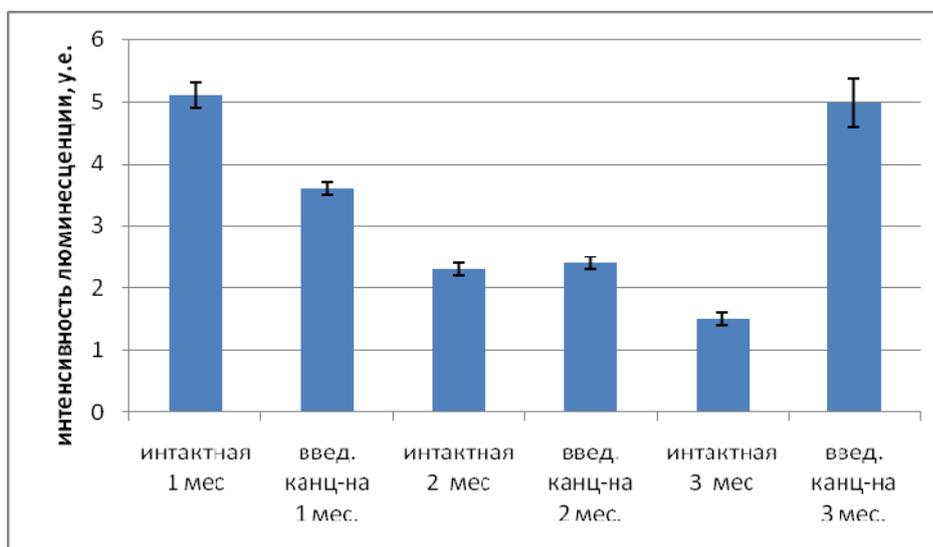


Рис. 3. Интенсивность люминесценции гистамина (у.е.) в люминесцирующих клетках надпочечников у интактных крыс и после введения канцерогена

Наибольшие изменения содержания биогенных аминов в остальных изучаемых структурах надпочечников также наблюдаются у животных с раком молочной железы. В некоторых препаратах у крыс с введением канцерогена видны сильно расширенные сосуды в мозговом веществе, что, по данным литературы, косвенно указывает на увеличение функциональной активности органа. Отмечается и сильная вакуолизация клубочковой зоны коркового вещества надпочечников.

Проведенная морфометрия выявила, что при введении канцерогена на сроке исследования 1 месяц достоверно увеличилась ширина сетчатой и пучковой зон надпочечников по сравнению с интактными животными в 1,4 раза и в 2 раза соответственно. На сроке 2 месяца ширина сетчатой и клубочковой зон по сравнению с интактными крысами соответствующего возраста, наоборот, достоверно уменьшилась. При этом площадь мозгового вещества достоверно не изменилась ни на одном из сроков исследования.

При окраске надпочечников полихромным толуидиновым синим тучные клетки выявляются в капсуле надпочечников и прилегающей к ней жировой клетчатке. В препаратах интактных крыс встречаются единичные тучные клетки: количество на срез составляет  $4,9 \pm 1,84$ . Чаще всего – это слабо дегранированные клетки (72%).

Изменение количества и степени дегрануляции тучных клеток у крыс с введением канцерогена напрямую зависит от стадии развития онкопроцесса. По мере развития новообразования (на сроке 3 месяца) количество тучных клеток достоверно увеличивается с преобладанием тотально дегранированных и деструктивных форм клеток.

При обработке срезов иммуногистохимическими методами выявлены достоверные изменения только в корковом веществе надпочечников.  $S-100^+$  клетки у интактных животных в основном располагаются в несколько рядов вокруг мозгового вещества, больше в сетчатой зоне. У опытной же группы эти клетки хаотично разбросаны по всему корковому веществу надпочечников. Через 1 и 2 месяца после окончания курса инъекций количество дендритных клеток по сравнению с интактными животными соответствующего возраста незначительно уменьшается. На сроке 3 месяца количество  $S-100^+$  клеток, наоборот, достоверно увеличивается в 2,6 раза.

Экспрессия маркера пролиферирующих клеток у животных на фоне канцерогенеза по сравнению с интактными животными достоверно увеличивается на всех сроках (рис. 4, 5). При этом наибольшие изменения снова наблюдаются на последнем сроке исследования -  $78,2\% \pm 4,5$  против  $23,95\% \pm 2,8$ .

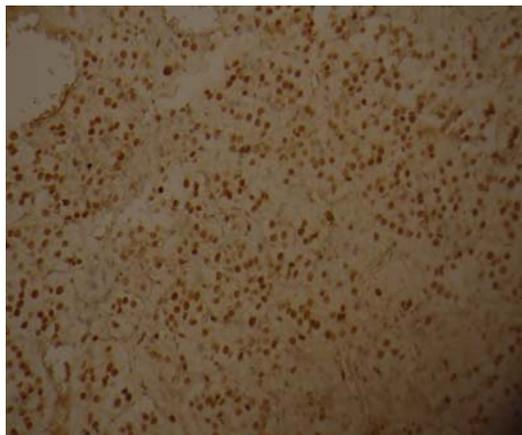


Рис. 4. Экспрессия пролиферирующих клеток в корковом веществе надпочечников у интактной крысы. Иммуногистохимическая реакция к ядерному антигену пролиферирующих клеток. Микромед 3 Люм. Ув.×40



Рис. 5. Увеличение экспрессии пролиферирующих клеток в корковом веществе надпочечников у крыс через 1 месяц после окончания введения канцерогена. Иммуногистохимическая реакция к ядерному антигену пролиферирующих клеток. Микромед 3 Люм. Ув.×40

Таким образом, наше исследование показало, что на фоне роста злокачественной опухоли молочной железы происходят морфофункциональные изменения в надпочечниках. Нами наблюдались следующие трансформации в органе: увеличение количества люминесцирующих гранулярных клеток, волнообразные изменения уровня биогенных аминов, изменение ширины коркового вещества, увеличение количества пролиферирующих клеток, дегранулированных и деструктивных форм тучных клеток. При этом выявлено, что степень данных изменений возрастала параллельно с развитием злокачественности опухоли молочной железы.

Есть данные, что тучные клетки тесно взаимосвязаны с опухолевым ростом и участвуют в этом процессе различными путями [6]. Увеличение количества распадающихся тучных клеток, особенно через 3 месяца после окончания введения канцерогена, свидетельствует о понижении их функции, а значит о дисфункции надпочечника в целом [14].

Возможно, что одной из причин морфофункционального изменения надпочечников может явиться дисфункция в системе надпочечники-гипофиз-тимус. Тимус участвует в формировании противоракового иммунного ответа, так как в этом органе происходит дифференцировка основных популяций *T*-лимфоцитов под влиянием клеток микроокружения [7]. Тимус участвует в регуляции гормонального равновесия, действуя параллельно с гипофизарно-надпочечниковым комплексом.

Введение крысам-самкам канцерогена МНМ приводит к морфофункциональным изменениям и в тимусе, что описывалось нами в предыдущих работах [8]. Посредниками взаимодействия тимуса и надпочечников в этом случае могут являться клетки АПУД-серии, которые способны при их стимуляции секретировать различные факторы.

**Литература**

1. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11, №4. С. 58–70.
2. Гуменюк О.И., Черненко Ю.В. Распространенность факторов риска развития заболеваний молочных желез у девочек-подростков // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т. 10, №1. С. 64–67.
3. Иванов А.М., Любченко Л.Н., Огнерубов Н.А. Генетическое тестирование и наследственный рак молочной железы. В книге: Молекулярно-генетические маркеры опухолей. Москва, 2016. С. 23–45.
4. Кит О.И., Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Балязин-Парфенов И.В., Черярина Н.Д. Роль гормонального фактора в развитии первичного и вторичного опухолевого процесса в головном мозге // Опухоли головы и шеи. 2016. Т. 6, №2. С. 50–55.
5. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Джабаров Ф.Р., Розенко Л.Я., Колычева Е.В. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус больных раком носоглотки: особенности динамики под влиянием химиолучевой и лучевой терапии // Сибирское медицинское обозрение. 2012. №2 (74). С. 19–23.
6. Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н., Москвичев Е.В. Тучные клетки тимуса на фоне развития аденокарциномы толстой кишки // Современные проблемы науки и образования. 2013. №2.
7. Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Бессонова К.В., Драндрова Е.Г., Стоменская И.С. Акцидентальная инволюция крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, индуцируемой 1,2-диметилгидразином на фоне удаления селезенки // Вестник Чувашского университета. 2012. №3. С. 416–423.
8. Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., Котёлкина А.А., Стоменская И.С., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н. Морфофункциональные изменения надпочечников и тимуса у крыс при введении канцерогена N-метил-N-нитрозомочевин // Acta Medica Eurasica. 2016. №3. С. 49–53.
9. Травина М.Л., Попов А.Г. Особенности диагностики внутрипротоковых заболеваний молочных желез у девочек-подростков на примере клинических случаев. Алгоритм обследования и лечения патологии в подростковом возрасте // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, №2. С. 183–189.
10. Sakoda L.C., Blackston C., Doherty J.A., Ray R.M., Lin M.G., Stalsberg H. Polymorphisms in steroid hormone biosynthesis genes and risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions in Chinese women // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008. № 17(5). P. 1066–1073. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-77-2680; PubMed Central PMCID: PMC2791045.
11. Lange C.A., Hyy D. Progesterone and breast cancer // Womens Health (Lond). 2008. № 4(2). P. 151–162. doi: 10.2217/17455057.4.2.151; PubMed Central PMCID: PMC4038907.
12. Wang W., Xu Z.Z., Costanzo M., Boone C., Lange C.A., Myers C.L. Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer // PLoS Genet. 2017. № 13(9). e1006973. doi: 10.1371.
13. Schmidt M.E., Semik J., Habermann N., Wiskemann J., Ulrich C.M., Steindorf K. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients // Brain Behav Immun. 2016. №52. P. 98–105. doi: 10.1016.
14. Glajcar A., Szpor J., Pacek A., Tyrak K.E., Chan F., Streb J., Hodorowicz-Zaniewska D., Okon K. The relationship between breast cancer molecular subtypes and mast cell populations in tumor microenvironment // Virchows Arch. 2017. № 470(5). P. 505–515. doi: 10.1007.

**References**

1. Bepalov VG, Travina ML. Fibrozno-kistoznaya bolezn' i risk raka molochnoj zhelezy (obzor literature) [Fibrocystic disease and risk of breast cancer (literature review)]. Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. 2015;11(4):58-70. Russian.
2. Gumenyuk OI, CHernenkov YUV. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiya zabolevanij molochnyh zhelez u devochek-podrostkov [Rasprostranennosti risk factors of development of diseases of mammary glands in adolescent girls]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2015;10(1):64-7. Russian.
3. Ivanov AM, Lyubchenko LN, Ognerubov NA. Geneticheskoe testirovanie i nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy [Genetic testing and hereditary breast cancer. In the book: Molecular genetic markers of tumors]. V knige: Molekulyarno-geneticheskie markery opuholej. Moscow; 2016. Russian.
4. Kit OI, Bandovkina VA, Franciyanc EM, Rostorguev EHE, Balyazin-Parfenov IV, CHerya-rina ND. Rol' gormonal'nogo faktora v razvitii pervichnogo i vtorichnogo opuholevogo processa v golovnom mozge [the role of hormonal factors in the development of primary and secondary tumor process in the brain]. Opuholi golovy i shei. 2016;6(2):50-5. Russian.
5. Kozlova MB, Franciyanc EM, Dzhabarov FR, Rozenko LYA, Kolycheva EV. Tireoidnyj i glyukokortikoidnyj status bol'nyh rakom nosoglotki: osobennosti dinamiki pod vliyaniem himioluchevoj i lucevoj terapii

[Thyroid and glucocorticoid status in patients with cancer of the nasopharynx: features of dynamics under the influence of chemo- and radiotherapy]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2012;2 (74):19-23. Russian.

6. Kostrova OYU, Merkulova LM, Struchko GU, Mihajlova MN, Moskvichev EV. Tuhnye kletki timusa na fone razvitiya adenokarcinomy tolstoj kishki [the Fat cells of the thymus on the background of the development of adenocarcinoma of the colon]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;2. Russian.

7. Kostrova OU, Mihajlova MN, Struchko GYU, Merkulova LM, Bessonova KV, Drandrova EG, Stomenskaya IS. Akcidental'naya involyuciya krysa na fone razvitiya adenokarcinomy tolstoj kishki, induciruemoj 1,2-dimetilgidrazinom na fone udaleniya selezenki [Accidental involution of rats on the background of the development of adenocarcinoma of the colon induced by 1,2-dimethylhydrazine on the background of the removal of the spleen]. *Vestnik CHuvashskogo universiteta*. 2012;3:416-23. Russian.

8. Kostrova OYU, Merkulova LM, Kotyolkina AA, Stomenskaya IS, Struchko GYU, Mihajlova MN. Morfofunkcional'nye izmeneniya nadpocheknikov i timusa u krysa pri vvedenii kancerogena N-metil-N-nitrozomocheviny [Morphological and functional changes of adrenal and thymus of rats with the introduction of the carcinogen N-methyl-N-nitrosomocevina]. *Acta Medica Eurasica*. 2016;3:49-53. Russian.

9. Travina ML, Popov AG. Osobennosti diagnostiki vnutripotokovyh zabolovanij moloch-nyh zhelez u devochek-podrostkov na primere klinicheskikh sluchaev. Algoritm obsledovaniya i lecheniya patologii v podrostkovom vozraste [features of diagnosis of intra-flowing diseases of the mammary glands in adolescent girls on the example of clinical cases. The algorithm of examination and treatment of pathology in adolescence]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016;15(2):183-9. Russian.

10. Sakoda LC, Blackston C, Doherty JA, Ray RM, Lin MG, Stalsberg H et al. Polymorphisms in steroid hormone biosynthesis genes and risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(5):1066-73. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-77-2680; PubMed Central PMCID: PMC2791045.

11. Lange CA, Hyy D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health (Lond)*. 2008; 4(2):151-62. doi: 10.2217/17455057.4.2.151; PubMed Central PMCID: PMC4038907.

12. Wang W, Xu ZZ, Costanzo M, Boone C, Lange CA, Myers CL. Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer *PLoS Genet*. 2017. Sep 28; 13(9):e1006973. doi: 10.1371.

13. Schmidt ME, Semik J, Habermann N, Wiskemann J, Ulrich CM, Steindorf K. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. *Brain Behav Immun*. 2016 Feb; 52:98-105. doi: 10.1016.

14. Glajcar A, Szpor J, Pacek A, Tyrak KE, Chan F, Streb J, Hodorowicz-Zaniewska D, Okon K. The relationship between breast cancer molecular subtypes and mast cell populations in tumor microenvironment. *Virchows Arch*. 2017 May; 470(5):505-515. doi: 10.1007.

---

**Библиографическая ссылка:**

Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Котёлкина А.А. Морфофункциональные изменения надпочечников крыс на фоне развития рака молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-12.pdf> (дата обращения: 12.07.2018). \*

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>