

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ВЛИЯНИЕ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА НА
НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И РОЛЬ
БИОГЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ИХ ПАТОГЕНЕЗЕ**

Специальность: 3243.01 – «Патофизиология»

Отрасль науки: «Медицина»

Соискатель **Жаля Рахман кызы Гафарова**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2021

Диссертационная работа выполнена в Научно-Исследовательском Центре Азербайджанского Медицинского Университета

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
-Галиб Шалон оглы Гараев

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук, профессор
-Хагигат Абдул кызы Кадилова
Доктор медицинских наук
-Емил Алмамед оглы Искендеров
Доктор философии по
медицине, доцент
-Рафик Аршад оглы Юсифли

Диссертационный совет FD 2.07 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Председатель
диссертационного совета: Доктор медицинских наук, профессор

Сабир Джахан оглы Алиев

Ученый секретарь
диссертационного совета: Доктор биологических наук

РенаЭнвер кызы Джафарова

Председатель научного
семинара: Доктор медицинских наук

Фазиль Икрам оглы Алыев

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Проблема реперфузионного синдрома сохраняет свою актуальность и по сегодняшний день ввиду тяжести осложнений, связанных с ним. В прошедшем веке актуальность этой проблемы была связана с тяжелыми осложнениями у людей, вынесенных из-под завалов во время землетрясений с синдромом сдавливания органов, в основном конечностей. В этот период внимание исследователей было обращено на исследование патологических изменений, происходящих в различных органах в результате длительного сдавливания и проблем, возникающих после устранения сдавливания, когда восстанавливается нарушенное кровообращение¹. В результате проведенных исследований было выявлено, что если нарушается кровообращение в любом органе, то после восстановления кровотока, токсические вещества, накопившиеся в зоне ишемии, поступают в общий кровоток и вызывают токсемию². Развившаяся токсемия в результате рефлекторного действия в большинстве случаев приводила к внезапной остановке сердца³.

В настоящее время успехи хирургии, позволяют проводить сложнейшие операции по устранению причин ишемии органа, а также операции по трансплантации различных органов от донора к реципиенту. И здесь проблемы, связанные с ишемия-реперфузионным синдромом приобретают особую значимость и

¹Шабалтас Екатерина Дмитриевна. Проявление реперфузионного синдрома после реконструктивных операций у больных с хронической ишемией нижних конечностей: / Диссертация кандидата мед.наук / Москва,– 2003. – 107 с.

²Багненко С.Ф. Концепция перфузионной реабилитации донорских органов в трансплантологии / Багненко С.Ф., Сенчик К.Ю., Скворцов А.Е., Резник О.Н. //Вестник хирургии им. И.И. Грекова,– 2010. т. 169,№ 2, – с. 113-117.

³SubramanianS. Chapter 4 - Problems and Paradoxes of Animal Toxins and the Heart / Subramanian S., Ramachandran M., Ponniah T. // Heart and Toxins, – 2015. – p. 133-149

открываются новые аспекты проблемы, требующие своего решения.

В связи с ухудшением экологии и изменением образа жизни людей с каждым годом увеличивается число больных с несовместимыми с жизнью поражениями печени различного генеза. Пересадка печени в таких случаях часто является единственным вариантом спасения жизни. По частоте проведения операции по пересадке печени занимают второе место среди операций по трансплантации других органов вместе взятых⁴.

При послеоперационном восстановлении кровоснабжения печени токсические продукты ишемии, а также функционально-морфологические нарушения органа являются причиной тяжелых осложнений, таких как отторжение трансплантата, развитие воспалительных процессов, некроз клеток печени⁵. Поэтому, сегодня многие научные исследования направлены на выявление механизмов этих процессов и возможностей снижения патологического действия ишемии-реперфузии на печень. Выявлено, что реперфузия печени нередко становится причиной тяжелых повреждений гепатоцитов, эндотелия капилляров и эпителия желчных протоков и является причиной отторжения трансплантата у 10% больных в послеоперационном периоде⁶.

Реперфузионный синдром после пересадки органа (печень, почки, сердце) имеет свои патогенетические особенности. Исследования, показали, в трансплантате для пересадки в

⁴ Qarayev Q.Ş. Peritonitin terminal fazasında qarın boşluğunun əlavə olaraq superoksidismutaza ilə sanasiyasının endogen intoksikasiyanın inkişafına təsiri / Qarayev Q.Ş., Qasımov A.Ş., Quliyev N.O. // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2013. № 2, – s. 84-88.

⁵ Гафарова М.Э. Агрегация-деагрегация и деформируемость эритроцитов при моделировании ишемического инсульта у крыс / Гафарова М.Э., Наумова Г.М., Гуляев М.В. [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, – 2015. т. 14, № 2, (54). – с. 63-69.

⁶ Qarayev Q.Ş. Endotoksikoz və onun inkişaf mexanizmi haqqında / Qarayev Q.Ş., Nəzərəliyeva İ.İ., İsmayılov Y.B. [və b.] // – Sağlamlıq, – Bakı: – 2010. № 8, – s. 175-179.

результате ишемии донорского органа происходят различные изменения. Как результат этих нарушений происходит нарушение целостности клеточных мембран, активация перекисного окисления липидов. Образующиеся при этом токсичные промежуточные продукты наряду с вызываемым ими отеком, одновременно активируют реабсорбцию⁷ и становятся причиной развития эндогенной интоксикации⁸.

Таким образом, по данным литературных источников становится ясным, что проведены обширные исследования по изучению патофизиологических аспектов эндотоксикоза и, выявлено, что токсические вещества, образовавшиеся в период ишемии в реперфузионный период попадая в общий кровоток поступают во все органы и ткани, вызывая в них развитие патологий. Также в результате повреждения клеток высвобождается большое количество биологически активных соединений. К ним относятся биогенные элементы, такие как кобальт, железо, марганец, медь, олово и др. Считается, что эти вещества, входящие в состав различных метаболических систем, стимулируют патологические процессы реперфузионного синдрома. Но, несмотря на изученность проблемы, на сегодняшний день остаются открытыми многие вопросы, связанные с изменениями в ишемизированном органе и нарушениями обменных процессов в нем.

Учитывая важность этой проблемы, мы сочли целесообразным изучить в эксперименте ферментативную и

⁷Noritaka Sano. Relationship between histologic features and outcomes of carotid revascularization for radiation-induced stenosis / Noritaka Sano, Tetsu Satow, Daisuke Maruyama [et al.] // Journal of Vascular Surgery, – 2015. – v. 62(2), – p. 370-377.

⁸Qarayev Q.Ş. Endotoksikoz və onun inkişaf mexanizmi haqqında / Qarayev Q.Ş., Nəzərəliyeva İ.İ., İsmayılov Y.B. [və b.] // – Sağlamlıq, – Bakı: – 2010. № 8, – s. 175-179.

белоксинтезирующую функцию печени в зависимости от продолжительности ишемии - реперфузии, а также выяснить роль некоторых макро- и микроэлементов в их патогенезе.

Целью исследования является изучение действия реперфузионного синдрома на ферментативную и белоксинтезирующую функцию печени и выявление роли некоторых биогенных элементов в патогенезе их развития.

Задачи исследования:

1. Определить изменения ферментов системы антиоксидантной защиты и выраженность перекисного окисления липидов в крови животных на фоне ишемии и реперфузии различной продолжительности.

2. Определить изменение белоксинтезирующей функции печени.

3. В крови определить ферментные маркеры поражения печени.

4. Изучить уровень в крови неферментных маркеров поражения печени.

5. Выявить количественные и качественные изменения в составе макро- и микроэлементов в крови.

6. Выявить связь между изменением состава макро- и микроэлементов в зависимости от продолжительности периодов ишемии-реперфузии.

Методы исследований:

- экспериментальное моделирование ишемии-реперфузии;
- биохимические исследования;
- статистический анализ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. На фоне модели ишемии печени продолжительностью 10 и 20 и 30 минут развивается оксидативный стресс, усиливающийся с увеличением продолжительности ишемии. Снижается активность антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и пероксидаза и общего антиоксидантного статуса. На фоне ишемии и понижения их активности происходит повышение содержания первичных и вторичных продуктов перекисного

окисления липидов, увеличивающееся во времени. После устранения зажатия сосудов и восстановления кровотока (период реперфузии) продукты перекисного окисления липидов продолжают накапливаться, что связано с общей токсемией.

2. В результате ишемия-реперфузионного повреждения гепатоцитов снижается белоксинтезирующая функция печени. В крови понижается содержание общего белка и альбуминов и повышается содержание глобулинов, фибриногена.

3. В ишемия-реперфузионный период в крови значительно повышается уровень ферментных и неферментных маркеров поражения печени, таких как аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общая креатинфосфокиназа (КФК), γ -глутамилтрансфераза (γ -ГТФ), креатинин, общий билирубин, С-реактивный белок и снижается содержание мочевины и МК.

4. Содержание натрия, хлора, железа, кальция и марганца в крови животных снижается в период ишемии и продолжает понижаться в период реперфузии. Наблюдается зависимость содержания макро- и микроэлементов в крови от уровня альбуминов. Понижение уровня альбуминов сопровождается понижением уровня ионов железа, кальция и марганца. Содержание калия в крови животных аналогично увеличивается. Все указанные изменения увеличиваются с увеличением продолжительности ишемии.

Научная новизна. Впервые:

- выявлено изменение биоэлементного состава крови на фоне ишемии-реперфузии
- установлена зависимость между элементным и белковым составом крови и тяжестью интоксикации.
- выявлена корреляционная зависимость между содержанием в крови фосфора, кальция и железа в зависимости от продолжительности периодов ишемии и реперфузии

Теоретическая и практическая значимость работы:

- Полученные результаты могут играть решающую роль в разработке профилактических мероприятий для снижения токсемии при ишемии-реперфузии.

- Выявленные механизмы взаимодействия исследуемых показателей могут иметь теоретическую ценность в плане раскрытия некоторых вопросов, связанные с патогенезом реперфузионного синдрома.

Апробация диссертации. Отдельные положения диссертации докладывались и обсуждались на: «The 17th International Conference on European Science and Technology» (Мюнхен, 2017), «II International Conference on Biology and Medical Sciences» (Австрия, 2017), «Scientific Research of the SCO Countries: Synergy and Integration» (Beijing, China 2019), на конференциях Научно-Исследовательского Центра АМУ (2016, 2017), на семинаре апробационной комиссии при Диссертационном совете ВД 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете (Баку, 2018), на заседании семинара при Диссертационном совете FD 2.07 Высшей аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Медицинского Университета (Баку, 2021),

Организация, в которой выполнялась диссертационная работа.

Исследования проводились на базе Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета.

Публикации. Основное содержание диссертации отображено в 4-х опубликованных журнальных статьях рекомендованных ВАК Азербайджана и 2-х журнальных статьях в изданиях, рекомендованных ВАК России, Украины, а также в 3-х тезисах, изданных в сборниках материалов конференции «The 17th International Conference on European Science and Technology»(Мюнхен, 2017), «II International Conference on Biology and Medical Sciences» (Австрия, 14 декабря 2017), «Scientific Research of the SCO Countries: Synergy and Integration»

(Beijing, China 2019), включенных в крупнейшие международные базы цитирования, такие как Web of Knowledge, Agris, РИНЦ.

Связь исследования с проблемным планом медицинских наук. Диссертационная работа является частью научного плана Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета за 2011-2015 гг. по теме: “Qaraciyər köçürməsinə reperfüzion sindromun nəticələri və ona uyğunlaşma reaksiyasının tənzimlənməsi”. Номер государственной регистрации: 01 11 40 91.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 173 страницах компьютерного текста и состоит из введения (7286 знаков), литературного обзора (33364 знаков), материалов и методов исследования (3417 знаков), 2 глав собственных исследований: глава III (32583 знаков), глава IV (76842 знаков), заключения (54532 знаков), выводов (2191 знаков), списка литературы (43741 знаков), списка сокращений (282 знаков). Работа документирована 18 таблицами, иллюстрирована 25 графиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводились на базе Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета. Эксперименты ставились на 72 белых беспородных крысах весом 170-210 грамм.

В соответствии целям и задачам экспериментальные животные были разделены на следующие группы:

1-я группа - группа интакт, состояла из 6-ти белых крыс. У животных этой группы проводили определение исследуемых биохимических показателей в интактном состоянии. Во 2-4 группах моделировали ишемию печени.

2-я группа - группа модель, состоящая из 18 крыс, была разделена на 3 подгруппы по 6 животных в каждой. У животных, входящих в 1-ю подгруппу создавали модель ишемии продолжительностью 10 минут, во 2-ю подгруппу - в течение 20

минут, в 3-ю - в течение 30 минут. После чего животные умерщвлялись декапитацией, кровь и печень забирались для проведения биохимических исследований.

В 3-ей группе, состоявшей из 24 крыс проводили реперфузию после моделирования ишемии печени продолжительностью 10 минут, в 4 группе (24-е животных) создавали ишемию печени продолжительностью 20 минут.

Животные в этих группах были разделены на 4-е подгруппы по 6 животных в каждой. Животные 1-ой подгруппы подвергались реперфузии в течении 1 часа, 2-ой подгруппы – в течение 2-х часов, 3-ей подгруппы – в течение 24 часов, 4-ой подгруппы – в течение 72 часов.

Метод моделирования ишемии и реперфузии печени. В соответствии с рекомендацией Европейского Комитета по Биоэтике по гуманному обращению с экспериментальными животными и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации о гуманном отношении к позвоночным животным, используемых в научных экспериментах, мы с целью обезболивания процедур экспериментальным животным внутримышечно вводили 1 мл раствора калипсола. После наступления наркоза брюшная полость животных вскрывалась по верхней средней линии живота. При этом нами было получено хорошо просматриваемое поле в области печеночных ворот. После введения в ложе печеночной артерии 2-х мл раствора прокаина гидрохлорида было вскрыто ложе артерии, отходящей к правой доле печени и под него была проведена лигатура. После проведения данной процедуры у животных мы получали возможность стягиванием лигатуры создавать модель ишемии, а расслаблением – модель реперфузии.

Определения, проводимые в крови. В крови определяли продукты перекисного окисления липидов – концентрацию диеновых конъюгатов по методу А.М. Горячковского (1998)⁹,

⁹Горячковский А.М. Клиническая химия. Одесса- Астропринт. – 1998. 364 с.

малонового диальдегида по методу Л.И.Андреевой и сотр. (1988)¹⁰.

Другие биохимические определения (содержание общего белка, альбумина, глобулина, мочевой кислоты (МК), мочевины, креатинина, общего билирубина, С-реактивного белка, активность ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК, γ -глутамилтрансфераза) проводили с использованием наборов реактивов производства «HUMAN» на микроанализаторе BIOSCREEN MS 2000, производства США. Определение макро- и микроэлементов также проводилось с использованием стандартных наборов реактивов производства «HUMAN» на микроанализаторе BIOSCREEN MS 2000, производства США. Определяемые биоэлементы состояли из макроэлементов, составляющих более 0,001% массы тела - это Na, K, Ca, P, Cl и микроэлементов, составляющих менее 0,001% массы тела - это Fe, Cu, Mn, Zn.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами вариационного (U-Mann-Whitney) с помощью статистических пакетов MSEXCEL-2016.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В гомогенатах печени и в крови животных определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантных и других ферментов, белков, неорганических макро- и микроэлементов и других маркеров, позволяющих судить о функциональном состоянии печени при экспериментальной ишемии печени с последующей ее реперфузией. Далее содержание исследуемых показателей в крови и гомогенатах печени животных на фоне ишемии обозначено как исходное значение [1,2].

¹⁰Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Андреева Л.И., Кожемякин Я.А., Кушкин А.А. // Лабораторное дело, – 1988. № 11,– с.41-43.

Определение продуктов перекисного окисления липидов в гомогенатах печени [6] показало, что по сравнению с интактными значениями на фоне ишемии продолжительностью 10 минут содержание ДК увеличивалось на 9,1%, а МДА - на 10,3%; на фоне ишемии продолжительностью 20 минут содержание ДК увеличивалось на 24,8%, а МДА на 39,1%; на фоне ишемии продолжительностью 30 минут содержание ДК увеличивалось на 36,7%, а МДА на 82,1%. Таким образом, на фоне модели ишемии печени происходит резкая активация перекисного окисления липидов, причем повышение содержания в крови ДК и МДА находится в прямой зависимости от увеличения продолжительности периода ишемии.

В период реперфузии (табл.1.) просматривалась следующая динамика изменений (по сравнению с исходными значениями): В период реперфузии продолжительностью 60 минут содержание ДК и МДА на фоне ишемии продолжительностью 10 минут увеличивалось на 19,8% и 15,7% соответственно, на фоне ишемии продолжительностью 20 минут эти показатели увеличивались уже на 19,0% и 20,7% соответственно. В период реперфузии продолжительностью 3 часа содержание ДК на фоне ишемии продолжительностью 10 минут увеличивалось на 24,4%, МДА - на 16,7%, на фоне ишемии продолжительностью 20 минут ДК увеличивалось на 55,9%, а МДА на 25,6%.

Таблица 1.

Показатели перекисного окисления липидов после реперфузии на фоне ишемии печени в течение 10 минут.

Группы	Под группы n=6	Стат.Показатели	ДК (Е/ml)	МДА (mmol/l)
Ишемия 10 минут	р-я 60 минут	M±m Min-Max	1,75±0,07** 1,5-1,92	76,7±4,3* 64,8-94,5
	р-я 3 часа	M±m Min-Max	1,82±0,06** 1,38-1,56	77,4±4,3* 63,5-69,6
	р-я 24 часа	M±m Min-Max	2,03±0,06** 1,79-2,16	74,8±2,8* 67,4-83,5
	р-я 72 часа	M±m Min-Max	2,38±0,05** 2,17-2,57	83,2±4,6** 69,0-102,2
Ишемия 20 минут	р-я 60 минут	M±m Min-Max	1,99±0,05* 1,8-2,15	101,0±4,6* 86,5-117
	р-я 3 часа	M±m Min-Max	2,61±0,20* 1,98-3,1	105,0±4,7* 88,9-119,2
	р-я 24 часа	M±m Min-Max	3,09±0,23* 2,25-3,76	110,9±4,5* 97,2-127,0
	р-я 72 часа	M±m Min-Max	5,12±0,32 4,2-6,15	118,8±3,8* 107,1-130,0

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** (р- статистическая достоверность по сравнению с исходными значениями)

В период реперфузии продолжительностью 24 часа содержание ДК и МДА продолжало повышаться увеличиваясь на фоне ишемии продолжительностью 10 минут на 38,9% и 12,7% соответственно, а на фоне ишемии продолжительностью 20 минут на 84,6% и 32,6%.

В период реперфузии продолжительностью 72 часа содержание ДК на фоне ишемии продолжительностью 10 минут увеличивалось уже на 62,9%, а МДА - на 25,4%.

Важное функциональное значение имеет состояние системы антиоксидантной защиты организма (САЗ).

В наших экспериментах мы определяли содержание в крови активность ферментов САЗ, таких как каталаза и пероксидаза, а также показатель общей антиоксидантной активности.

Активность каталазы во 2-ой группе на фоне ишемии в течение 10 минут снизилась до $0,255 \pm 0,010$ mmol/l от $0,305 \pm 0,008$ mmol/l в интактном состоянии, снизившись на 16,4%. Изменения достоверны при $p < 0,01$. На фоне ишемии в течение 20 минут активность каталазы составляла $0,240 \pm 0,011$ mmol/l, понижаясь на 21,3% ($p < 0,01$). На фоне ишемии до 30 минут активность каталазы снизилась до $0,20 \pm 0,013$ mmol/l, что составило 34,4% по сравнению с интактными показателями ($p < 0,01$).

Активность пероксидазы на фоне ишемии 10 минут снизилась до $80,8 \pm 0,6$ mmol/l от $85,6 \pm 0,5$ mmol/l в интактном состоянии, снизившись на 5,6% ($p < 0,01$). На фоне ишемии 20 минут, этот показатель снизился еще и дошел до уровня $73,9 \pm 2,4$ mmol/l, снизившись по сравнению с интактными значениями на 14,7% ($p < 0,01$). С увеличением продолжительности ишемии до 30 минут активность пероксидазы продолжала снижаться доходя до уровня $58,7 \pm 2,6$ mmol/l, уменьшаясь по сравнению с интактными показателями на 31,4% ($p < 0,01$).

При этом показатель общей антиоксидантной активности понижался следующим образом: во 2-ой группе, на фоне ишемии 10 минут он снизился до $30,8 \pm 0,8\%$ от $37,8 \pm 1,1\%$ в интактном состоянии. Таким образом, понижения этого показателя во 2-ой группе составило 18,5% ($p < 0,01$). В 3-ей группе, на фоне ишемии 20 минут, общая антиоксидантная активность снизилась на 26,9%, доходя до уровня $27,7 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$). В 4-ой группе, на фоне ишемии 30 минут, по сравнению с интактными понижение уровня общей антиоксидантной активности составило 54,6%, а в крови его показатель составлял $58,7 \pm 1,2\%$ ($p < 0,01$).

Анализ полученных результатов представлен на графике 1, из которого видно, что с увеличением продолжительности ишемии снижается активность ферментов каталазы и пероксидазы, а также общая антиоксидантная активность. Причем, наиболее выраженное снижение наблюдается в общей антиоксидантной активности. Изменения всех определяемых показателей статистической достоверностью обладали.

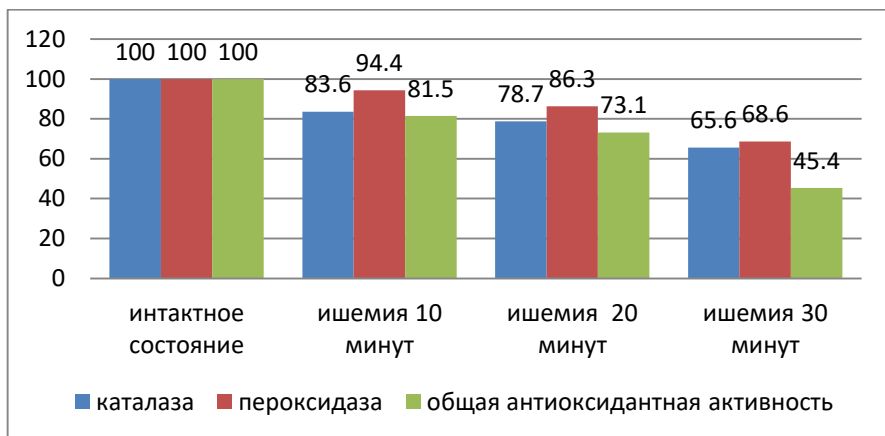


График 1. Изменение состояния системы антиоксидантной защиты организма животных в зависимости от продолжительности ишемии печени (интактное состояние принято за 100%).

Таким образом, исследования показали, что на фоне ишемии печени активируется перекисное окисление липидов, что констатируется повышением в печени уровня ДК и МДА. Одновременно понижается активность ферментов САЗ, таких как каталаза, пероксидаза и общая антиоксидантная активность на фоне ишемии продолжительностью 10 минут на 16,4, 5,6 и 18,5%, а 20 минут на - 21,3, 13,7, 26,9% соответственно. На фоне ишемии активация перекисного окисления липидов сопровождалась изменением в крови животных всех исследуемых показателей [6].

На фоне ишемии 10 минут по сравнению с интактными значениями, в крови животных содержание маркеров поражения печени [7] (график 2), таких как АЛТ увеличивалось на 3,0%, АСТ- на 7,8%; ЛДГ общей - на 1,2%, КФК - на 12,0%, γ -ГТФ- на 7,7%; содержание мочевины снижалось на 12,8%, креатинина повышалось на 19,9%, МК снижалось на 3,4%, общего билирубина повышалось на 28,0%, а С-реактивного белка- на 35,0%.

Содержания белков [3, 8] изменялось следующим образом: содержание общего белка снизилось на 0,9%, альбуминов на 1,5%, глобулинов осталось неизменным, фибриногена повысилось на 33,3%.

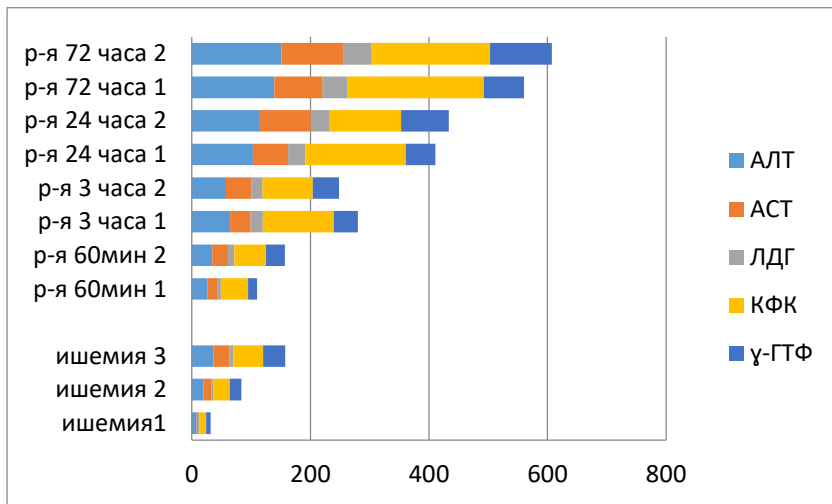


График 2. Изменение содержания в крови экспериментальных животных ферментных маркеров поражения печени (*р-я – реперфузия, ишемия 1, р-я 1–показатели 2-ой группы, ишемия 2, р-я 2–показатели 3-ей группы, ишемия 3, р-я 3-показатели 4-ой группы*)

В плазме крови экспериментальных животных определялась концентрация ионов железа, кальция, марганца, калия, магния, хлора и фосфора [9]. Это важнейшие биоэлементы крови, дефицит которых нарушает функции всех органов и систем, приводит к дестабилизации клеток, а в некоторых случаях к их повреждению. Патологические процессы, происходящие в клетках, могут нарушить этот баланс, что в свою очередь приводит к усугублению патологических процессов в организме, запускается разрушительная во многих случаях, так называемая «положительная обратная связь». Результаты наших

исследований показали, что на фоне ишемии в течение 10 минут содержание ионов железа понизилось до $22,9 \pm 3,1$ mmol/l от $23,4 \pm 3,0$ mmol/l по сравнению с интактным состоянием (1-я группа), уменьшаясь на 1,9% ($p > 0,05$), на фоне ишемии в течение 20 минут этот показатель снизился еще больше и достиг уровня $22,6 \pm 3,1$ mmol/l, понижаясь на 3,2% ($p > 0,05$), на фоне ишемии в течение 30 минут снижение содержания в крови ионов железа продолжалось и доходило до $19,9 \pm 3,3$ mmol/l, понижаясь на 14,7% ($p > 0,05$).

Содержание ионов кальция на фоне ишемии в течение 10 минут снизилась до $2,150 \pm 0,076$ mmol/l от $2,383 \pm 0,060$ mmol/l, по сравнению с интактным состоянием (1-я группа), уменьшаясь на 9,8% ($p < 0,05$), на фоне ишемии в течение 20 минут этот показатель снизился еще больше и достиг уровня $1,80 \pm 0,106$ mmol/l, понижаясь на 24,5% ($p < 0,01$) по сравнению с интактным состоянием, на фоне ишемии в течение 30 минут снизилась до $1,517 \pm 0,135$ mmol/l, понижаясь по сравнению с интактным состоянием на 36,4%, ($p < 0,01$).

Содержание ионов марганца на фоне ишемии в течение 10 минут понизилось до $0,832 \pm 0,057$ mmol/l от $0,867 \pm 0,064$ mmol/l по сравнению с интактным состоянием, уменьшаясь на 4% ($p > 0,05$), на фоне ишемии в течение 20 минут этот показатель снизился еще больше и достиг $0,797 \pm 0,061$ mmol/l, понижаясь по сравнению с интактным состоянием на 8,1% ($p > 0,05$), с увеличением времени ишемии до 30 минут содержание ионов марганца продолжая понижаться доходило до $0,762 \pm 0,065$ mmol/l. В процентном выражении по сравнению с интактным состоянием содержание ионов марганца в этой группе снизилось на 12,1% ($p > 0,05$).

Содержание ионов калия на фоне ишемии продолжительностью 10 минут повысилось до $4,50 \pm 0,26$ mmol/l от $4,23 \pm 0,28$ mmol/l по сравнению с интактным состоянием, увеличиваясь на 6,3% ($p > 0,05$), на фоне ишемии 20 минут уже достиг уровня $4,87 \pm 0,24$ mmol/l, увеличиваясь на 15,0% ($p > 0,05$), и продолжая повышаться на фоне ишемии продолжительностью

30 минут доходило до уровня $5,70 \pm 0,135$ mmol/l, увеличиваясь на 34,6% ($p < 0,01$) по сравнению с интактным состоянием.

Содержание ионов натрия за 10 минут ишемии снизилось до $137,0 \pm 1,8$ mmol/l от $139,8 \pm 1,5$ mmol/l по сравнению с интактным состоянием, уменьшаясь на 2% ($p > 0,05$), за 20 минут ишемии снизился еще больше и достиг уровня $130,7 \pm 1,8$ mmol/l, понижаясь на 6,6% ($p < 0,01$), за 30 минут ишемии уже доходило до $123,7 \pm 2,3$ mmol/l, понижаясь на 11,6% ($p < 0,01$).

Содержание ионов хлора на фоне ишемии 10 минут понизилось до $92,6 \pm 1,6$ mmol/l от $99,5 \pm 1,3$ mmol/l по сравнению с интактным состоянием (1-я группа), уменьшаясь на 3,4% ($p > 0,05$). Снижаясь еще более на фоне ишемии в течение 20 минут содержание ионов хлора доходило до уровня $92,7 \pm 1,7$ mmol/l, снижаясь на 6,9% ($p < 0,01$). Понижение концентрации ионов хлора в крови продолжало понижаться с увеличением времени ишемии и на фоне ишемии 30 минут уже его содержание доходило до $89,2 \pm 2,0$ mmol/l, снижаясь по сравнению с интактными показателями в этой группе на 10,4% ($p < 0,01$).

Содержание ионов фосфора изменялось неоднозначно. Так на фоне ишемии продолжительностью 10 минут оно повышалось и доходило до уровня $1,285 \pm 0,136$ mmol/l (от $1,092 \pm 0,077$ mmol/l в интактном состоянии), увеличиваясь на 17,7% ($p > 0,05$). На фоне ишемии продолжительностью 20 минут содержание ионов фосфора в крови продолжало повышаться достигая уровня $1,338 \pm 0,143$ mmol/l, увеличиваясь по сравнению с интактным состоянием на 22,6% ($p > 0,05$). Но дальнейшее продление ишемии приводило к постепенному снижению ионов фосфора в крови экспериментальных животных и на фоне ишемии продолжительностью 30 минут их содержание доходило до уровня $1,212 \pm 0,158$ mmol/l.

Сравнительный анализ, полученных данных показал, что на фоне ишемии происходит повышение ионов калия и фосфора при ишемии продолжительностью 10 минут и 20 минут. Увеличение продолжительности ишемии до 30 минут приводило к дальнейшему повышению концентрации ионов калия, но

содержание ионов фосфора при этом начинало снижаться, хотя и превосходило интактные значения на 11%.

Концентрация в крови ионов железа, кальция, марганца, натрия и хлора в период ишемии 10 минут, 20 минут, 30 минут постепенно снижалась. Снижение ионов железа статистически не подтверждалось. Снижение ионов кальция значительно и статистически достоверное во все периоды. Снижение ионов марганца статистической достоверностью не обладало. Снижение уровня ионов натрия и хлора в период ишемии 10 минут статистически не подтверждается, а при увеличении времени ишемии, снижение концентрации этих ионов значительно усиливается и статистически подтверждается.

На фоне ишемии продолжительностью 10 минут при реперфузии исследуемые показатели менялись нижеследующим образом (по сравнению с исходными значениями): на фоне реперфузии продолжительностью 60 минут содержание АЛТ увеличивалось на 13,6%, аспаратаминотрансфераза - на 17,3%; ЛДГ- на 4,4%, КФК - на 30,0%, γ -ГТФ- на 7,2%; креатинина - на 13,3%, общего билирубина - на 45,6%, С-реактивного белка - на 133,3%, мочевины - на 24,3%, МК - на 0,6%. Содержание общего белка и альбуминов при этом снизилось на 8,9% и на 14,6% соответственно, а глобулинов и фибриногена повысилось на 14,0%, на 87,5% соответственно.

Содержание ионов натрия в этот период снизилось на 3,8%, ионов калия увеличилось на 18,5%, ионов хлора снизилось на 3,5%, ионов железа снизилось на 12,5%, ионов кальция - на 14,7%, ионов марганца - на 4,2%, а содержание ионов фосфора повысилось на 10,9%.

На фоне реперфузии продолжительностью 3 часа содержание маркеров поражения печени продолжало повышаться - АЛТ увеличивалось на 31,0%, АСТ - на 52,5%; ЛДГ- на 18,8%, КФК- на 96,4%, γ -ГТФ- на 30,5%, содержание мочевины увеличивалось на 9,3%, креатинина - на 27,8%, общего билирубина - на 74,4%, С-реактивного белка - на 285,2%. И только содержание МК снизилось на 10,2%. Содержание общего белка и альбуминов

снизились на 17,8% и на 22,8% соответственно, а глобулинов и фибриногена повысились на 27,3%, на 108,3% соответственно. Определения в крови макро- и микроэлементов показало, что содержание ионов натрия снизилось на 18,1%, ионов калия увеличилось на 47,8%, ионов хлора снизилось на 6,9%, ионов железа - на 14,0%, ионов кальция - на 29,5%, ионов марганца - на 9,0%, а содержание ионов фосфора повысилось на 17,6%.

На фоне реперфузии продолжительностью 24 часа просматривалась следующая динамика изменений: содержание АЛТ увеличивалось на 55,0%, АСТ - на 88,3%; ЛДГ- на 27,5%, КФК - на 140,7%, γ -ГТФ- на 38,7%. Содержание мочевины снижалось на 22,5%, креатинина повышалось на 40,9%; МК снижалось на 21,5%, общего билирубина повышалось на 124,4%, а С-реактивного белка -на 396,3%. Содержание общего белка и альбуминов снижалось на 22,8% и на 29,5% соответственно, а глобулинов и фибриногена повышалось на 42,0%, на 162,5% соответственно. При этом содержание ионов натрия снижалось на 28,1%, ионов калия увеличивалось на 62,2%, ионов хлора снижалось на 18,0%, ионов железа снижалось на 19,3%, ионов кальция - на 46,5%, ионов марганца - на 13,2%, а ионов фосфора повышалось на 14,4%.

На фоне реперфузии продолжительностью 72 часа содержание АЛТ увеличивалось на 76,4%, АСТ - на 121,8%; ЛДГ- на 40,1%, КФК - на 194,3%, γ -ГТФ- на 56,2%, содержание мочевины снижалось на 47,9%, креатинина повышалось на 45,5%; МК снижалось на 24,6%, общего билирубина повышалось на 221,1%, С-реактивного белка - на 466,7%. Содержание общего белка и альбуминов снижалось на 26,2% и на 34,3% соответственно, а глобулинов и фибриногена повышалось на 46,0%, на 183,3% соответственно. Содержание ионов натрия снижалось на 33,2%, ионов калия увеличивалось на 92,2%, ионов хлора снижалось на 27,2%, ионов железа - на 30,2%, ионов кальция - на 60,5%, ионов марганца - на 17,0%, а ионов фосфора повышалось на 7,5%.

Таким образом, на фоне ишемии печени продолжительностью 10 минут реперфузия во все периоды приводила к увеличению патологических изменений всех исследуемых показателей.

Исследования на фоне ишемии продолжительностью 20 минут показали, что по сравнению с интактными значениями содержание АЛТ увеличивалось на 12,8%, АСТ - на 19,9%; ЛДГ - на 3,4%, КФК - на 28,0%, γ -ГТФ - на 19,6%, содержание мочевины снизилось на 12,5%, креатинина повысилось на 12,3%, МК снизилось на 9,7%, общеглобулина повысилось на 27,8%, а С-реактивного белка - на 105%. Содержание общего белка снизилось на 1,8%, альбуминов на 2,9%, глобулинов повысилось на 2,7%, фибриногена повысилось на 50,0%. Содержание ионов натрия снизилось на 6,6%, ионов калия увеличилось на 15,0%, ионов хлора снизилось на 6,9%, ионов железа - на 3,2%, ионов кальция - на 24,5%, ионов марганца - на 8,1%, а ионов фосфора повысилось на 22,6%.

Таким образом, на фоне ишемии продолжительностью 20 минут происходит патологические сдвиги исследуемых показателей. При восстановлении кровотока в печени наблюдалась следующая картина (по сравнению с исходными значениями): на фоне реперфузии продолжительностью 60 минут содержание АЛТ увеличивалось на 12,1%, АСТ - на 12,1%; ЛДГ - на 7,1%, КФК - на 20,0%, γ -ГТФ - на 10,2%, содержание мочевины снизилось на 12,8%, креатинина повысилось на 7,3%; МК снизилось на 8,5%, общеглобулина повысилось на 20,8%, а С-реактивного белка - на 24,4%. Содержание общего белка снизилось на 5,3%, альбуминов на 8,0%, глобулинов повысилось на 13,6%, фибриногена повысилось на 74,1%. Содержание ионов натрия повысилось на 0,5%, ионов калия - на 16,1%, а ионов хлора на 0,2%. Содержание ионов железа снизилось на 14,4%, ионов кальция - на 23,1%, ионов марганца - на 5,2%, а ионов фосфора понизилось на 14,6%. На фоне реперфузии продолжительностью 3 часа указанные показатели продолжали изменяться: содержание аланинаминотрансферазы увеличивалось на 26,8%, АСТ - на 31,7%; ЛДГ - на 14,6%, КФК -

на 44,4%, γ -ГТФ- на 20,7%. Содержание мочевины снижалось на 25,6%, креатинина повышалось на 14,2%; МК снижалось на 17,5%, общего билирубина повышалось на 42,6%, а С-реактивного белка- на 63,4%. Содержание общего белка снижалось на 10,3%, альбуминов на 15,5%, глобулинов повышалось на 26,6%, фибриногена - на 148,1%. Содержание ионов натрия понижалось на 7,8%, ионов калия - на 32,9%, а ионов хлора - на 7,4%, ионов железа - на 19,8%, ионов кальция - на 45,4%, ионов марганца - на 15,3%. В отличие от всех предыдущих подгрупп, в этой подгруппе содержание ионов фосфора понижалось на 27,6%.

На фоне реперфузии продолжительностью 24 часа изменение показателей продолжалось: содержание АЛТ уже увеличивалось на 64,5%, АСТ - на 79,4%; ЛДГ- на 27,3%, КФК- на 72,5%, γ - ГТФ- на 50,9%. Содержание мочевины в этой подгруппе было снижено на 33,7%, креатинина повышено на 18,2%; МК снижено на 20,9%, общего билирубина повышено на 64,4%, а С-реактивного белка- на 114,6%. При этом содержание общего белка снизилось на 14,5%, альбуминов на 20,1%, глобулинов повысилось на 39,6%, фибриногена повысилось на 203,7%. А изменение содержания в крови биоэлементов однонаправленно продолжаясь имела следующие значения: содержание ионов натрия понижалось на 12,9%, ионов калия - на 54,5%, а ионов хлора понижалось на 13,8%, ионов железа - на 30,2%, ионов кальция - на 63,0%, ионов марганца - на 23,0%, ионов фосфора - на 35,2%.

На фоне реперфузии продолжительностью 72 часа изменения продолжались и при этом уже содержание АЛТ увеличивалось на 81,9%, АСТ - на 109,5%; ЛДГ- на 41,0%, КФК - на 135,0%, γ - ГТФ- на 71,0%, содержание мочевины было снижено на 41,9%, креатинина повышено на 26,2%, МК снижено на 25,4%, общего билирубина повышено на 105,9%, а С-реактивного белка- на 217,1%. Общий белок, продолжая понижаться уменьшился на 18,4%, альбумины снизились на 26,9%, при этом глобулины повысилось на 48,7%, а фибриноген - на 255,6%. Содержание в

крови ионов натрия также продолжало понижаться и оказалось сниженным в этот период на 20,4%, ионы калия снизились на 92,8%, ионы хлора - на 28,2%, ионы железа - на 46,4%, ионы марганца - на 23,0%, ионы фосфора - на 35,2%. Содержание ионов кальция постепенно повышалось и было сниженным всего на 7,3%.

Таким образом, в этой группе на фоне ишемии продолжительностью 20 минут реперфузия печени приводила к патологическим изменениям изучаемых показателей, но эти изменения были менее выраженными, чем при реперфузии на фоне 10 минутной ишемии.

На фоне ишемии продолжительностью 30 минут по сравнению с интактными значениями содержание АЛТ увеличивалось на 26,8%, АСТ - на 36,7%; ЛДГ- на 6,6%, КФК - на 50,4%, γ -ГТФ- на 36,9%, содержание мочевины снизилось на 12,8%, креатинина повысилось на 24,2%, МК снизилось на 15,3%, общего билирубина повысилось на 54,4%, а С-реактивного белка- на 200%. Содержание общего белка снизилось на 2,0%, альбуминов на 5,1%, глобулинов повысилось на 6,0%, фибриногена повысилось на 88,9%. Содержание ионов натрия снизилось на 11,6%, ионов калия увеличилось на 34,6%, ионов хлора снизилось на 10,4%, ионов железа - на 14,7%, ионов кальция - на 36,4%, ионов марганца - на 4,0%, а ионов фосфора повысилось на 11,0%.

Таким образом, в 3-ей группе на фоне ишемии печени продолжительностью 30 минут все показатели изменялись в патологическую сторону, но в большей степени выраженности. Исследование реперфузионных изменений в этой группе не проводилась.

Подводя итоги, проведенной экспериментальной работы по изучению влияния процессов ишемии-реперфузии на функциональное состояние печени и роль различных макро и микро элементов в обострении процесса повреждения гепатоцитов можно сделать следующее заключение. Модель ишемии- реперфузии, созданная нами путем наложения лигатуры на печеночную артерию позволяет получать адекватную модель

ишемии и реперфузии. В результате на фоне экспериментальной модели в ишемии мы наблюдали повышающееся во времени содержания в тканях печени свободных радикалов, таких как продукты перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида при одновременном снижении активности системы антиоксидантной защиты, приводящих, как известно, к прогрессированию оксидативного стресса, что в свою очередь приводит к большему поражению фосфолипидных мембран гепатоцитов, изменяя их функциональные и физико-химические свойства. Эти изменения провоцируют дальнейшие нарушения в тканях печени, активируя иммунные и воспалительные процессы, сопровождаемые изменением в крови животных ферментных (АСТ, АЛТ, ЛДГ общая КФК) и неферментных (содержание общего белка, альбумина, глобулина, МК, мочевины, креатинина, общего билирубина, С-реактивного белка), маркеров поражения печени, изменением биоэлементного состава крови (ионов Na, K, Ca, P, Cl, Fe, Cu, Mn, Zn). Полученные нами результаты показывают, что при ишемии печени происходят изменения не только в печеночной ткани, но в процесс включаются многие системы организма. Перевязывание сосудов печени приводит к полной изоляции органа от функциональных процессов организма. Выключается важная метаболическая и детоксикационная функция печени, что приводит к накоплению в крови токсичных продуктов жизнедеятельности клеток различных органов, к сбою их физиологических функций, а с увеличением времени изоляции печени и к более выраженным органическим изменениям. Поэтому, полученные нами данные, невозможно объяснить только изменениями, происходящими в печени на фоне ишемии. С позиции полиорганности процессов, наблюдаемых при ишемии печени можно объяснить изменения многих жизненно важных показателей организма. Так, в период реперфузии в общий кровоток выходят токсические продукты из печени, в том числе продукты перекисного окисления липидов, цитокины и др., оказывающих повреждающее действие на ткани организма,

усиливая положительную обратную реакцию организма. А накопившиеся в крови токсичные продукты метаболизма клеток, попадая в печень, дополнительно повреждают его ткани. Этим объясняется повышение выраженности перекисного окисления липидов и других показателей в наших экспериментах в период реперфузии после ишемии в течении 10, 20 и 30 минут. Незначительное в процентном отношении, но очень важное для жизнедеятельности организма снижение содержания белка происходит в период ишемии 10, 20 и 30 минут соответственно на 0,9%, 1,8% и 2,0%. В период реперфузии функциональные возможности гепатоцитов как было показано ранее не восстанавливаются, а наоборот, их деструкция усугубляется наличием в крови токсических веществ, которые образовались за период отключения печени от общей системы жизнеобеспечения организма. Поэтому понижение содержания общего белка идет усиленными темпами и к 72 часам реперфузии дефицит белков в крови уже составлял во 2-ой группе 26,9%, а в 3-ей – 19,9%. Как и следовало ожидать, на фоне общей интоксикации и воспалительного процесса, понижается содержание альбуминовой фракции и повышается содержание глобулиновой фракции, уровень фибриногена увеличивается во все периоды ишемии и реперфузии, причем на фоне 20 минутной ишемии в 3-ей группе более интенсивно, чем на фоне 10 минутной ишемии во 2-ой группе. Как видно из результатов содержание в крови исследуемых ферментов, таких как АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК, γ -ГТФ увеличиваются с увеличением времени ишемии. Наглядно демонстрирует повреждение гепатоцитов изменение содержания в крови мочевины, креатина, общего билирубина и С-реактивного белка, продолжающееся и в реперфузионный период. Изменение содержания макро- и микроэлементов в крови животных как в период ишемии, так и во все периоды реперфузии соответствует патологии общих изменений, происходящих в соответствующие периоды экспериментов и согласуются с литературными данными. Также следует отметить, что в реперфузионный период после 20 минутной ишемии печени

патологические изменения исследуемых показателей происходит менее интенсивно. Этот парадокс объясняется активным включением компенсаторно-адаптивных механизмов организма в период ишемии продолжительностью 20 минут.

ВЫВОДЫ

1. Одним из факторов патологических изменений, произошедших в составе крови подопытных животных в период ишемии, вызванным наложением лигатуры на артериальные сосуды печени продолжительностью 10 и 20 и 30 минут связано со снижением активности антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и пероксидаза и общего антиоксидантного статуса. На фоне ишемии и понижения их активности происходит повышение содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, увеличивающееся во времени. После устранения зажатия сосудов и восстановления кровотока в органе продукты перекисного окисления липидов продолжают накапливаться, что связано с общей токсемией.

2. В результате реперфузионного повреждения гепатоцитов снижается белоксинтезирующая функция печени. Особенно негативное действие на состояние организма животных, учитывая их биологическую функцию, оказывает снижение содержания в крови альбуминов. Понижение общего уровня белков плазмы объясняет нарушение водно-солевого обмена, гиперкалиемию, клеточный ацидоз, повышенную токсичность некоторых продуктов метаболизма, которые в норме в крови блокируются альбуминами, и переносятся в пункт назначения.

3. В ишемия-реперфузионный период повреждение гепатоцитов констатируют значительное повышение уровня в крови ферментных и неферментных маркеров поражения печени, таких как АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК, γ -ГТФ, креатинина, общий билирубин, С-реактивного белка и понижение содержания мочевины и МК.

4. Содержание натрия, хлора, железа, кальция и марганца в крови животных снижается в период ишемии и продолжает понижаться в период реперфузии. Наблюдается зависимость содержания макро- и микроэлементов крови от уровня альбуминов. Понижение уровня альбуминов сопровождается понижением уровня ионов железа, кальция и марганца. Содержание калия в крови животных аналогично увеличивается. Все указанные изменения увеличиваются с увеличением продолжительности ишемии.

5. Между изменением уровнем фосфора и кальция в крови прослеживается зависимость от продолжительности периодов ишемии. Увеличение продолжительности ишемии до 20 минут приводило к понижению содержания фосфора и повышению содержания кальция в крови в период реперфузии. Тогда как при реперфузии на фоне 10 минутной ишемии наблюдалось повышение уровня ионов и фосфора и кальция.

6. Защитно-адаптивные функции организма включаются начиная с периода ишемии продолжительностью 20 минут, чем и объясняется более мягкое течение токсемии реперфузионного синдрома в группе животных при реперфузии на фоне 20 минутной ишемии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Qafarova J.R. İşemiya zamanı toxumalarda gedən patobiokimyəvi proseslərin bəzi məqamları // Sağlamlıq, 2014, №4, s. 179-182

2. Qafarova J.R., Xəlilova V.Q, Quliyeva S.V. Реперфузионное повреждение органов // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2015, №2, s. 20-23.

3. Гафарова Ж.Р. Определение биоэлементов в плазме крови экспериментальных животных на фоне моделированной ишемии печени // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2017, № 4, s. 111-114

4. Гафарова Ж.Р. Гараев Г.Ш., Джафарова Р.Э. Токсические вещества, образующиеся при ишемии и их действие на организм // Sağlamlıq, 2017, № 4, s.7-13

5. Гафарова Ж. Р., Гараев Г. Ш., Джафарова Р.Э. Реперфузионный синдром при трансплантации печени и механизмы его развития // Украинский Медицинский Журнал Часопис, Киев, Украина, 2017, №1, с. 77-80.

6. Гараев Г. Ш., Гафарова Ж. Р. Джафарова Р.Э.Определение интенсивности перекисного окисления липидов в тканях печени на фоне экспериментальной ишемии-реперфузии / Сборник материалов конференции the 17th International Conference on European Science and Technology, Мюнхен, 2017, с.91-96

7. Гараев Г. Ш., Гафарова Ж. Р. Джафарова Р.Э.Изучение изменения активности системы антиоксидантной защиты печени на фоне экспериментальной ишемии-реперфузии / Сборник материалов II International Conference on Biology and Medical Sciences, Австрия, 14 декабря 2017, с.42-47

8. Гафарова Ж.Р. Гараев Г.Ш., Джафарова Р.Э. Изменения состава белков в крови в период синдрома ишемии-реперфузии, моделированного нарушением кровотока в печени// «Вестник Российской Военно-Медицинской Академии», 2018, № 2 (62), s. 110-114

9. Gafarova J.R., Jafarova R.A. Changing the balance of micro and macro elements of blood against the background of an experimental model of liver ischemia-reperfusion / Scientific Research of the SCO Countries: Synergy and Integration, Beijing, China 2019, s.110-115

Защита состоится ____ _____ года
в _____ на заседании Диссертационного совета FD 2.07,
действующего на базе Азербайджанского Медицинского
Университета.

Адрес: AZ-1022, Баку, ул. Э.Касумзаде, 14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Азербайджанского Медицинского Университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена
на официальном сайте Азербайджанского Медицинского
Университета (<https://amu.edu.az/>).

Автореферат разослан по соответствующим адресам
_____ года.

Подписано в печать: 25.05.2021
Формат бумаги: А5
Объем: 36827 знаков
Тираж: 70