

На правах рукописи

Мозолева Софья Павловна

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ НОВОРОЖДЕННЫХ
МЫШЕЙ РАЗНЫХ ЛИНИЙ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ГИПОКСИИ И
КАНДИДОЗНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Надеев Александр Петрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Волков Александр Михайлович

(Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина, Новосибирск, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии)

доктор медицинских наук

Жукова Наталья Анатольевна

(Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологических исследований)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.07 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52 тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://ngmu.ru/dissertation/474>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

С. В. Залавина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Более 60 % перинатальной патологии возникает в антенатальном периоде. Существенную роль в антенатальной патологии играет гипоксия (Малинина Е. И. и др., 2014; Баринова И. В., 2015; Губина-Вакулик Г. И. и др., 2017; Giussani D. A., 2016) и внутриутробная инфекция, возбудители которой способны преодолевать плацентарный барьер (вирусы, бактерии, грибы, в том числе рода *Candida*) (Самсыгина Г. А., 2010; Надеев А. П. и др., 2014).

Мыши линий CBA и C57Bl/6 значительно отличаются по ряду физиологических и морфологических параметров, цитокиновому фону, иммунному и эндокринному статусам в физиологических условиях и обладают различной чувствительностью к инфекционным агентам, таким как *S. albicans*, *M. tuberculosis* (Шкурूपий В. А. и др. 2010; Надеев А. П. и др., 2014; Концевая Г. В. и др., 2016; Depke M. et al., 2014; Shrivastava P. et al., 2016).

Печень плода является первым органом, куда попадают все трофические субстраты, микроорганизмы и/или их токсины, поступающие к плоду от матери (Надеев А. П. и др., 2014; Пинаева О. Г., 2017).

Клетки Купфера (КК) выполняют функцию фагоцитоза и инактивации эндотоксинов, микроорганизмов, поступающих в печень посредством венозного кровотока, играют регулирующую роль в развитии типовых процессов, таких как воспаление, репаративная регенерация или фиброзирование печени, направление которой в значительной мере зависит от резервов адаптации этих клеток (КК) к воздействию повреждающих факторов (Элбакидзе Г. М., Меденцев А. Г., 2013; Купша Е. И., Бондаренко В. В., 2016; Нецадим Д.В. и др., 2016; Eckert C. et al., 2015).

Немалую роль в исходе как в воспалительных, так и в заключительных репаративно-восстановительных процессах, сопровождающихся синтезом коллагена в различных тканях, играет дисбаланс в системе протеолиз/антипротеолиз, а именно, матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их ингибиторов (TIMPs) (Nagase H. et al., 2006; Mormone E. et al., 2011; Ashlin T. G et al., 2014), нарушение равновесия которых отражается в структурных изменениях ткани и клеток печени (Горелова И. С. и др., 2017; Ghaleb H. A., Salah S., 2011; Han Y. P. et al., 2004).

Поэтому необходим комплексный подход к исследованию реагирования КК и MMPs/TIMPs на внутриутробные патогенные факторы в печени мышей с различных инбредных линий.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему времени большая часть данных, касающихся ультраструктуры КК и роли MMPs в патогенезе

повреждения печени, получена на взрослых пациентах или в эксперименте на половозрелых животных (Шкурूपий В. А., 1989; Матиевская Н. В. и др., 2013; Sobaniec-Lotowska M. E., Lebensztejn D. M., 2013; Lotowska J. M. et al., 2013; Helk E. et al, 2013; Chen Y. X. et al, 2015), и недостаточно соответствующих исследований, касающихся КК в печени детей или новорожденных с учетом вклада индивидуальных особенностей организма.

Цель исследования. Изучить ультраструктурную организацию клеток Купфера, особенности экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) и тканевого ингибитора 1 типа (TIMP-1) гепатоцитами и непаренхиматозными клетками печени в условиях нормы, при хронической внутриутробной гипоксии и внутриутробном кандидозном инфицировании у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности ультраструктуры клеток Купфера печени у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6 в условиях нормы.
2. Изучить характер изменений ультраструктуры клеток Купфера печени у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6, подвергнутых хронической внутриутробной гипоксии.
3. Изучить изменения ультраструктуры клеток Купфера у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6, внутриутробно инфицированных *C. albicans*.
4. Оценить особенности экспрессии ММР-9 и TIMP-1 гепатоцитами и непаренхиматозными клетками печени у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6 в условиях нормы и после хронической внутриутробной гипоксии, внутриутробного кандидозного инфицирования.

Научная новизна. Впервые установлено, что у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6 ультраструктурная организации КК, экспрессия ММР-9, TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени как в условиях нормы, так и после воздействия внутриутробных патогенных факторов имеют межлинейные различия.

Впервые показано, что у новорожденных мышей линии СВА при хронической внутриутробной гипоксии и внутриутробном кандидозном инфицировании компенсаторные процессы проявляются сохранением объема мембран гранулярной эндоплазматической сети и митохондрий в КК, у новорожденных мышей линии С57В1/6 при внутриутробной патологии в КК имело место снижение показателей мембран органелл, характеризующих белково-синтетический и энергообразующий аппараты клетки.

Впервые доказано, что при внутриутробном кандидозном инфицировании в КК у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6 имеется значительное увеличение объемной плотности вакуолярного аппарата за счет фагосом, в том числе с персистенцией грибов *C. albicans*, более выраженном у новорожденных мышей линии С57В1/6, что может создавать предпосылки для генерализации кандидозного инфекционного процесса.

Впервые в сравнительном аспекте продемонстрировано, что в печени у новорожденных мышей линии СВА и С57В1/6, подвергнутых внутриутробной хронической гипоксии и внутриутробному инфицированию *C. albicans*, наблюдается дисбаланс в системе протеолиз/антипротеолиз, проявляющийся в изменении соотношения экспрессии MMP-9/TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени, которое зависит как от причин внутриутробной патологии, так и от линии животных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширены представления о морфофункциональных особенностях КК и их возможного влияния на паренхиму печени новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6, подвергшихся внутриутробной патологии.

Полученные данные об ультраструктурных изменениях в КК, характере экспрессии MMP-9, TIMP-1 и соотношении их экспрессий MMP-9/TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени могут быть полезны для понимания патогенеза внутриутробных гипоксии и кандидозного инфицирования у новорожденных, их (КК) влиянии на формирование структуры печени в постнатальном периоде, а также для разработки принципов профилактики и лечения некоторых перинатальных патологий, связанных с внутриутробной гипоксией и кандидозным инфицированием, с учетом индивидуальных особенностей организма.

Результаты исследования могут служить еще одним обоснованием необходимости учета индивидуальных особенностей реагирования плода и новорожденных на внутриутробную патологию (внутриутробное кандидозное инфицирование и внутриутробная хроническая гипоксия).

Методология и методы диссертационного исследования. Методологически работа построена на принципах системного анализа комплекса данных, включавших результаты морфометрического исследования ультраструктур КК (электронная микроскопия), иммуногистохимического исследования образцов печени, полученных от 60 однодневных мышат линий СВА и С57В1/6 после моделирования внутриутробного кандидозного инфицирования и внутриутробной хронической гипоксии. В работе применены адекватные методы статистического анализа. Дизайн

исследования согласуется с принципами проведения научных исследований на лабораторных животных и с соблюдением правил биоэтики.

Положения, выносимые на защиту

1. Ультраструктурная организация клеток Купфера, экспрессия MMP-9, TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени у новорожденных мышей линий СВА и С57Bl/6 в условиях нормы, при хронической внутриутробной гипоксии, внутриутробном кандидозном инфицировании имеют межлинейные различия.

2. Хроническая внутриутробная гипоксия, внутриутробное кандидозное инфицирование приводят к комплексу как специфических, так и неспецифических изменений ультраструктурной организации клеток Купфера, касающейся ее белково-синтетического, энергообразующего, вакуолярного аппаратов, и дисбаланса в системе MMP-9/TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени у новорожденных мышей линий СВА и С57Bl/6.

Степень достоверности. Все использованные методические приемы и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам, позволяют получить достоверные и доступные анализу результаты. Диссертация выполнена на достаточном экспериментальном материале с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов морфологического исследования (электронная микроскопия, световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимическое исследование) и анализа результатов.

Апробация результатов работы. Основные результаты работы были представлены на 7-й Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2015), на Всероссийской конференции с Международным участием «Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2015), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы патологической анатомии» (Новосибирск, 2015), на 12-й Международной конференции, посвященной 25-летию НИИКЭЛ «Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям» (Новосибирск, 2016), на Всероссийской конференции с Международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 2016), на 2-й Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа медицины» (Новосибирск, 2017), на 9-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с Международным участием

студентов и молодых ученых «Авиценна-2018» (Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при воздействии факторов экзо- и эндогенной природы: межклеточные и межсистемные взаимодействия при остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910172-8.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре патологической анатомии по темам «Перинатальная патология», «Воспаление», «Смерть клетки» и кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии в теме «Печень», «Эмбриогенез печени» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, которые включены в Перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационных исследований, из них 1 в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 285 источниками, из которых 130 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 14 таблиц и 51 рисунка.

Личный вклад автора. Все исследования, статистическая обработка полученных данных выполнены лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика экспериментального материала. Эксперименты выполнены на беременных мышах линий СВА и С57Bl/6 и их потомстве (однодневные мышата).

Животные-производители (по 36 самок, 9 самцов каждой линии) были получены из лаборатории разведения экспериментальных животных НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Все манипуляции с лабораторными животными проводили, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Страсбург, 1986), принципы гуманности, изложенные в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕЕС), «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р53434-2009 от 01.03. 2010 г идентичен GLPOECD).

Беременные самки обеих линий были разделены на 6 групп (по 12 особей). Самок 3-й и 4-й групп подвергали воздействию хронической гипоксии, 5-й и 6-й групп – инфицировали *Candida albicans*. Контрольные животные (группы 1-я и 2-я) не подвергались каким-либо воздействиям в течение всего срока беременности. За два дня до предполагаемых родов беременных самок помещали в индивидуальные клетки.

Для моделирования хронической внутриутробной гипоксии (ХВУГ) беременных мышей каждой линии на 13-й день беременности помещали в герметичную барокамеру натошак с «подъемом» на высоту 9 000 м, в течение 4 часов, ежедневно в течение 7 дней (Уткина Л. И., Тимошин С. С., 1990).

Для моделирования внутриутробного кандидозного инфицирования (ВКИ) под наркозом мышам-самкам на 13-й день беременности в область плаценты каждого плода вводили 0,04 мл раствора с суточной культурой *S. albicans* из расчета $2,5 \times 10^6$ клеток возбудителя в 0,2 мл изотонического раствора натрия хлорида (Надеев А. П., Шкурупий В. А., 2006).

Мышата линий СВА и С57Bl/6 также были поделены на 6 групп по 10 животных в каждой: 1-я и 2-я группы – мышата контрольных групп, выношенные в физиологических условиях, 3-я и 4-я – мышата, выношенные в условиях ХВУГ, 5-я и 6-я – мышата с ВКИ. Новорожденных мышей в течение первых суток после рождения выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Для светооптического исследования печень подвергалась стандартной проводке на гистологическом комплексе MICROM («Карл Цейс», Германия). Гистологические срезы (по 3-4 среза) толщиной около 5 мкм изготавливали на ротационном микротоме НМ 335Е, окрашивали гематоксилином Лилли – Майера и 10 % эозином (для обзорной микроскопии). Дополнительно для выявления аргирофильных волокон проводили импрегнацию серебром по Гордону – Свиту, дрожжевые клетки и мицелий *C. albicans* выявляли по Шабадашу (Коржевский Д. Э.,

Гиляров А. В., 2010).

Иммуногистохимическое исследование выполняли в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по иммуногистохимическим исследованиям (Dabbs D.J., 2013) и фирм-производителей антител. Срезы ткани печени депарафинировали и проводили демаскировку антигенов в PT Link модуле («Dako», Дания) при температуре 97 °С в течение 20 мин в цитратном буфере (pH 9,0), инкубировали с соответствующими антителами (поликлональные антитела Rba-Hu MMP-9 и моноклональные антитела Mousea-Human TIMP-1, clone 102D1, «Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Иммуногистохимические реакции проводили в автоматизированном режиме в иммуногистостейнере AutostainerLink 48 («Dako», Дания).

Визуализацию иммуногистохимических реакций проводили с помощью пероксидазо-полимерной системы детекции EnVision™ FLEXsystems («Dako», Дания) по стандартному протоколу. На заключительном этапе реакции срезы докрашивали гематоксилином Майера. Негативным контролем служили препараты без инкубации с первичными антителами при полном соблюдении остальных этапов протокола.

Для оценки экспрессии MMP-9 и TIMP-1 клетками печени в каждом наблюдении определяли процент положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения с подсчетом среднего значения. Необходимые параметры считали при увеличении микроскопа (Axioscop starplus «Zeiss», Германия) в 1 000 раз. Изображения были получены при помощи цифровой видеокамеры AxioCam ICc 3 («Zeiss», Германия).

Для электронномикроскопического исследования образцы печени объемом 1 мм³ в количестве 7-8 от одного животного подготавливали для электронномикроскопического исследования по стандартной методике (Миронов А. А., Комиссарчик Я. Ю., 1994). Электронномикроскопическое исследование КК проводили с помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEM-100/ASID/SEGZ (Япония) при увеличении 5 600 раз.

Морфометрическое исследование ультраструктур КК проводили по негативным изображениям их срезов, спроецированных на многоцелевую квадратную открытую тестовую систему при конечном увеличении 56 000 раз. 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 (Weibel E. R., 1979).

На электроннограммах КК подсчитывали объемную плотность (V_v)

цитоплазмы, свободной от органелл, первичных и вторичных лизосом, митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети (ГЭПС); поверхностную плотность (S_v) мембран митохондрий, ГЭПС, для оценки плотности внутренних мембран митохондрий и ГЭПС рассчитывали соотношение показателей S_v/V_v митохондрий и ГЭПС; численную плотность (N_{ai}) 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). Достоверность статистически значимых различий средних величин в сравниваемых группах рассчитывали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. При расчетах учитывали нормальность распределения исследуемого количественного признака (медиана близка к среднему значению (расхождение не более 20 %)).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ультраструктура клетки Купфера у новорожденных мышей линий СВА и C57Bl/6 в условиях нормы. При электронномикроскопическом исследовании ультраструктуры КК в печени новорожденных мышей сравниваемых линий выявили различия по ряду показателей.

Величина показателя численной плотности (N_{ai}) митохондрий КК была большей у новорожденных мышей линии СВА в 1,9 раза в сравнении с таковой у мышей линии C57Bl/6 (таблица 1). Величины объемной (V_v) и поверхностной (S_v) плотностей митохондрий КК не имели различий у мышей разных линий в условиях нормы. При этом соотношение показателей S_v/V_v митохондрий было большим у новорожденных мышей линии C57Bl/6 в 1,69 раза (см. табл. 1).

Величины объемной (V_v) и поверхностной (S_v) плотностей ГЭПС в КК были большими у мышей линии C57Bl/6 в сравнении с аналогичными показателями у мышей линии СВА в 1,22 и 1,91 раза соответственно, а соотношение величин S_v/V_v ГЭПС – в 1,55 раза. Величина численной плотности (N_{ai}) прикрепленных рибосом у мышей линии C57Bl/6 превышала в 2,71 раза величину аналогичного показателя у мышей линии СВА (см. табл. 1).

Межлинейных различий по параметрам исследования вакуолярного аппарата в сравниваемых группах мышей, выношенных в физиологических условиях, выявлено не было (таблица 2).

Экспрессия MMP-9 и TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени у новорожденных мышей линий СВА и C57Bl/6 в условиях нормы.

Цитоплазматической экспрессии MMP-9 и TIMP-1 как гепатоцитами, так и непаренхиматозными клетками печени (очагов экстрамедуллярного кроветворения, синусоидальными) у новорожденных мышей обеих линий, СВА и C57Bl/6, выношенных в физиологических условиях, выявлено не было.

Ультраструктура клетки Купфера у новорожденных мышей линий СВА и C57Bl/6, подвергнутых хронической внутриутробной гипоксии. У мышей линии СВА, подвергнутых ХВУГ, численная плотность (N_{ai}) митохондрий в КК уменьшилась в 2,74 раза в сравнении с аналогичным показателем у мышей контрольной группы, а у мышей линии C57Bl/6, также подвергнутых ХВУГ, данный показатель не отличался от такового у мышей контрольной группы. Величины объемной (V_v) и поверхностной (S_v) плотностей митохондрий в КК не имели различий у мышей разных линии, перенесших ХВУГ, не отличались они и от контрольных значений (см. табл. 1). Величины соотношений S_v/V_v митохондрий в КК имели разнонаправленный характер у новорожденных мышей разных линий: у мышей линии СВА, подвергнутых ХВУГ, соотношение S_v/V_v увеличилось в 1,23 раза в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы; у мышей линии C57Bl/6, подвергнутых ХВУГ, данный показатель уменьшился в 1,22 раза по сравнению с контрольным значением, но при этом в сравнении с мышами линии СВА, подвергнутых ХВУГ, оставался большим в 1,13 раза (см. табл. 1).

У новорожденных мышей линии C57Bl/6, подвергнутых ХВУГ, выявили снижение значений морфологических показателей, характеризующих белково-синтетический аппарат КК в сравнении с мышами контрольной группы этой линии: уменьшение величин объемной (V_v), поверхностной (S_v) плотностей ГЭПС и соотношения величин S_v/V_v ГЭПС в сравнении с аналогичными показателями у мышей контрольной группы составило – в 1,26, 1,82 и 1,55 раза соответственно. У мышей линии СВА данные показатели значимо не изменялись (см. табл. 1). Величина численной плотности (N_{ai}) прикрепленных рибосом в тестовой площади у мышей линии C57Bl/6, подвергнутых ХВУГ, уменьшилась в 2,3 раза в сравнении с аналогичным показателем у контрольных мышей. У мышей линии СВА, подвергнутых ХВУГ, данные показатели не отличались от таковых в контрольной группе (см. табл. 1).

Наблюдали отличия по ряду величин, характеризующих вакуолярный аппарат КК у новорожденных мышей разных линии, подвергнутых ХВУГ, от соответствующих показателей у мышей контрольных групп.

Таблица 1 – Результаты морфометрического исследования ультраструктурной организации клетки Купфера новорожденных мышей линий C57Bl/6 и CBA, подвергнутых внутриутробным хронической гипоксии и инфицированию *C. albicans* ($M \pm m$)

Параметры исследования	Группы мышей					
	контрольные		подвергнутые внутриутробной хронической гипоксии		внутриутробно инфицированные <i>C. albicans</i>	
	CBA	C57BL/6	CBA	C57BL/6	CBA	C57BL/6
Цитоплазма (Vv)	$13,27 \pm 0,35^*$	$9,08 \pm 0,18^*$	$13,26 \pm 0,45^b$	$13,27 \pm 0,35^{#b}$	$10,74 \pm 0,24^{#b}$	$8,80 \pm 0,13^{#b}$
Митохондрии (Nai)	$2,99 \pm 0,29^*$	$1,59 \pm 0,30^*$	$1,09 \pm 0,25$	$1,50 \pm 0,22$	$1,21 \pm 0,23^{\#}$	$1,11 \pm 0,18$
Митохондрии (Vv)	$14,57 \pm 1,56$	$11,45 \pm 0,97$	$10,80 \pm 1,29$	$10,34 \pm 1,13$	$11,72 \pm 1,20$	$11,15 \pm 1,35$
Митохондрии (Sv)	$2,12 \pm 0,21$	$2,25 \pm 0,29$	$1,78 \pm 0,24$	$1,95 \pm 0,22$	$1,59 \pm 0,19$	$1,96 \pm 0,21$
Митохондрии (Sv/Vv)	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,005^*$	$0,18 \pm 0,006^{* \#}$	$0,15 \pm 0,006^*$	$0,17 \pm 0,006^{* \#}$
Гранулярная ЭПС (Vv)	$54,16 \pm 1,56^*$	$65,85 \pm 1,34^*$	$51,29 \pm 2,23^b$	$52,47 \pm 1,73$	$41,20 \pm 2,55^{* \#b}$	$51,32 \pm 2,03^{* \#}$
Гранулярная ЭПС (Sv)	$5,97 \pm 0,26^*$	$11,38 \pm 0,45^*$	$5,90 \pm 0,42$	$6,02 \pm 0,32^{\#}$	$4,78 \pm 0,34^{* \#}$	$6,43 \pm 0,35^{* \#}$
Гранулярная ЭПС (S/Vv)	$0,11 \pm 0,003^*$	$0,17 \pm 0,003^*$	$0,11 \pm 0,002$	$0,11 \pm 0,002^{\#}$	$0,11 \pm 0,002^*$	$0,12 \pm 0,003^{* \#}$
Прикрепленные рибосомы (Nai)	$1,54 \pm 0,36^*$	$4,18 \pm 0,41^*$	$1,25 \pm 0,27$	$1,81 \pm 0,20^{\#}$	$1,70 \pm 0,39$	$1,81 \pm 0,21^a$
Примечания: * – достоверные межлинейные различия средних величин соответствующих параметров, $p < 0,05$. # – достоверные различия между средними величинами, соответствующих параметров, у мышей в опытной и контрольной группах, $p < 0,05$. b – достоверные различия величин соответствующих параметров у мышей одной линии, но перенесших разную внутриутробную патологию, ХВУГ и ВКИ, $p < 0,05$						

Таблица 2 – Результаты морфометрического исследования вакуолярного аппарата клеток Купфера у новорожденных мышей линий C57B1/6 и CBA, подвергнутых внутриутробным хронической гипоксии и инфицированию *C. albicans* ($M \pm m$)

Параметры исследования	Группы мышей					
	контрольные		подвергнутые внутриутробной хронической гипоксии		внутриутробно инфицированные <i>C. albicans</i>	
	CBA	C57BL/6	CBA	C57BL/6	CBA	C57BL/6
Первичные лизосомы (Nai)	$0,26 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,17$	$0,21 \pm 0,12$	$0,05 \pm 0,02^{\#}$	$0,05 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,08$
Первичные лизосомы (Vv)	$1,73 \pm 0,36$	$2,45 \pm 0,45$	$3,16 \pm 0,33^{*\#}$	$1,92 \pm 0,12^{*b}$	$0,17 \pm 0,06^{*\#b}$	$0,91 \pm 0,08^{*\#b}$
Вторичные лизосомы / фаголизосомы (Nai)	$4,28 \pm 0,76$	$5,50 \pm 0,96$	$1,75 \pm 0,46^{\#}$	$1,88 \pm 0,21^{\#}$	$1,54 \pm 0,17^{\#}$	$2,09 \pm 0,37^{\#}$
Вторичны лизосомы/ фаголизосомы (Vv)	$15,27 \pm 2,26$	$12,98 \pm 1,64$	$22,15 \pm 4,16$	$22,71 \pm 3,13^{\#}$	$24,308 \pm 2,28^{*}$	$39,52 \pm 3,68^{*\#b}$
Примечания: * – достоверные межлинейные различия средних величин соответствующих параметров, $p < 0,05$. # – достоверные различия между средними величинами, соответствующих параметров, у мышей в опытной и контрольной группах, $p < 0,05$. b – достоверные различия величин соответствующих параметров у мышей одной линии, но перенесших разную внутриутробную патологию, ХВУГ и ВКИ, $p < 0,05$.						

У мышей линии C57B1/6 уменьшилась численная плотность (N_{ai}) первичных лизосом в 8 раз по сравнению с таковой у контрольных мышей этой линии. При этом величина объемной плотности (V_v) первичных лизосом у мышей этой группы осталась неизменной (таблица 2). Величина объемной плотности (V_v) первичных лизосом у мышей линии CBA была больше по сравнению с аналогичными показателями у мышей этой же линии контрольной группы в 1,83 раза; и в 1,65 раза в сравнении с мышами линии C57B1/6, перенесших ХВУГ.

Численная плотность (N_{ai}) вторичных лизосом (фаголизосом) у мышей обеих линий, подвергнутых ХВУГ, уменьшилась по сравнению с таковой у мышей контрольной группы, у мышей линии CBA – в 2,45 раза и у мышей линии C57B1/6 – в 2,93 раза. При этом значение показателя объемной плотности (V_v) вторичных лизосом у мышей линии C57B1/6 возросло в 1,57 раза, тогда как у мышей линии CBA – значимо не изменилось (см. табл. 2). В фаголизосомах КК у мышей обеих линий определяли разрушенные эритроциты, органеллы или участки цитоплазмы гепатоцитов и другой недифференцированный материал.

Экспрессия MMP-9 и TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени у новорожденных мышей линий CBA и C57B1/6, подвергнутых хронической внутриутробной гипоксии. При гистологическом исследовании печени новорожденных мышат линий CBA и C57B1/6, перенесших ХВУГ, наблюдали многочисленные очаги экстрамедуллярного кроветворения, дистрофические изменения в гепатоцитах, очаги микронекрозов, множественные митозы, в том числе – патологические, увеличенное содержание аргирофильных волокон, расположенных перисинусоидально и периваскулярно в портальных трактах.

Большее число клеток, экспрессирующих MMP-9 и TIMP-1, было обнаружено в печени мышей линии CBA, подвергнутых ХВУГ, в сравнении с аналогичными показателями у мышей линии C57B1/6, также подвергнутых ХВУГ. Суммарное (общее) количество клеток печени, экспрессирующие MMP-9 у мышей линии CBA, подвергнутых ХВУГ, в 10,1 раза превышало аналогичный показатель у мышей линии C57B1/6. Одновременно с увеличением экспрессии MMP-9 клетками печени отмечали повышение количества клеток печени, экспрессирующих TIMP-1. Величина суммарного показателя количества клеток печени, экспрессирующих TIMP-1, у новорожденных мышей линии CBA, подвергнутых ХВУГ, была выше в 21,22 раза, чем у мышей линии C57B1/6 (таблица 3). Выявленное одновременное повышение суммарного количества клеток печени, экспрессирующих MMP-9 и TIMP-1, у мышей линии CBA, подвергнутых ХВУГ, вероятно, можно рассматривать как

компенсаторную реакцию, направленную на подавление гиперстимулированной активности MMP-9 (Захарчук Н. В., 2015). Как результат высокой экспрессии MMP-9 и интенсивной экспрессии ее ингибитора, TIMP-1, у мышей линии СВА, подвергнутых ХВУГ, соотношение количества клеток, экспрессирующих MMP-9 / TIMP-1, оказалось немного меньше 1,0 ($\text{MMP-9} / \text{TIMP-1} < 1,0$), тогда как у мышей линии C57Bl/6 данный показатель был значительно больше «1,0» ($\text{MMP-9} / \text{TIMP-1} > 1,0$) (см. табл. 3).

Показатели суммарной экспрессии MMP-9 и TIMP-1 клетками печени новорожденных мышей обусловлены высокими значениями изучаемых экспрессий клетками очагов экстрамедуллярного кроветворения и, в меньшей степени, синусоидальными.

В очагах экстрамедуллярного кроветворения печени у мышей линии СВА, подвергнутых ХВУГ, количество клеток, экспрессирующих MMP-9, в 19,76 раза превышало аналогичный показатель у мышей линии C57Bl/6, TIMP-1 – в 29,5 раза. Соотношение количества клеток экстрамедуллярного кроветворения, экспрессирующих MMP-9 / TIMP-1 ($< 1,0$) у мышей линии СВА, подвергнутых ХВУГ, было меньшим – в 1,6 раза аналогичного показателя у мышей линии C57Bl/6 ($\text{MMP-9} / \text{TIMP-1} > 1,0$) (см. табл. 3).

У мышей линии СВА, подвергнутых ХВУГ, количество синусоидальных клеток, экспрессирующих MMP-9, превышало аналогичный показатель у мышей линии C57Bl/6 в 4,9 раз, количество клеток, экспрессирующих TIMP-1 – в 9,9 раза. Соотношение количества синусоидальных клеток, экспрессирующих MMP-9 / TIMP-1 $< 1,0$, у мышей линии СВА, подвергнутых ХВУГ, было меньше (в 2,48 раза) аналогичного показателя у мышей линии C57Bl/6 ($\text{MMP-9} / \text{TIMP-1} > 1,0$) (см. табл. 3).

Таким образом, КК новорожденных мышей линии C57Bl/6, имеющие в физиологических условиях более высокие уровни показателей обменных и энергетических процессов, не обеспечивали адекватную компенсаторную реакцию на ХВУГ. У мышей линии СВА в отличие от мышей линии C57Bl/6 наблюдали иную динамику развития процесса адаптации к ХВУГ – отсутствие значимого угнетения морфо-функциональной активности КК и преобладание контролирующей функции TIMP-1 над MMP-9 в клетках печени, что, видимо, и уменьшило негативные последствия воздействия антенатального гипоксического фактора на печень.

Ультраструктура клетки Купфера у новорожденных мышей линий СВА и C57Bl/6, внутриутробно инфицированных *C. albicans*. У мышей линии C57Bl/6 показатели численной (N_{ai}), объемной (V_v) и поверхностной (S_v) плотностей

митохондрий КК не отличались от таковых у мышей контрольной группы. Соотношение поверхностной и объемной плотностей (S_v/V_v) митохондрий КК у мышей линии C57Bl/6, подвергнутых ВКИ, уменьшилось в 1,29 раза в сравнении с мышами этой линии контрольной группы, но при этом в сравнении с аналогичным показателем у мышей линии СВА, подвергнутых ВКИ, оставался большим в 1,13 раза (см. табл. 1).

Численная плотность (N_{ai}) митохондрий в КК у новорожденных мышей линии СВА, подвергнутых ВКИ, уменьшилась в 2,47 раза в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы (см. табл. 1). Величины объемной (V_v) и поверхностной (S_v) плотностей митохондрий КК, соотношение поверхностной и объемной плотностей (S_v/V_v) митохондрий не отличались от аналогичных величин у мышей контрольных групп (см. табл. 1).

У мышей линии СВА, подвергнутых ВКИ, по сравнению с аналогичными показателями у мышей контрольной группы этой линии выявили снижение показателей объемной (V_v) и поверхностной (S_v) плотностей ГЭПС КК в 1,31 и 1,25 раз, но не изменились соотношение S_v/V_v ГЭПС и величина численной плотности (N_{ai}) прикрепленных рибосом (см. табл. 1). При этом объемная плотность (V_v) ГЭПС КК у мышей линии СВА, подвергнутых ВКИ, была меньше величины аналогичного показателя у мышей линии C57Bl/6, также подвергнутых ВКИ, в 1,24 раза (см. табл. 1).

У мышей линии C57Bl/6, подвергнутых ВКИ, по сравнению с величинами аналогичных показателей у контрольной группы мышей этой линии уменьшились величины показателей объемной (V_v), поверхностной (S_v) плотностей ГЭПС и соотношение величин S_v/V_v ГЭПС в 1,28, 1,77 и 1,42 раза соответственно (см. табл. 1). У мышей линии C57Bl/6, перенесших ВКИ, показатели объемной (V_v) и поверхностной (S_v) плотностей ГЭПС КК были больше по сравнению с величинами аналогичных показателей у мышей линии СВА, также подвергнутых ВКИ, в 1,34 и 1,35 раза на 25,52 % и 25,67 % соответственно. Уменьшилась величина численной плотности (N_{ai}) прикрепленных рибосом ГЭПС КК у мышей линии C57Bl/6, перенесших ВКИ, в 2,31 раза в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей контрольной группы. Межлинейных различий по данному показателю у мышей, внутриутробно инфицированных *C. albicans*, не наблюдали (см. табл. 1).

Таблица 3 – Уровень экспрессии (%) MMP-9 и TIMP-1 клетками печени мышей линий CBA и C57Bl/6, подвергнутых внутриутробным хронической гипоксии и инфицированию *C. albicans* ($M \pm m$)

Показатели и Локализация линии мышей	MMP-9		TIMP-1		MMP-9/ TIMP-1	
	CBA	C57BL/6	CBA	C57BL/6	CBA	C57BL/6
	подвергнутых внутриутробной хронической гипоксии					
Гепатоциты	$0,78 \pm 0,37$	$0,02 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,12$	$0,04 \pm 0,01$	$2,08 \pm 1,31$	$0,49 \pm 0,18$
Клетки эктрамедуллярного крововетворения	$13,44 \pm 0,70^*$	$0,68 \pm 0,05^*$	$15,04 \pm 0,40^*$	$0,51 \pm 0,07^*$	$0,89 \pm 0,02^*$	$1,42 \pm 0,15^*$
Синуоидальные клетки	$3,08 \pm 0,33^*$	$0,62 \pm 0,07^*$	$3,48 \pm 0,19^*$	$0,35 \pm 0,07^*$	$0,88 \pm 0,06^*$	$2,18 \pm 0,43^*$
Суммарный показатель	$17,32 \pm 0,68^*$	$1,71 \pm 0,22^*$	$18,89 \pm 0,42^*$	$0,89 \pm 0,14^*$	$0,92 \pm 0,02^*$	$1,74 \pm 0,20^*$
	внутриутробно инфицированные <i>C. albicans</i>					
Гепатоциты	$0,04 \pm 0,02$	0 ± 0	$0,07 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,03$	0 ± 0
Клетки эктрамедуллярного крововетворения	$7,85 \pm 0,50^{*b}$	$1,69 \pm 0,06^{*b}$	$6,62 \pm 0,46^*$	$2,92 \pm 0,51^*$	$1,23 \pm 0,15^{*b}$	$0,57 \pm 0,08^{*b}$
Синуоидальные клетки	$1,26 \pm 0,05^{*b}$	$1,05 \pm 0,05^{*b}$	$1,04 \pm 0,14^b$	$1,37 \pm 0,12$	$1,44 \pm 0,12^{*b}$	$0,77 \pm 0,04^{*b}$
Суммарный показатель	$9,19 \pm 0,43^*$	$2,79 \pm 0,06^*$	$7,81 \pm 0,51^*$	$4,37 \pm 0,47^*$	$1,20 \pm 0,13^{*b}$	$0,65 \pm 0,08^{*b}$
Примечания: * – достоверные межлинейные различия средних величин соответствующих параметров, $p < 0,05$.						
b – достоверные различия величин соответствующих параметров у мышей одной линии, но перенесших разную внутриутробную патологию, ХВУГ и ВКИ, $p < 0,05$.						

По сравнению с показателями контрольных животных у мышей, перенесших ВКИ, наблюдали уменьшение величин (V_v) первичных лизосом, увеличение вторичных лизосом (см. табл. 2). Степень деградации содержимого фаголизосом КК варьировала у мышей разных линий от минимальных изменений изолированных в них структур (преимущественно у мышей линии C57Bl/6) почти до полного их разрушения (преимущественно у мышей линии CBA).

Величины численной плотности (N_{ai}) вторичных лизосом (фаголизосом) КК были меньшими у мышей линии CBA в 2,78 раза, C57Bl/6 – в 2,63 раза в сравнении с аналогичными показателями у мышей контрольных групп. Напротив, величина объемной плотности (V_v) вторичных лизосом (фаголизосом) в КК у мышей линии C57Bl/6, перенесших ВКИ, была больше, чем у мышей контрольной группы в 3,04 раза, у мышей линии CBA – 1,6 раза. Объемная плотность (V_v) фаголизосом в КК была большей у мышей линии C57Bl/6, перенесших ВКИ – в 1,62 раза в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей линии CBA (см. табл. 2).

Таким образом, несмотря на сходство общих реакций в КК у мышей линий CBA и C57Bl/6 с ВКИ, существуют отличия, выраженность которых определяется особенностями линий. У новорожденных мышей линии C57Bl/6, подвергнутых ВКИ, характерно формирование катаболической направленности обменных процессов в КК. Об этом свидетельствуют уменьшение объема мембран цитоплазматических органелл, прикрепленных к мембранам ГЭПС рибосом. По-видимому, у мышей данной линии активация КК сменяется в условиях ВКИ, в конечном счете, их морфофункциональным истощением, что и указывает на «катаболическую» направленность обменных процессов.

Прирост фаголизосом (V_v) у мышей обеих линий, подвергнутых ВКИ, мог быть обусловлен отбором и уничтожением измененных и/или поврежденных клеточных компонентов и элементов гриба *C. albicans*.

Экспрессия MMP-9 и TIMP-1 клетками печени у новорожденных мышей линий CBA и C57Bl/6, внутриутробно инфицированных *C. albicans*. При микроскопическом исследовании в печени новорожденных мышей, подвергнутых ВКИ, выявляли дрожжевые клетки и мицелий *C. albicans*, наблюдали неравномерное полнокровие сосудов, гепатоциты находились в состоянии крупно-, средневакуольной дистрофии, с участками баллонной дистрофии; обнаруживали очаги микронекрозов.

У мышей линии CBA, перенесших ВКИ, суммарное количество клеток печени, экспрессирующих MMP-9, в 3,29 раза превышало аналогичный показатель у мышей

линии C57Bl/6, перенесших ВКИ, а суммарное количество клеток, экспрессирующих TIMP-1 – в 1,79 раза (см. табл. 3). У мышей линии СВА, подвергнутых ВКИ, соотношение количества непаренхиматозных клеток, экспрессирующих MMP-9 / TIMP-1, было $> 1,0$, при этом данный показатель (MMP-9 / TIMP-1) у мышей линии C57Bl/6, внутриутробно инфицированных *C. albicans*, был меньше «1,0» (см. табл. 3).

При оценке отдельных популяций непаренхиматозных клеток печени наблюдали ту же тенденцию: у мышей линий СВА, подвергнутых ВКИ, доля клеток очагов экстрамедулярного кроветворения, экспрессирующих MMP-9, превышало таковое количество у новорожденных мышей линии C57Bl/6 в 4,01 раза, экспрессирующих TIMP-1 – в 2,27 раза; количество синусоидальных клеток, экспрессирующих MMP-9, превышало таковое количество у новорожденных мышей линии C57Bl/6 в 1,2 раза, экспрессирующих TIMP-1 – значимо не отличалось (см. табл. 3).

Таким образом, адаптивные возможности КК и других непаренхиматозных клеток в печени у новорожденных мышей линий C57Bl/6 и СВА после перенесенной внутриутробной патологии зависят не столько от перенесенной патологии (ХВУГ и ВКИ), сколько от линии мышей. Максимальное напряжение адаптационно-приспособительных реакций отмечено в печени новорожденных мышей линии СВА, перенесших внутриутробную патологию, тогда как у мышей линии C57Bl/6 они истощены.

ВЫВОДЫ

1. В ультраструктурной организации клеток Купфера в условиях нормы у новорожденных мышей линий C57Bl/6 и СВА выявили различия: для клеток Купфера новорожденных мышей линии C57Bl/6 в отличие от новорожденных мышей линии СВА характерны более развитая сеть мембран (Sv, Sv/Vv) ГЭПС, митохондрий, большее количество прикрепленных рибосом.

2. Хроническая внутриутробная гипоксия у новорожденных мышей линии C57Bl/6 привела к снижению величин показателей ультраструктурной организации клеток Купфера, характеризующих белково-синтетический (уменьшение объема мембран ГЭПС и количества прикрепленных рибосом) и энергетический (уменьшение объема мембран митохондрии) аппараты, к уменьшению объема (Vv) первичных лизосом и увеличению объема (Vv) фагосом.

3. При хронической внутриутробной гипоксии у новорожденных мышей линии C57Bl/6 в отличие от мышей линии СВА регистрировали меньшее количество

непаренхиматозных клеток печени (синусоидальных и клеток очагов экстрамедуллярного кроветворения), экспрессирующих MMP-9 и TIMP-1, с преобладанием экспрессии MMP-9 над экспрессией TIMP-1 (соотношение экспрессий $MMP-9 / TIMP-1 > 1,0$); у мышей линии СВА соотношение экспрессий $MMP-9 / TIMP-1$ близко к 1.

4. При внутриутробном кандидозном инфицировании в клетках Купфера у новорожденных мышей линии C57Bl/6 выявили комплекс ультраструктурных изменений, которые свидетельствуют об усилении процессов эндоцитоза (увеличение объема (V_v) фаголизосом), гипотрофии белково-синтетического (меньшие величины объемной (V_v) и поверхностной (S_v) плотностей ГЭПС, меньшее количество (N_{ai}) прикрепленных рибосом) и энергообразующего (меньшее соотношение величин показателей S_v/V_v) аппаратов клетки. У новорожденных мышей линии СВА, перенесших внутриутробное кандидозное инфицирование, усиление эндоцитоза сопровождалось уменьшением объемной (V_v) плотности ГЭПС.

5. У новорожденных мышей обеих линий, перенесших внутриутробное кандидозное инфицирование, наблюдали дисбаланс в экспрессии MMP-9 / TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени: у мышей линии C57Bl/6 преобладала экспрессия TIMP-1 над экспрессией MMP-9 (соотношение экспрессии $MMP-9 / TIMP-1 < 1,0$), у мышей линии СВА преобладала экспрессия MMP-9 (соотношение экспрессии $MMP-9 / TIMP-1 > 1,0$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные могут послужить обоснованием необходимости учета индивидуальных особенностей плода и новорожденных при внутриутробном инфицировании и гипоксии.

2. Определение изменений в системе протеазы / антипротеазы (металлопротеиназы / тканевые ингибиторы металлопротеиназ) может быть положено в основу методических подходов для прогнозирования индивидуальных рисков повреждения внутренних органов у новорожденных детей.

3. Данные о роли матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе позволяет обосновать внедрение их ингибиторов в качестве патогенетически обоснованных элементов терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мозолева, С. П.** Структурная организация печени и звездчатых макрофагов у новорожденных мышей линий СВА и C57Bl/6 / **С. П. Мозолева** [и др.] // **Морфология.** – 2017. – Т. 152, № 4. – С. 44–48.

2. **Мозолева, С. П.** Структурная организация печени и клеток Купфера новорожденных мышей оппозитных линий СВА и С57В1/6, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию / **С. П. Мозолева** [и др.] // **Уральский медицинский журнал.** – 2018. – Т. 157, № 2. – С. 115–120.
3. **Мозолева, С. П.** Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 в печени у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию / **С. П. Мозолева** [и др.] // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2018. – Т. 67, № 3.– С. 89–92.
4. **Мозолева, С. П.** Электронномикроскопическое исследование клеток Купфера и морфологические изменения в печени при внутриутробном кандидозном инфицировании у новорожденных мышей оппозитных линий СВА и С57В1/6 / **С. П. Мозолева** [и др.] // **Клиническая и экспериментальная морфология.** – 2018 – Т. 28, № 4. – С. 21–27.
5. **Мозолева, С. П.** Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 в печени у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6, перенесших внутриутробное кандидозное инфицирование / **С. П. Мозолева** [и др.] // **Дальневосточный медицинский журнал.** – 2018 – Т. 28, № 4. – С. 42–45.
6. **Мозолева, С. П.** Вакуолярный аппарат клеток Купфера при внутриутробном кандидозном инфицировании у новорожденных мышей оппозитных линий СВА и С57В1/6 / **С. П. Мозолева, А. П. Надеев, С. В. Позднякова** // **Сиб. мед. вестн.** – 2018. – № 2-4. – С. 19–24.
7. **Мозолева, С. П.** Межлинейные различия в ультраструктуре клеток Купфера у новорожденных мышей / **С. П. Мозолева, С. В. Позднякова, А. П. Надеев** // **Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: материалы 7-й Всероссийской научно-практической конференции / Под ред. В.А. Шкурупия** – Новосибирск : ИП Пермяков С. А., 2015. – С. 171–172.
8. **Мозолева, С. П.** Структурная организация печени и клетки Купфера у новорожденных мышей оппозитных линий / **С. П. Мозолева, А. П. Надеев, С.В. Позднякова** // **Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека : сб. научн. трудов Всеросс. конф с Междунар. уч-ем.** – Санкт-Петербург, 2015. – С. 199–203.
9. **Мозолева, С. П.** Ультраструктура клеток Купфера у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6, перенесших внутриутробную гипоксию. /

С. П. Мозолева, А. П. Надеев, С. В. Позднякова // Актуальные вопросы патологической анатомии : Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 80-летию образования кафедры патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета. – Новосибирск, 2015. – С. 123–126.

10. **Мозолева, С. П.** Клетки Купфера у новорожденных мышей линии C57B1/6, перенесших внутриутробные гипоксию и кандидозное инфицирование / **С. П. Мозолева,** С. В. Позднякова, А. П. Надеев // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям : материалы 12-й Международн. конф., посвященной 25-летию НИИКЭЛ. – Новосибирск, 2016. – С. 168–170.

11. **Мозолева, С. П.** Клетки Купфера у новорожденных мышей оппозитных линии СВА и C57B1/6, перенесших внутриутробное кандидозное инфицирование / **С. П. Мозолева,** А. П. Надеев, С. В. Позднякова // Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии : сб. научн. трудов научн. конф с Международн. уч-ем. – Москва, 2016. – С. 124–125.

12. **Мозолева, С. П.** Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и морфологическая характеристика печени у мышей линий C57B1/6 и СВА, перенесших внутриутробные гипоксию и кандидозное инфицирование в отдаленный постнатальный период жизни / **С. П. Мозолева** // Морфологические науки – фундаментальная основа медицины : материалы 2-й Международн. морфологической научно-практической конкурс-конф. студентов и молодых ученых / Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2017. – С. 149–152.

13. **Мозолева, С. П.** Экспрессия ММП-9 и ТИМП-1 в печени новорожденных мышей линии СВА и C57B1/6, перенесших внутриутробную патологию / **С. П. Мозолева** // Авицена-2018 : материалы 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с Международным участием студентов и молодых ученых. – Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2018. – С. 431–432.