

Мозолева С.П.¹, Надеев А.П.^{1,2}, Позднякова С.В.¹, Залавина С.В.¹,
Костина Л.Ю.¹, Голубева И.А.¹

Структурная организация печени и клеток купфера у новорожденных мышей оппозитных линий CBA и C57BL/6, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию

1ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск

Mozoleva S.P., Nadeev A.P., Pozdnyakova S.V., Zalavina S.V., Kostina L.Yu., Golubeva I. A.

The structural organization of the liver and kupffer cells in newborn opposed lines mice CBA and C57BL / 6 under effect of chronic intrauterine hypoxia

Резюме

Целью исследования было изучение структурной организации печени и ультраструктуры клеток Купфера у новорожденных мышей двух оппозитных линий CBA и C57BL/6, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию (ХВУГ). Материалы и методы. Однодневные мышата линий CBA и C57BL/6 были разделены на четыре группы, по 10 животных в каждой: животные 1-й (CBA) и 2-й (C57BL/6) групп – мышата, перенесшие ХВУГ; животные 3-й (CBA) и 4-й (C57BL/6) групп – мышата контрольных групп. Воздействие ХВУГ привело к значительным деструктивным изменениям в паренхиме печени однодневных мышат обеих линий (CBA и C57BL/6), более выраженным у мышей линии C57BL/6. Процессы репаративной регенерации паренхимы печени у мышей линии C57BL/6, перенесших ХВУГ, был меньшими, чем у мышей линии CBA и мышей контрольной группы, и не соответствовали масштабам деструктивных изменений в паренхиме печени. В клетках Купфера у мышей линии C57BL/6, перенесших ХВУГ, выявили снижение белково-синтетической и энергетической функций клеток Купфера, что проявилось уменьшением показателей, характеризующих ГЭПС, митохондрии, и демонстрирует состояние дезадаптации клеток Купфера. У мышей линии CBA, перенесших ХВУГ, энергетическая функция клеток Купфера была увеличенной и характеризует в условиях ХВУГ состояние компенсации клеток Купфера.

Ключевые слова: клетки Купфера, новорожденные мыши, печень, внутриутробная гипоксия, оппозитные линии

Summary

Resume. The aim of the study was to study the structural organization of the liver and the ultrastructure of Kupffer cells in neonatal mice of two opposing lines of CBA and C57BL/6, who underwent chronic intrauterine hypoxia (CIUH). Materials and methods. One-day mice of the lines CBA and C57BL/6 were divided into four groups, 10 animals each: animals 1 (CBA) and 2 (C57BL/6) groups - mice bearing CIUH; animals 3rd (CBA) and 4th (C57BL/6) groups - mice of control groups. The effect of CIUH led to significant destructive changes in the liver parenchyma of one-day mice of both lines (CBA and C57BL/6), more pronounced in C57BL/6 mice. The processes of reparative regeneration of liver parenchyma in C57BL/6 mice transplanted with CIUH were less than in CBA mice and control mice and did not correspond to the scale of destructive changes in the liver parenchyma. In the Kupffer cells in C57BL/6 mice transferred CIUH, a decrease in the protein-synthetic and energy functions of the Kupffer cells was detected, which was manifested by a decrease in the indicators characterizing the endoplasmic reticulum, mitochondria, and demonstrates the state of desadaptation of the Kupfer cells. In the CBA mice that underwent CIUH, the Kupffer cells energy function was increased in relation to that in the control animals and characterizes the Kupfer cells compensation state in CIUH conditions.

Key words: Kupffer cells, newborn mice, liver, intrauterine hypoxia, opposing lines

Введение

Хроническая внутриутробная гипоксия (ХВУГ) плода является одной из наиболее распространенных нозологических форм перинатальной патологии [1, 2, 3]. Внутриутробная гипоксия плода сопровождается большинством осложнений беременности, негативно сказывается на формировании сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта развивающегося плода, ведет к задержке его внутриутробного развития, и, в конечном счете, влияет на жизнеспособность плода [4, 5, 6, 7].

Клетки Купфера (КК), резидентные макрофаги печени, играют ключевую роль в процессах формирования различных (острых и хронических) патологических изменений в печени, в процессах ее репаративной регенерации [8].

Другим важным вопросом в медицинских и биологических исследованиях является генетическая детерминация проявлений индивидуальной чувствительности особей к внешним факторам и особенностям реагирования их систем и органов. Признанной моделью для изучения генетически обусловленных различий по реакциям на экзогенные и стрессорные стимулы являются мыши инбредных линий [2, 9]. Анализ межлинейных различий позволяет сделать заключение об индивидуальных проявлениях, в том числе в отношении к ХВУГ.

В настоящее время недостаточно исследованы морфофункциональное состояние печени и КК в перинатальный период развития в условиях повреждающего воздействия ХВУГ, а также роль КК в обеспечении индивидуальных особенностей реакции организма при данной патологии.

Цель исследования: изучить структурную организацию печени и ультраструктуру КК у новорожденных мышей двух оппозитных линий СВА и С57В1/6, перенесших ХВУГ.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на мышах оппозитных по ряду параметров органов и систем линий СВА и С57В1/6 [10], массой 20–22 г. Животные-производители были получены из лаборатории разведения экспериментальных животных Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Взрослых животных содержали в пластмассовых клетках (по 5 мышей – 1 самец и 4 самки) в стандартных условиях вивария.

ХВУГ моделировали помещением беременных самок на 13 день беременности в барокамеру с «подъемом» на высоту 9000 м, в течение 4 часов, ежедневно 7 дней [11].

Однодневные мышата линий СВА и С57В1/6 были разделены на четыре группы, по 10 животных в каждой: животные 1-й (СВА) и 2-й (С57В1/6) групп – мышата, перенесшие ХВУГ; животные 3-й (СВА) и 4-й (С57В1/6) групп – мышата контрольных групп, интактные животные.

Все манипуляции с лабораторными животными проводили, соблюдая «Правила проведения работ с исполь-

зованием экспериментальных животных» (Страсбург, 1986), принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС), «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р53434-2009 от 01.03. 2010 г идентичен GLP OECD).

Новорожденных мышей в течение первых суток после рождения выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Для светооптического исследования получали образцы печени, которые подвергали стандартной проводке [12]. Микропрепараты толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином с эозином, для выявления аргирофильных волокон проводили импрегнацию серебром по Гордону – Свиту [11]. Полученные срезы исследовали в световой микроскоп Axioscop star plus («Zeiss», Германия), изображения были получены при помощи цифровой видеокамеры AxioscamICc 3 («Zeiss», Германия).

Для морфометрического исследования срезов печени мышей использовали окулярные сетки на 25 и 289 точек [13]. Подсчитывали объемную плотность (Vv) очагов экстрамедуллярного кроветворения, аргирофильных волокон, зон микронекрозов и дистрофически измененных гепатоцитов, двуядерных гепатоцитов; численную плотность (Nai) двуядерных гепатоцитов, гепатоцитов в состоянии митоза.

Для электронномикроскопического исследования образцы печени объемом 1 мм³ фиксировали в 1% растворе тетраоксида осмия (OsO₄), подготавливали по стандартной методике [14]. Электронномикроскопическое исследование КК проводили с помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEM-100/ASID/SEGZ (Япония) при конечном увеличении 56000 раз.

Морфометрическое исследование ультраструктур КК проводили по негативным изображениям их срезов, спроецированных на многоцелевую квадратную открытую тестовую систему. Параметры тестовой системы для морфометрии ультраструктур КК: шаг 3 см, 88 точек, с учетом конечного увеличения длина тестовой линии (Lt) 47,135 мкм, тестовая площадь (At) 25,22 мкм². Прикрепленные рибосомы подсчитывали в малых квадратах (1 см²), At=0,03 мкм². На электроннограммах КК подсчитывали объемную плотность (Vv) цитоплазмы, свободной от органелл, первичных и вторичных лизосом, митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети (ГЭПС); поверхностную плотность (Sv) мембран митохондрий, ГЭПС, для оценки плотности внутренних мембран рассчитывали соотношение показателей Sv/Vv митохондрий и ГЭПС; численную плотность (Nai) первичных и вторичных лизосом, митохондрий.

Статистическую обработку данных морфометрического исследования проводили с использованием лицензированного пакета программ прикладной статистики «Microsoft Excel 2010» с определением средней величины (M), стандартной ошибки среднего (m). Характеристики выборки приведены как M±m. Достоверность статистически значимых различий средних величин в сравниваемых группах рассчитывали по t-критерию Стьюдента при p<0.05. При расчетах учитывали нормальность рас-

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования структурной организации печени новорожденных мышей опозитных линий C57Bl/6 и CBA, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию ($M \pm m$)

Показатели	Линии мышей			
	Контрольные животные		Животные, перенесшие внутриутробную гипоксию	
	1-я (CBA) группа	2-я (C57Bl/6) группа	3-я (CBA) группа	4-я (C57Bl/6) группа
Дистрофически измененные гепатоциты (Vv)	15,54 ± 1,07	17,74 ± 1,88	32,00 ± 2,56*	82,2 ± 2,09***
Микронекрозы (Vv)	0,32 ± 0,19	1,26 ± 0,37**	0,86 ± 0,29	2,08 ± 0,39**
Двуядерные гепатоциты (Vv)	7,86 ± 0,79	8,76 ± 0,84	11,11 ± 0,74*	8,86 ± 0,76**
Двуядерные гепатоциты (Nai)	5,59 ± 0,25	5,70 ± 0,31	8,05 ± 0,30*	5,5 ± 0,26**
Гепатоциты в состоянии митоза (Nai)	0,41 ± 0,09	1,17 ± 0,14**	0,34 ± 0,06	0,41 ± 0,07**
Очаги экстрамедуллярного кроветворения (Vv)	15,52 ± 0,94	18,09 ± 1,21	34,02 ± 1,35*	31,29 ± 1,21*
Аргирофильные волокна (Vv)	2,87 ± 0,46	2,96 ± 0,41	5,46 ± 0,49	14,2 ± 0,81***

Примечание: (здесь и в следующих таблицах):

«*» – достоверные отличия величин параметров от соответствующих в группе контроля, $p < 0,05$;

«**» – достоверные различия величин соответствующих параметров между линиями, $p < 0,05$.

пределения исследуемого количественного признака (медиана близка к среднему значению (расхождение не более 20%)).

Результаты и обсуждение

ХВУГ привела к выраженным деструктивным (дистрофическим и некротическим) изменениям в паренхиме печени однодневных мышат исследуемых линий: при гистологическом исследовании выявляли дистрофические изменения в гепатоцитах, очаги микронекрозов гепатоцитов, митозы в гепатоцитах, многочисленные очаги экстрамедуллярного кроветворения (рис. 1- рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.).

Состояние кислородного голодания и сопутствующие ей метаболические изменения привели к компенсаторной активации экстрамедуллярного гемопоэза в печени у мышей обеих линий. В печени мышей обеих линий, перенесших ХВУГ (1-я и 2-я группы), выявили увеличение объемной плотности (Vv) очагов экстрамедуллярного кроветворения в сравнении с животными контрольных (3-я и 4-я) групп: у мышей линии CBA – в 2,2 раза, у мышей линии C57Bl/6 – в 1,73 раза (табл. 1). Межлинейных различий по экстрамедуллярному гемопоэзу в печени выявлено не было.

Величины объемной плотности (Vv) зон дистрофически измененных гепатоцитов (рис. 2) были большими у животных, перенесших ХВУГ (1-я и 2-я группы), в сравнении с животными контрольных групп (3-я и 4-я группы): у новорожденных мышей линии CBA – в 2,07 раза, C57Bl/6 – в 4,63 раза. При этом, объемная плотность (Vv) зон дистрофически измененных гепатоцитов у новорожденных мышей линии C57Bl/6 (2-я группа), перенесших ХВУГ, превышала таковую у новорожденных мышей линии CBA (1-я группа), также перенесших ХВУГ, в 2,57 раза (табл. 1).

Объемная плотность (Vv) очагов микронекрозов в паренхиме печени у новорожденных мышей, перенесших

ХВУГ, обеих линий не отличалась от таковой у мышей контрольных групп. Однако были выявлены межлинейные различия: объемная плотность (Vv) очагов микронекрозов была большей у мышей линии C57Bl/6, перенесших ХВУГ (2-я группа), в 2,42 раза по сравнению с таковым показателем у новорожденных мышей линии CBA (1-я группа) (табл. 1).

Величины объемной (Vv) и численной (Nai) плотностей двуядерных гепатоцитов, характеризующих репаративную регенерацию печени, были большими в печени новорожденных мышей линии CBA (1-я группа), перенесших ХВУГ, по сравнению с таковыми у новорожденных мышей контрольной группы этих линии (3-я группа) в 1,41 и 1,44 раза соответственно. Однако у новорожденных мышей линии C57Bl/6 (2-я группа), перенесших ХВУГ, эти показатели не отличались от величин аналогичных показателей у новорожденных мышат контрольной группы (4-я группа) (табл. 1).

У новорожденных мышей линии CBA, перенесших ХВУГ (1-я группа), численная плотность (Nai) гепатоцитов в состоянии митоза не отличалась от величин аналогичных показателей у новорожденных мышей контрольной группы (3-я группа). Тогда как у новорожденных мышей линии C57Bl/6, перенесших ХВУГ (2-я группа), количество (Nai) гепатоцитов в состоянии митоза было меньшим как в сравнении с животными контрольной группы (4-я группа) в 2,44 раза, так и в сравнении данного показателя с мышами линии CBA, перенесших ХВУГ (1-я группа) – в 1,79 раза.

В печени у новорожденных мышей обеих линий, перенесших ХВУГ, наблюдали увеличенное содержание аргирофильных волокон, расположенных перисинусоидально и периваскулярно в портальных трактах (рис. 3). Величины показателей объемной плотности (Vv) аргирофильных волокон были большими у мышей линии CBA, перенесших ХВУГ (1-я группа), по сравнению с таковыми у контрольных мышей линии CBA (3-я группы) – в 1,9 раза; у мышей линии C57Bl/6 (2-я и 4-я группы) – в 4,9

Таблица 2. Результаты морфометрического исследования ультраструктурной организации клеток Купфера новорожденных мышей оппозитных линий C57Bl/6 и CBA, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию (M±m)

Показатели	Линии мышей			
	Контрольные животные		Животные, перенесшие внутриутробную гипоксию	
	1-я (CBA) группа	2-я (C57Bl/6) группа	3-я (CBA) группа	4-я (C57Bl/6) группа
Цитоплазма (Vv)	18,80±0,51	12,76±0,26**	19,02±0,65	20,71±0,56*
Митохондрии (Nai)	2,99±0,29	1,59±0,30**	1,09±0,25*	1,50±0,22
Митохондрии (Vv)	14,57±1,56	11,45±0,97	10,80±1,29	10,34±1,13
Митохондрии (Sv)	2,12±0,21	2,25±0,29	1,78±0,24	1,95±0,22
Митохондрии (Sv/Vv)	0,13±0,01	0,22±0,009**	0,16±0,005	0,18±0,01***
Градулярная ЭПС (Vv)	54,16±1,56	65,85±1,34	51,29±2,23	52,47±1,73
Градулярная ЭПС (Sv)	5,97±0,26	11,38±0,45**	5,90±0,42	6,02±0,32*
Градулярная ЭПС (S/Vv)	0,11±0,003	0,17±0,003**	0,11±0,002	0,11±0,002*
Прикрепленные рибосомы (Nai)	1,54±0,36	4,18±0,41**	1,25±0,27	1,81±0,20*

Таблица 3. Результаты морфометрического исследования вакуолярного аппарата клеток Купфера новорожденных мышей оппозитных линий C57Bl/6 и CBA, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию (M±m)

Показатели	Линии мышей			
	Контрольные животные		Животные, перенесшие внутриутробную гипоксию	
	1-я (CBA) группа	2-я (C57Bl/6) группа	3-я (CBA) группа	4-я (C57Bl/6) группа
Первичные лизосомы (Nai)	0,26±0,1	0,40±0,17**	0,21±0,12	0,052±0,025
Первичные лизосомы (Vv)	2,45±1,2	3,45±0,75	4,48±0,63	3,0±0,32
Вторичные лизосомы (Nai)	4,28±0,76	5,50±0,96	1,75±0,46	1,88±0,21
Вторичные лизосомы (Vv)	13,84±1,92	17,28±2,31	11,36±2,87	7,38±1,57

раза. Также были обнаружены межлинейные различия у мышей, перенесших ХВУГ: у мышей линии C57Bl/6 величина этого показателя была большей, чем у животных линии CBA в 2,6 раза (табл. 1).

При электронномикроскопическом исследовании ультраструктур КК в печени новорожденных мышей, перенесших ХВУГ, сравниваемых линий также выявили различия по ряду показателей.

У мышей линии C57Bl/6, перенесших ХВУГ (2-я группа), выявили снижение показателей, характеризующих белково-синтетическую и энергетическую функции в КК (рис. 4): наблюдали увеличение объемной плотности (Vv) свободной от органелл цитоплазмы в 1,62 раза в сравнении с аналогичным показателем у мышей этой линии контрольной группы (4-я группа), при этом уменьшились такие показатели как поверхностная плотность (Sv) ГЭПС и соотношение величин Sv/Vv ГЭПС в сравнении с аналогичными показателями у мышей контрольной 4-й группы в 1,82 и 1,55 раза, соответственно (табл. 2). Величина численной плотности (Nai) прикрепленных рибосом в тестовой площади у мышей линии C57Bl/6, перенесших ХВУГ (2-я группа), уменьшилась в 2,31 раза, в сравнении с аналогичным показателем у мышей контрольной 4-й группы. У мышей линии CBA, перенесших

ХВУГ (1-я группа), данные показатели не отличались от таковых в контрольной 3-й группы (табл. 2).

У мышей линии CBA, перенесших ХВУГ (1-я группа), численная плотность (Nai) митохондрий уменьшилась в 2,74 раза, в сравнении с аналогичным показателем контрольной 3-й группы, а у мышей линии C57Bl/6, так же перенесших ХВУГ (2-я группа), данный показатель не отличался от таковых в контрольной 4-й группе. Показатели объемной плотности (Vv) митохондрий у мышей оппозитных линий не различались. Величины соотношений Sv/Vv митохондрий у мышей линии CBA, перенесших ХВУГ, увеличились в 1,23 раза, в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы; у мышей линии C57Bl/6 данный показатель уменьшился в 1,22 раза, но при этом в сравнении с мышами линии CBA, перенесших ХВУГ, оставался большим в 1,13 раза (табл. 2).

Межлинейных различий в численной плотности (Nai) первичных лизосом в сравниваемых 1-й и 2-й группах выявлено не было, как не отличались данные величины и от показателей у мышей контрольных 3-й и 4-й групп (табл. 3). Количество (Nai) вторичных лизосом было меньшим у мышей линии CBA и C57Bl/6, перенесших ХВУГ (1-я и 2-я группы), в 2,45 и 2,93 раза в сравнении с таковым у мышей контрольных групп (3-я и 4-я

группы), что, вероятно, обусловлено усилением в условиях гипоксии аутофагоцитоза. Межлинейных различий по вторичным лизосомам выявлено не было.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что воздействие ХВУГ приводит к значительным деструктивным изменениям в паренхиме печени однодневных мышат линий, юболе более выраженными у мышат линии С57В1/6. Усиление деструктивных процессов в паренхиме печени у мышат, перенесших ХВУГ, может быть обусловлено развитием оксидативного стресса вследствие активации процессов липопероксидации, которые не в полной мере компенсированы антиоксидантной системой крови [3].

Межлинейные различия в развитии деструктивных процессов в печени и ультраструктурной организации КК новорожденных мышат линий СВА и С57В1/6, перенесших ХВУГ, могут быть обусловлены исходно разными иммунным, цитокиновыми, гормональным статусами мышат [10, 15, 16], морфометрическими характеристиками органелл КК [17].

Можно предположить, что исходное ультраструктурное различие органелл КК у мышат линий С57В1/6 и СВА обусловило специфический ответ митохондрий и ГЭПС в КК на гипоксию. Так, показано, что наиболее чувствительны к ХВУГ высокоэнергетические митохондрии, наименее чувствительны — низкоэнергетические [18]. У мышат линии С57В1/6, КК которых обладали исходно более развитой сетью мембран, формирующих ГЭПС и обилием прикрепленных к ним рибосом, митохондрий [17], наблюдали, по-видимому, истощение резерва высокоэнергетических митохондрий, ГЭПС, что отражает дезадаптивное состояние КК, тогда как у мышат линии СВА его можно рассматривать как адаптивное.

Мыши линии С57В1/6, имеющие в физиологических условиях более высокие уровни показателей регенерации паренхимы печени, обменных и энергетических процессов в КК [17], играющих одну из ключевых ролей в процессах регенерации печени, не обеспечивали адекватную компенсаторную реакцию на ХВУГ, что проявилось более значимыми масштабами деструктивных изменений и низкой репаративной регенерацией. Мыши линии СВА с более низкими в сравнении с мышами С57В1/6 исходными показателями регенерации паренхимы печени,

обменных и энергетических процессов в КК, ответили на ХВУГ адекватным компенсаторным процессом. Вероятно, что полноценность функциональной адаптации организма к воздействию ХВУГ в значительной степени определяется индивидуальной толерантностью.

При внутриутробном развитии в условиях ХВУГ формируются индивидуальные особенности адаптивного реагирования, изучение которых может быть положено в основу методических подходов для прогнозирования индивидуальных рисков патологий у детей.

Выводы

1. Воздействие ХВУГ привело к значительным деструктивным изменениям в паренхиме печени однодневных мышат обеих линий (СВА и С57В1/6), более выраженным у мышат линии С57В1/6.

2. Процессы репаративной регенерации (гепатоциты в состоянии митоза, двуядерные гепатоциты) паренхимы печени у мышат линии С57В1/6, перенесших ХВУГ, были сниженными, чем у мышат линии СВА и мышат контрольной группы линии С57В1/6, и не соответствовали масштабам деструктивных изменений в паренхиме печени.

3. В КК у мышат линии С57В1/6, перенесших ХВУГ, выявили снижение белково-синтетической и энергетической функций КК, что проявилось уменьшением показателей, характеризующих ГЭПС, митохондрии, и демонстрирует состояние дезадаптации КК. У мышат линии СВА, перенесших ХВУГ, энергетическая функция КК была увеличенной по отношению к аналогичному показателю у контрольных животных и характеризует в условиях ХВУГ состояние компенсации КК.

Мозолева С.П., д.б.н., проф. Позднякова С.В., д.м.н., проф. Залавина С.В., доц. Костина Л.Ю., д.м.н., проф. Голубева И.А., ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., проф. Надеев А.П., ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск. Автор, ответственный за переписку - Надеев А.П., nadeevngma@mail.ru, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Литература:

1. Андреев А.В., Губина-Вакулик Г.И. Перинатальная гипоксия как причина патологических изменений надпочечников плодов и новорожденных. *Международ. мед. журн.*. 2013; 3: 65-9.
2. Надеев А.П., Шкурутий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пре- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. *Новосибирск: Наука*; 2014.
3. Карпова И.Ю., Паршиков В.В., Миронов А.А., и соавт. Изучение влияния хронической гипоксии на течение беременности и развитие потомства в эксперименте. *Мед. альманах*. 2011; 19 (6): 55-7.
4. Заднипрятный И. В., Сатаева Т. П. Морфофункциональные изменения при перинатальной гипоксии и возможные пути их коррекции. *Тавр. мед.-биол. вестн.* 2013; 16 (1): 252-6.
5. Баринаева И.В. Морфология плодовых потерь при антенатальной гипоксии. *Рос. вестн. акушера-гинекол.* 2015; 2: 14-8.
6. Губина-Вакулик Г.И., Омельченко О.А., Кихтенко Е.В., Сидоренко Р.В., Андреев А.В. Патоморфология особенностей развития макроглии головного мозга

- плода и новорожденного при повреждающем воздействии хронической внутриутробной гипоксии в перинатальном периоде (экспериментальное исследование) // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2017. 4(38). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4590>
7. Giussani D.A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol.* 2016; 594(5): 1215–30.
 8. Ju C., Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cellular Molecular Immunology.* 2016; 13: 316–27.
 9. Петровский Д.В., Ромащенко А.В., Троицкий С.Ю., Мошкин М.П. Межлинейные различия мышей по температурной реакции на интраназальное введение наночастиц оксида платины. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2015; 19(4): 439–44.
 10. Шкурупий В.А., Ткачев В.О., Потапова О.В. и др. Морфофункциональные особенности иммунной системы у мышей линий СВА и С57В1/6g. *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2010; 150 (12): 2–5.
 11. Уткина Л.И., Тимошин С.С. Изменение печени потомства белых крыс под влиянием внутриутробной хронической гипоксии. *Бюл. эксперим. биол. мед.* 1990; 11: 541–3.
 12. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. *Основы гистологической техники.* СПб.: СпецЛит; 2010.
 13. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия. Руководство.* М.: Медицина; 1990.
 14. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. *Методы электронной микроскопии в биологии и медицине. Методическое руководство.* СПб.: Наука; 1994.
 15. Медведева Ю.С., Архипова Е.Н., Алчинова И.Б., Озерова М.А., Бобе А.С., Сдобов Ц.Ц., Антипов А.А., Карганов М.Ю. Особенности организменного ответа мышей разных линий на острое гамма-облучение. *Биомедицина.* 2013; 2: 61–73.
 16. Концевая Г.В., Литвинова Е.А., Мошкин М.П. Влияние половых хемосигналов самок на мукозальный иммунитет легких у самцов мышей линий BALB/c и C57BL/6. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2016; 20(5): 704–7.
 17. Мозолева С.П., Надеев А.П., Позднякова С.В., Залавина С.В. Структурная организация печени и звездчатых макрофагов у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6. *Морфология.* 2017; 152(4): 44–8.
 18. Иванченко М.В., Твердохлеб И.В. Влияние внутриутробной гипоксии на гетерогенитет митохондрий и пути его реализации при альтерации желудочкового миокарда крыс. *Вестн. Волгоградского гос. мед. университета.* 2014; 52(4): 101–6.

Мозолева С.П., Надеев А.П. Позднякова С.В., Залавина С.В., Костина Л.Ю., Голубева И.А.
Структурная организация печени и клеток купфера у новорожденных мышей оппозитных линий СВА и С57BL/6, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию

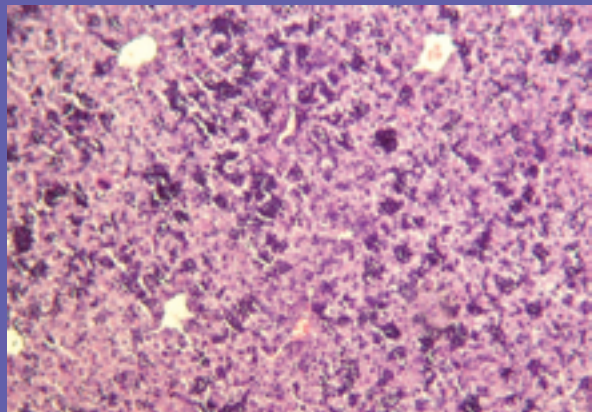


Рисунок 1. Печень новорожденной мыши линии С57В1/6, перенесшей хроническую внутриутробную гипоксию: многочисленные очаги экстрамедуллярного кроветворения дистрофические изменения в гепатоцитах, очаги микронекрозов. Увел. 100. Окраска гематоксилином и эозином.

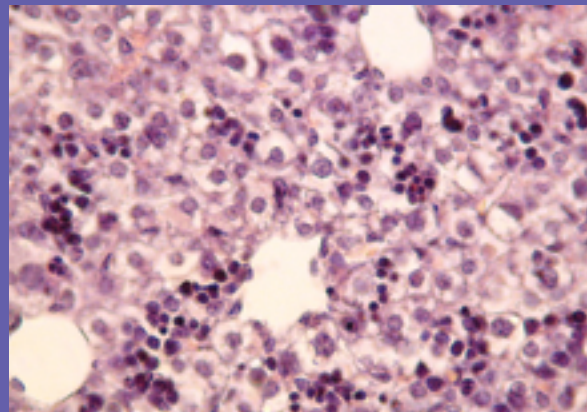


Рисунок 2. Печень новорожденной мыши линии СВА, перенесшей хроническую внутриутробную гипоксию: дистрофически измененные гепатоциты, очаги микронекрозов, очаги экстрамедуллярного кроветворения. Увел 400. Окраска гематоксилином и эозином.

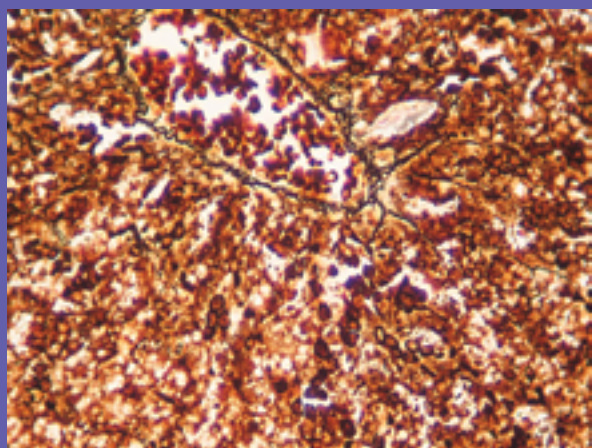


Рисунок 3. Периваскулярные и перисинусоидальные аргирофильные волокна в паренхиме печени новорожденной мыши линии С57В1/6, перенесшей хроническую внутриутробную гипоксию. Увел 400. Окраска импрегнация серебром по Гордону – Свиту

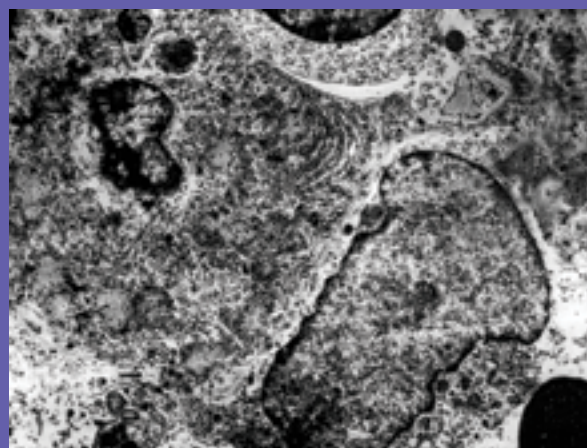


Рисунок 4. Электроннограмма. Митохондрии и ГЭПС клеток Купфера в печени новорожденной мыши линии С57В1/6, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Увел 56000.