

На правах рукописи

**ПАРВАНА АГАБАБА кызы ШУКЮРОВА**

**ИЗУЧЕНИЕ ЗАЩИТНОЙ РОЛИ ШАФРАНА ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ СЕТЧАТКИ**

2406.02 - Биохимия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора философии по биологии

**БАКУ-2014**

Диссертация выполнена в лаборатории «Фармакология физиологически активных веществ» Института физиологии им. А.И.Караева НАН Азербайджана

**Научные руководители:**

Доктор биологических наук,  
старший научный сотрудник  
Кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник

**Н.О. ГУДРАТОВ**

**Р.А. БАБАЕВ**

**Официальные оппоненты:**

Доктор биологических наук,  
старший научный сотрудник  
Кандидат биологических наук, доцент

**Ш.А. ТОПЧИЕВА**

**Н.Я. ЕЛЧИЕВА**

**Ведущая организация:**

Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра биохимии

Защита состоится « 29 » 10 \_\_\_\_\_ 2014 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Разового Диссертационного Совета, созданного на основе Диссертационного Совета Д 01.51 по присуждению ученой степени доктора наук и доктора философии при Институте Физиологии им А.И. Караева НАН Азербайджана.

Адрес: AZ 1100, г.Баку, ул.Шариф-заде,2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Физиологии им. А.И.Караева НАН Азербайджана

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2014 г.

**Ученый секретарь**

**Диссертационного Совета,  
кандидат биологических наук**

**Е.О. БАЙРАМОВА**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

*Актуальность работы.* Одной из важных проблем современной медицины, фармакологии и биологии является поиск, выявление и изучение биологически активных веществ из растительного сырья, обладающих лечебным действием. В прошлом столетии прогресс в области фармакохимии привёл к тому, что в медицине увеличилось потребление химических лекарственных средств. Однако последнее десятилетие ознаменовано тем, что интерес биологов, фармакологов и врачей вновь обращен к препаратам растительного происхождения.

Значительный интерес в этом отношении для практической медицины представляет шафран посевной (*Crocus sativus* L.). Ещё с глубокой древности известно лечебное действие шафрана на различные органы и системы организма, так в народной медицине в виде водного настоя рылец применяется как сердечное, а также мочегонное, антисептическое и противосудорожное средство (Дамиров И.А. и др., 1988). В последнее время ученые разных стран изучают полезные свойства шафрана на научной основе, основываясь при этом на эмпирическую информацию. Так шафран обладает лекарственными свойствами, излечивающими более 100 болезней. Исследования по его применению в онкологии (Abdullaev F.I. et al., 2002; 2003; Bakshi H.A. et al., 2009), в неврологии (Akhondzaden S. et al., 2009), в глазной практике (Несруллаева Г.М. и др., 2001; 2002), в качестве антидепрессанта (Akhondzadeh S. et al., 2004), афродизиака (Heidary M. et al., 2008; Hosseinzadeh H. et al., 2008; Shamsa A. et al., 2008), для лечения менструальных расстройств (Agha-Hosseini M. et al., 2008), наличие гипотензивного эффекта (Imenshahidi M. et al., 2010) доказали многогранность действия шафрана.

Несмотря на то, что в Азербайджане проводятся клинические исследования по выявлению лечебного действия водного настоя шафрана при различных патологиях глаза, в доступной литературе нет достаточных данных о его фармакологических, физиологических и биохимических исследованиях.

Дегенеративные изменения сетчатки – наиболее распространенные заболевания глаз, относятся к тяжелым поражениям органа зрения, угрожающие потерей центрального зрения. По официальным данным центра ВОЗ по профилактике устранений слепоты (2003), третье место (8,7%) в мире среди всех

случаев слепоты, после глаукомы и диабетической ретинопатии, занимает возрастная макулярная дегенерация (ВМД) (Klein R. et al., 2001). Риск развития ВМД в течение 5 лет для жителей Западной Европы старше 75 лет составляет 30% (Mukesh B. N. et al., 2004). В России же заболеваемость ВМД составляет 15 человек на 1000 населения.

Свободнорадикальные процессы, степень их интенсификации являются одним из ведущих патогенетических факторов в развитии многих офтальмологических патологий. В литературе активно обсуждается роль окислительного стресса (ОС) в развитии ВМД, первичной открытоугольной глаукомы (Зиангирова Г.Г. и др., 2003), катаракты, увеитов (Кравчук Е.А., 2004), ретинопатий различной этиологии, внутриглазных кровоизлияний (Беленичев И.Ф. и др., 2002; Воробьева М.В. и др., 2006). Многие исследования посвящены изучению взаимосвязи между антиоксидантным статусом и риском развития целого ряда патологий глаз (Гаджиев Р.В., 1992; Шаимова В.А., 2002; Delcourt C. et al., 1999). С этих позиций изучению биологической роли биоантиоксидантов уделяется большое значение. С другой стороны выявление возможных механизмов фармакологического действия экстракта шафрана позволит научно обосновать рекомендацию его дальнейшего использования в практической медицине, как эффективного лекарственного средства для лечения различных повреждений сетчатки.

Таким образом, обобщая все вышеуказанное, становится очевидным важность и актуальность данной проблемы не только для фундаментальной науки, но и для практического здравоохранения.

*Цель и задачи исследований.* Целью данной работы является изучение возможных механизмов лечебного действия экстракта из рылец шафрана при экспериментальной патологии глаза. Для достижения поставленной цели нами были поставлены следующие задачи:

- 1) Изучение влияние экстракта шафрана на интенсивность перекисного окисления (ПОЛ) в фоторецепторной клетке сетчатки при её экспериментальной дистрофии.
- 2) Установить влияние экстракта шафрана на изменения в активности СОД, КТ и ГПО в сетчатке при её экспериментальной дистрофии.

- 3) Оценка характера изменения тиолового обмена в сетчатке при её экспериментальной дистрофии под влиянием экстракта шафрана.
- 4) Изучение динамики изменения активности транспортных АТФ-аз в фоторецепторной клетке сетчатки при её экспериментальной дистрофии под влиянием экстракта шафрана.
- 5) Оценка электроретинограммы (ЭРГ) сетчатки при введении экстракта шафрана на фоне её экспериментальной дистрофии.

*Научная новизна.* Впервые экспериментальным путем, используя биохимические, фармакологические и электрофизиологические методы анализа был осуществлен комплексный подход к выяснению механизма лечебного действия экстракта из рылец шафрана на сетчатку глаза.

Выявлено торможение свободнорадикальных процессов в сетчатке и снижению накопления в ней продуктов перекисного окисления липидов на фоне парабульбарного введения 0,5%-ного раствора экстракта шафрана животным с экспериментальной дистрофией. Показано, что действие экстракта шафрана на сетчатку животных на фоне экспериментальной дистрофии средней тяжести приводит к сохранению активности основных «защитных» ферментов – КТ, СОД и ГП. Обнаружено сохранение содержания различных типов SH-групп и восстановленного глутатиона при введении экстракта шафрана животным с экспериментальной дистрофией сетчатки. Выявлено, что после введения 0,5% водного раствора экстракта шафрана активность транспортных АТФ-аз, ингибированных под воздействием токсического действия моноидуксусной кислоты (МЙУК), повышается и восстанавливается. Установлена лучшая сохранность электрогенеза сетчатки и его восстановление после введения экстракта шафрана животным опытной группы.

*Практическая ценность проведенных исследований.* В современной офтальмологической практике лечение большого арсенала глазных болезней осуществляется главным образом в следующих направлениях: медикаментозное лечение (фармакотерапия), физиотерапевтическое лечение, лазерное лечение и хирургическое лечение.

Принимая во внимание характер проведенных нами исследований, мы рассмотрим лишь первое направление в лечении

данной патологии органа зрения. При медикаментозном способе лечения все используемые медикаменты являются синтетического производства, они вызывают некоторые побочные эффекты со стороны различных органов; в этом заключается их недостаток. Препарат шафрана - уникальное растительное средство, поэтому более глубокое изучение его фармакологических, биохимических и электрофизиологических показателей позволит установить возможный механизм его лечебного действия. А это в свою очередь создаст предпосылки для дальнейшего использования экстракта из рылец шафрана в официальной медицине, в качестве растительного лекарственного сырья для лечения дистрофических и дегенеративных патологий сетчатки. Полученные данные могут быть полезными для усовершенствования имеющихся и разработки новых путей фармакокоррекции с целью предотвращения прогрессирования различных патологий глаза. Так биологическая активность шафрана, выявленная нашими исследованиями, нашла подтверждение в практическом применении. Нами разработан способ изготовления глазной лекарственной плёнки, где главным компонентом является экстракт шафрана (патент на изобретение №ЕА015401В1 от 30.08.2011 по заявке ЕА200801991 от 01.04.2008).

*Основные положения, выносимые на защиту:*

- 1) Парабульбарное введение 0,5% раствора экстракта шафрана животным с моделированной дистрофией сетчатки уменьшает выраженность оксидативного стресса, что обусловлено торможением свободнорадикальных процессов.
- 2) На фоне экспериментальной дистрофии сетчатки средней тяжести наблюдается снижение активности основных ферментов АОЗ – СОД, КТ, ГПО. Под действием экстракта шафрана в сетчатке происходит реактивация исследуемых антиоксидантных резервов и содержания различных типов тиолов.
- 3) Оказывая нормализующее и стимулирующее действие на некоторые биохимические процессы в сетчатке, шафран способствует предотвращению подавления активности транспортных АТФ-азных ферментов.
- 4) На фоне введения экстракта шафрана происходит менее выраженное, по сравнению с контрольной группой, угнетение электрогенеза сетчатки.

- 5) При сравнении действия экстракта шафрана и эмоксипина на сетчатку при её экспериментальной дистрофии выраженность ретинопротекторного действия указанных веществ, по данным электрофизиологических исследований, практически равнозначна.

*Апробация работы.* Основные положения диссертации докладывались на следующих научных мероприятиях: на международной научной конференции «Химия, технология, медицина», посвященной 75-летию образования всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (Москва, 2006); на VII международном симпозиуме «Новые и нетрадиционные лекарственные растения и перспективы их использования» (Москва, 2007); на международной конференции «Актуальные проблемы офтальмологии», посвященной 85-летию академика З.А.Алиевой (28-29 апреля 2008 года, Баку); на IV симпозиуме общества физиологов Азербайджана, посвященной 100-летию академика А.И.Караева (Баку, 2010); The 28<sup>th</sup> international Horticulture Congress “Science and horticulture for people” (Lisbon, 2010); на всероссийской конференции с международным участием «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды», посвященная 85-летию со дня основания института физиологии им.И.П.Павлова РАН (Санкт-Петербург, 2010); на седьмом и восьмом международных междисциплинарных конгрессах «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Крым, Украина, 2011-2012); на II международной конференции «Свободные радикалы, антиоксиданты и старение», посвященная 80-летию академика РАЕН, д.б.н., проф. Д.Л.Теплого (1-3 ноября, Астрахань, 2011); на Российской научно-практической конференции с международным участием «Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие» (Ростов-на-Дону, 2011); на научной конференции молодых ученых «Новый созыв: основы практического применения научно-инновационных исследовательских работ в современных условиях» в рамках «II республиканской ярмарки инновационных идей молодых ученых» (25-27 июля, Новханы, Баку, 2012); на семинарах Института физиологии им. А.И.Караева НАН Азербайджана (14 марта 2008, 24 июня 2010, 27 апреля 2012); на Третьем Национальном съезде Физиологов Грузии, посвященной 75-летию основания Грузинского физиологического общества им. И.С. Бериташвили (26-28 сентября, Тбилиси, 2013) .

*Публикации.* По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, получен патент на изобретение № ЕА015401В1 от 30.08.2011 (по заявке ЕА200801991 от 01.04.2008).

*Структура и объем диссертации.* Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы. Иллюстрационный материал представлен 17 рисунками и 5 таблицами. Библиография включает 272 работы, из которых 6 источников на азербайджанском, 145 на русском и 121 на английском языках.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### ***МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ***

Исследования проводились на 180 белых беспородных крысах и 60 кроликах, содержащихся в обычных условиях вивария.

Экспериментальную дистрофию (пигментный ретинит) средней тяжести моделировали однократным введением в хвостовую вену крыс и в ушную вену кроликов 4%-ого раствора моноiodуксусной кислоты (МЙУК), из расчета 0,5мл на 1 кг веса животного (23-25 мг/кг). Экстракт шафрана вводили парабильбарно в виде 0,5%-ого водного раствора (в дозе 5мг/кг) в течение 20 дней животным опытной группы из 5 животных. Контрольная группа получала физиологический раствор. Материалом исследования являлись сетчатки глаз экспериментальных животных, взятие которого осуществляли на 5-й, 10-й, 15-й и 20-й дни эксперимента, после декапитации животных. Сетчатка для исследования препарировалась после предварительной темновой адаптации животных. Глаза энуклеировали при слабом красном свете и для дезинфекции обрабатывали 70% этанолом в течение 5-10 мин. Об интенсивности ПОЛ судили по содержанию первичных - гидроперекисей (ГП) и вторичного продукта-малонового диальдегида (МДА), которые определяли по методу Asakawa T., Matsushita S. (1980). Содержание тиолов определяли по модифицированной методике Sedlak-Lindsey, основанной на методе Ellman (1968). Сумму активностей Na, K, Mg-АТФ-аз определяли по методу Bonting S.L.(1964) с модификациями Собота (1973). Активность каталазы



определяли с использованием метода Bergmeyer H.U. (1956), активность глутатиопероксидазы определяли по методу Paglia D., Valentine W. (1967), активность СОД в сетчатке определяли по методу Beauchamp C., Fridovich J. (1971). Электроретинограмму (ЭРГ) сетчатки регистрировали с помощью контактной линзы с смонтированным в неё стальным электродом, снабженным щитками-векорасширителями. Зрачок приводился в состояние мидриаза закапыванием 1% раствора атропина. Глаз анестезировали 0,5% раствором дикаина. Линза заполнялась физиологическим раствором. Животное помещалось в звуко- и светонепроницаемую экранированную камеру. Исследования проводили в условиях темновой адаптации. В качестве светового раздражителя применялась вспышка фотофоностимулятора (ФФС). Энергия вспышки 1,4 Дж, длительность стимула составляла 150 мкс. Регистрация электрических потенциалов осуществлялась путём фотографирования с экрана катодного осциллографа С-1-69.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel (Office-2003) (Додж М. и др., 2000), с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, а также непараметрического критерия Уилкоксона (Манна-Уитни) (Гланц С., 1999; Лакин Г.Ф., 1990).

## ***РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ***

Наши данные показали, что экспериментальная токсическая дистрофия сетчатки, вызванная введением МЙУК, сопровождается активацией процессов СРО в сетчатке. Создание в организме энергодифицитного состояния путём одновременного подавления аэробного и анаэробного гликолиза, внутривенным введением МЙУК, вызывает достоверное увеличение интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Тенденция повышения содержания продуктов ПОЛ – гидроперекисей в сетчатке наблюдается у кроликов к 10-му дню опыта (в 2,5 раза). Однако следует отметить, что к 15-му дню опыта наблюдалось достоверное снижение уровня ГП и МДА на 33% и 21% соответственно (при сравнении с показателями, полученными на 10-е сутки наблюдения). Говоря о факторах уменьшающих интенсивность процессов ПОЛ, в первую очередь нужно особо отметить универсальность действия эндогенной АОЗ, за

счёт функционирования которой организм пытается нивелировать нарушенный баланс. Однако, при истощающем стрессе ситуация изменяется. Так, к 20-му дню опыта наблюдается достоверное увеличение содержания продуктов ПОЛ ( $p < 0,05$ ). Вероятнее всего, истощение ресурсов адаптации на фоне пролонгированного стрессового воздействия приводит к истощению резервов АОЗ, в результате чего процесс перекисного окисления липидов приобретает неконтролируемый характер.

Таблица 1.

Динамика изменения содержания гидроперекисей (отн.ед) в тканях сетчатки при её экспериментальной дистрофии на фоне введения экстракта шафрана ( $M \pm m, n=5$ )

Животные	Интактный показатель	Дни эксперимента	Экспериментальная дистрофия	Экспериментальная дистрофия + экстракт шафрана
Крысы	0,363 ± 0,12	5-й день	0,45 ± 0,16	0,24 ± 0,08°
		10-й день	0,727 ± 0,05**	0,363 ± 0,12°°
		15-й день	0,485 ± 0,08	0,33 ± 0,06
		20-й день	0,755 ± 0,33*	0,34 ± 0,12°
Кролики	2,45 ± 0,12	5-й день	3,4 ± 1,0	2,8 ± 0,8
		10-й день	5,6 ± 1,8*	3,6 ± 1,2°
		15-й день	4,3 ± 1,3*	2,3 ± 0,6°
		20-й день	7,1 ± 2,3**	2,0 ± 0,6°°

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ - по сравнению с интактным контролем;

°  $p < 0,05$ , °°  $p < 0,01$ - по сравнению с контрольной группой.

Экспериментальная терапия шафраном, как свидетельствуют наши наблюдения, приводила к снижению гиперлипเปอร์оксидации в тканях глаза. Так, после парабульбарного введения экстракта шафрана, в течение всего срока наблюдения содержание ГП и МДА было заметно ниже, чем в контроле. ( $p < 0,01$ ). В более поздние сроки наблюдения значения МДА в сетчатке приближались к аналогичным параметрам у интактных животных. Эти факты свидетельствуют о

том, что экспериментальная терапия экстрактом шафрана животным с дистрофией сетчатки средней тяжести приводило к эффективному антиоксидантному действию, выражающемуся в снижении активности свободнорадикальных процессов. В этом аспекте особую роль в интерпретации полученных нами экспериментальных данных играют известные в литературе факты об антиокислительных свойствах шафрана (Assimopoulou A. et al., 2005). Торможение свободнорадикальных процессов в сетчатке и снижение накопления в ней продуктов перекисного окисления липидов на фоне введения экстракта шафрана, в свою очередь, может быть составным слагаемым для объяснения механизмов терапевтического действия экстракта шафрана.

В нашей работе уровень АОЗ сетчатки была оценена по концентрации антиоксидантных ферментов – СОД (фермента первой линии защиты), КТ и ГПО (ферментов второй линии защиты). Так, по результатам наших исследований при экспериментальной дистрофии сетчатки средней тяжести на начальных этапах наблюдения происходит снижение активности СОД ( $p < 0,001$ ). Параллельно этому выявлено снижение активности ферментов второй линии защиты – КТ и ГПО, хотя в случае с КТ эти изменения носили статистически недостоверный характер. Общеизвестно, что пониженный уровень антиоксидантных ферментов несомненно способствует усилению процессов ПОЛ, что вероятно в условиях данной патологии и является причиной этого усиления. Однако активность ферментов на 10-е сутки наблюдения несколько повышается, что, по-видимому, можно объяснить как компенсаторной реакцией организма на активацию процессов ПОЛ. Однако по мере накопления патологических изменений в сетчатке происходит снижение исследуемых антиоксидантных резервов, что, вероятно, связано с истощением и недостаточностью ферментов АОЗ. Так, было выявлено падение уровня активности СОД от  $78,0 \pm 6,2$  усл.ед/мг белка на 15-е сутки опыта до  $65,0 \pm 4,7$  усл.ед/мг белка на 20-е сутки опыта, что на 66% ниже интактных величин. Уровень активности ГПО в этот период наблюдения характеризовался уменьшением от  $14,16 \pm 0,57$  нмоль·НАДФ/мг<sub>белка</sub> до  $10,18 \pm 0,48$  нмоль·НАДФ/мг<sub>белка</sub>, что на 57% ниже интактных величин (изменения носили статистически недостоверный характер). Данные ферментативной активности каталазы в указанные сроки наблюдения практически совпадали и составили  $198,0 \pm 0,14$  ед/мл, однако были статистически незначимы.

Таким образом, полученные нами данные о состоянии активности основных ферментов АОЗ свидетельствуют о снижении активности «защитных» ферментов в сетчатке на фоне экспериментальной дистрофии средней тяжести. Это в свою очередь может обуславливаться разбалансировкой или повреждением систем, ответственных за поддержание реакций ПОЛ в клетке на низком, стационарном уровне.

Под действием экстракта шафрана в сетчатке происходит реактивация исследуемых антиоксидантных резервов. Результаты опытов, полученные в опытной группе животных, которые подвергались лекарственному воздействию 0,5% водного раствора экстракта шафрана, показали, что уже в первые десять дней введения происходят менее выраженные колебания ферментативной активности компонентов АОЗ. Можно заметить, что активность КТ на 5-е сутки наблюдения в среднем составляет  $201,4 \pm 0,24$  ед/мг белка, что на 4% ниже интактных величин. А активность СОД на 5-е сутки наблюдения увеличивается в 2 раза ( $p < 0,05$ ), в 1,5 раза – на 10-е сутки опыта, в 2,2 раза – на 15-е сутки наблюдения. На 20-е сутки введения экстракта активность СОД повышается в 3,2 раза, практически достигнув интактных показателей. Аналогичная тенденция наблюдается и при анализе показателей активности ГПО, что коррелирует с данными характера изменения тиолового обмена в сетчатке под влиянием экстракта шафрана при экспериментальной токсической дистрофии.

С другой стороны, чтобы уточнить каким структурно-функциональным нарушениям подвергаются ферменты в сетчатке при её экспериментальной сетчатки и на фоне введения 0,5% раствора экстракта шафрана, нами были исследованы содержания различных типов тиоловых групп, а также глутатиона в фоторецепторной клетке. Так, экспериментальная дистрофия сетчатки, вызванная введением МЙУК, вызывает количественные и качественные изменения в тиоловом обмене сетчатки, что сопровождается уменьшением содержания в сетчатке как белковых SH-групп (CSH, ЛДSH), так и небелковых (трипептида глутатион). С увеличением сроков от начала воздействия токсического агента, т.е. с углублением патологического процесса, ускоряется уменьшение количества тиоловых групп. На 15 и 20-й дни наблюдения уровень ЛДSH групп находился ниже нормы, с максимальным снижением этого показателя на 20-е сутки. На 15-й день отмечено снижение содержания CSH на 30%, с дальнейшим

снижением на 20-е сутки эксперимента на 35%. Причиной снижения количества различных типов SH-групп является их окислительная модификация со стороны продуктов перекисного окисления липидов, которая имеет место при данной патологии.

Изучая действие экстракта шафрана на состояние тиолового обмена в сетчатке на фоне токсической дистрофии средней тяжести, нами были получены экспериментальные данные, свидетельствующие о положительном сдвиге в этом обмене. Общее количество тиолов в сетчатке на 15- и 20-е дни введения экстракта шафрана становится близким к их уровню в интактной группе ( $p < 0,05$ ), а ЛДШ практически полностью восстанавливаются до уровня нормы после введения экстракта шафрана: на 15-й день уровень ЛДШ групп увеличился на 16%, на 20-й день опыта - на 5%. В это время уровень CSH-групп не отличался от уровня интактных животных и составил  $21,5 \pm 0,22$  нмоль/мг белка, против показателя в интактной группе –  $22,35 \pm 0,36$  нмоль/мг белка, и на 49% был выше такового показателя в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Обнаруженное в наших экспериментах снижение содержания глутатиона в сетчатке на фоне дистрофии средней тяжести и восстановление его после введения экстракта шафрана, по-видимому, связано с его нормализующим действием на водорастворимую ферментную антиоксидантную систему.

Следующим этапом нашей работы было исследование активности транспортных ферментов в сетчатке. Наши данные свидетельствуют о том, что при экспериментальной дистрофии сетчатки активность ионотранспортных АТФ-азных ферментов ингибируется под воздействием токсического действия МЙУК, причём это действие больше проявляется на активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы чем  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азы (таблица 2).

В опытной группе животных, которые подвергались лекарственному воздействию 0,5% водного раствора экстракта шафрана, было выявлено, что местное применение шафрана стабилизирует и восстанавливает активность транспортных ферментов сетчатки.

Таким образом, результаты наших опытов показывают, что коррекция процессов свободнорадикального окисления в сетчатке шафраном, обладающим антиоксидантным действием, способствовало восстановлению ультраструктурных изменений активности АТФ-аз.

Таблица 2.

Влияние экстракта шафрана на изменение активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$  АТФ-аз (мкМоль  $\Phi_{\text{H}}$ /мг белка в час) сетчатки кроликов при ее экспериментальной дистрофии ( $M \pm m$ ),  $n=5$

Показатель	Интактный показатель	Дни эксперимента	Экспериментальная дистрофия	Экспериментальная дистрофия + экстракт шафрана
$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФ-аза	10,02±0,2	5-й день	7,77 ± 0,4***	8,16 ± 0,3***
		10-й день	6,04 ± 0,3	8,91 ± 0,4 <sup>°°</sup>
		15-й день	5,31 ± 0,2***	9,26 ± 0,56 <sup>°°</sup>
		20-й день	4,78 ± 0,3*	9,83±0,4
$\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-аза	12,3 ± 0,3	5-й день	10,7 ± 0,6*	8,2 ± 0,7
		10-й день	11,1 ± 0,5	8,37 ± 0,9**
		15-й день	7,12 ± 0,3*	11,1 ± 0,5
		20-й день	6,32 ± 0,2*	11,7±0,3 <sup>°</sup>

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  - по сравнению с интактным контролем;

<sup>°</sup>  $p < 0,05$ , <sup>°°</sup>  $p < 0,01$ , <sup>°°°</sup>  $p < 0,001$  - по сравнению с контрольной группой

Наряду с этим, повышение содержания продуктов ПОЛ в сетчатке одновременно сопровождается дегенеративными изменениями в сетчатке и нарушением её электрической активности. Ещё в 70-х, 80-х годах прошлого века азербайджанскими учеными были проведены фундаментальные нейрофизиологические, электрофизиологические и морфологические исследования при развитии экспериментальной патологии сетчатки различной степени тяжести, и выявлены положительные эффекты влияния селена на сетчатку (Абдуллаев Г.Б. и др., 1975; Алекперова С.А., 1977; Гаджиева Н.А., и др., 1980; Каган В.Е. и др., 1982; Рзаева Н.М., 2009; Рзаева Н.М. и др., 2012). Наблюдаемые в наших исследованиях изменения биоэлектрической активности сетчатки при её экспериментальной дистрофии средней тяжести не противоречат литературным данным. Модель очаговой патологии сетчатки характеризовалась весьма заметным, значительным и статистически

достоверным угнетением ретинального электрогенеза, указывающего на развитие дистрофических изменений в наружных и частично внутренних слоях сетчатки. Так, средний уровень амплитуды а-волны на 5-е сутки эксперимента составила  $70 \pm 13,6$  мкВ, что на 38% меньше исходного значения (в интактной группе –  $100 \pm 5,5$  мкВ,  $p < 0,05$ ) (рис.2). В более поздние сроки (15-е сутки эксперимента) амплитуда а-волны имела тенденцию к некоторому снижению (до  $38 \pm 1,99$  мкВ), однако уже на 20-е сутки наблюдения средний уровень амплитуды а-волны был ниже исходного значения на 30% и составила  $40 \pm 4,46$  мкВ. Амплитуда b-волны общей ЭРГ в контрольной группе на 5-е сутки эксперимента была на 27% ниже исходного значения ( $p < 0,05$ ). Относительно низкий уровень этого показателя был отмечен и при дальнейшем наблюдении: амплитуда b-волны на 20-е сутки наблюдения опыта снизилась до  $48 \pm 4,89$  мкВ (рис.1).

Сопоставление полученных данных с литературными сведениями (Магомедов Н.М. и др., 1990; Мусаев Гальбинур П.И. и др., 1999; Егоров Е.А. и др., 2003) даёт возможность с большей долей достоверности считать, что ингибирование электрической активности сетчатки при дистрофии средней тяжести происходит за счёт нарушения работы катионных насосов фоторецепторной клетки, как результат подавления активности транспортных АТФ-аз под влиянием продуктов ПОЛ и интенсификации самого свободнорадикального окисления.

Угнетение функциональной активности сетчатки после её токсического повреждения на фоне лечения экстрактом шафрана было менее выражено, чем в контрольной группе животных. Показано также, что характер функциональной активности сетчатки на фоне инстилляций шафрана практически повторяет закономерности ЭРГ, отмеченные в интактной группе. Положительный эффект шафрана прежде всего отразился на динамике восстановления амплитуды а-волны ЭРГ, которая, как отмечалось выше, в данной модели ретинального повреждения без лечения значительно снижалась. На фоне парабульбарного введения экстракта шафрана на 15-20-е сутки выявлено возрастание волн ЭРГ на одиночные вспышки света. В этот период наблюдения амплитуда b-волны достигала 72-86%, амплитуда а-волны – 98-116% нормы.

Принимая во внимание тот факт, что в основе развития дегенерации зрительных клеток сетчатки лежат процессы

свободнорадикального окисления, использование антиоксидантов может оказаться своевременным для ретинопротекции сетчатки. В связи с этим можно предположить, что относительно лучшая сохранность электрогенеза сетчатки и его восстановление после введения экстракта шафрана животным опытной группы могут быть связаны с нейропротекторным и ретинопротекторным действием шафрана на ретинальную функцию при данном ретинальном повреждении сетчатки.

В последней серии опытов нами было проведено сравнительное изучение выраженности ретинопротекторного действия экстракта шафрана и эмоксипина на сетчатку в условиях её экспериментальной дистрофии средней тяжести.

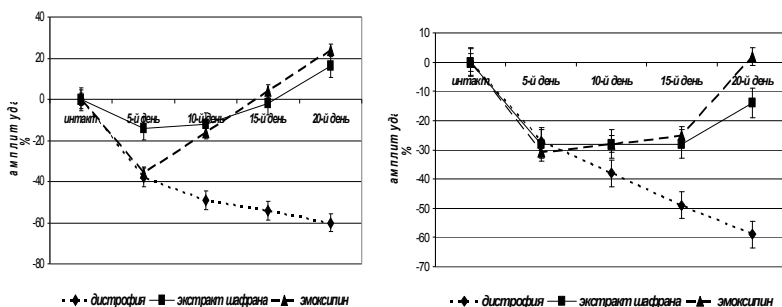


Рис.1. Сравнительное изучение действия экстракта шафрана и эмоксипина на изменение амплитуды а-волны (А) и б-волны (Б) ЭРГ сетчатки кроликов в условиях экспериментальной дистрофии средней тяжести.

По результатам этих исследований мы пришли к выводу, что выраженность ретинопротекторного действия шафрана и эмоксипина практически равнозначна. Однако предположительно, что эффекты шафрана будут более продолжительны. Так, возможность местного введения шафрана позволяет создать депо, из которого биологически активные вещества проникают в ткани и жидкие среды глаз. Также нельзя исключить и процесс активизации собственных защитных механизмов сетчатки на фоне применения экстракта шафрана, что и проявляется в активации биохимических процессов.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что шафран оказывает нормализующее и стимулирующее действие на некоторые биохимические процессы в сетчатке. При этом,



уменьшая выраженность оксидативного стресса, он способствует предотвращению подавления активности транспортных АТФ-азных ферментов, сохранению уровня различных типов тиолов, нормализации метаболических процессов, что в свою очередь приводит к улучшению функционального состояния сетчатки. При этом положительные ретинопротекторные эффекты шафрана на рецепторный аппарат глаза обусловлены его сложным биохимическим составом и сочетанием нескольких механизмов действия.

## ***ВЫВОДЫ***

1. Результаты исследований выявили, что введение экстракта шафрана при экспериментальной дистрофии сетчатки средней тяжести способствует торможению свободнорадикальных процессов в сетчатке и уменьшению накопления в ней продуктов ПОЛ.

2. Полученные нами данные свидетельствуют о снижении активности «защитных» ферментов в сетчатке на фоне экспериментальной дистрофии средней тяжести. Действие экстракта шафрана на сетчатку животных на фоне экспериментальной дистрофии средней тяжести приводит к реактивации исследуемых антиоксидантных резервов и сохранению активности основных ферментов АОЗ – СОД и ГПО.

3. Полученные данные позволяют предположить, что дистрофия вызывает сдвиги в тиоловом обмене сетчатки. Введение экстракта шафрана в определенной мере способствует предотвращению снижению содержания SH-групп и глутатиона в сетчатке при дистрофии. А это в свою очередь дает возможность судить о структурных изменениях ферментов для оценки эффективности антиоксидантных влияний на клеточный метаболизм в условиях дистрофии.

4. Наши данные свидетельствуют о том, что при дистрофии активность транспортных АТФ-аз в сетчатке резко подавляется и этот процесс находится в причинно-следственных взаимосвязях со СРО мембранных липидов. Но наличие у шафрана выраженных антиоксидантных свойств, опосредованно проявляется на функциональном состоянии энзиматических транспортных систем мембран нейрональных элементов сетчатки глаз.

5. На фоне стабилизации процессов ПОЛ наблюдается предотвращение подавления электрической активности сетчатки в условиях введения шафрана при дистрофии средней тяжести.

Сравнительный анализ действия экстракта шафрана и эмоксипина на сетчатку в условиях её экспериментальной дистрофии показал, что выраженность их ретинопротекторного действия практически равнозначна.

б. Установленные низкая интенсивность ПОЛ, эффективная защита активности энзиматических транспортных систем мембран, улучшение антиоксидантного статуса, положительная динамика показателей общей электроретинограммы свидетельствуют об улучшении обменных процессов в сетчатке, что может быть составным слагаемым и иметь значение для объяснения механизма терапевтического действия шафрана. Биологическая активность шафрана, выявленная проведенными исследованиями, нашла подтверждение в практическом применении – патент №ЕА015401В1 30.08.2011 на изобретение «Глазная лекарственная плёнка и способ её изготовления».

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Бабаев Р.А., Садых-заде Р.А., Шукюрова П.А., Гаджиева Б.Х., Аскерова А.Э. Исследование фармакологического действия экстракта шафрана. Научные труды I съезда физиологов СНГ, т.2, Сочи, Дагомыс, 2005, с. 254.
2. Агаев Т.М., Бабаев Р.А., Бабаев Х.Ф., Касумов Ф.Ю., Шукюрова П.А., Гаджиева Б.Х., Магомедова С.Дж. Изучение антиоксидантной активности экстракта шафрана при экспериментальной дистрофии сетчатки. «Химия, технология, медицина» Материалы международной научной конференции, посвященной 75-летию образования всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений, том XVII, Москва, 2006, с. 523-526.
3. Babayev R.A., Şükürova P.A., Naciyeva B.X. Torlu qişanın eksperimental distrofiyası zamanı zəfəran ekstraktının lipidlərin sərbəstradikalı oksidləşməsinə və ATF-aza fermentlərinin aktivliyinə təsiri. “Fiziologiya və biokimyayın problemləri”, AMEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun və Azərbaycan Fizioloqlar cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı, Bakı, 2006, XXIV cild, s.116-122.
4. Бабаев Р.А., Шукюрова П.А., Касумов Ф.Ю., Гаджиева Б.Х. Влияние экстракта шафрана на некоторое биохимические показатели сетчатки при ее экспериментальной дистрофии.

- «Новые и нетрадиционные лекарственные растения и перспективы их использования», Материалы VII международного симпозиума, Москва, 2007, том II, с. 358-360.
5. Babayev R.A., Şükürova P.A., Hacıyeva B.X. Torlu qışanın eksperimental patologiyası şəraitində tiolların miqdarına zəfəran ekstraktının təsiri. “Fiziologiya və biokimyayın problemləri”, AMEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun və Azərbaycan Fizioloqlar cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı, Bakı, 2007, XXV cild, s.43 -47.
  6. Babayev R.A., Babayev X.F. Şükürova P.A., Hacıyeva B.X. Torlu qışanın eksperimental patologiyası zamanı baş verən biokimyəvi proseslərə zəfəran ekstraktının təsiri. «Oftalmologiyanın aktual problemləri», Akademik Z.Ə. Əliyevanın 85-illiyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfransın məqalələr toplusu, Bakı, 2008, s.60-62.
  7. Шукюрова П.А. Изменение содержания сульфгидрильных групп в сетчатке на фоне её дистрофии под влиянием экстракта шафрана. “Fiziologiya və biokimyayın problemləri”, AMEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun və Azərbaycan Fizioloqlar cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı, Bakı, 2008, XXVI cild, s. 353-356.
  8. Бабаев Р.А., Шукюрова П.А., Газиева М.А. Влияние экстракта шафрана на электрическую активность сетчатки при её патологии. “Oftalmologiya” elmi-praktiki jurnalı Bakı, 2009, №1, s.73-75.
  9. Babayev R.A., Şükürova P.A. Distrofiyalı torlu qışanın torlu qışanın antioksidant müdafiə sisteminə zəfəran ekstraktının təsiri. Akademik A.İ.Qarayevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş IV qurultayın materialları, Bakı, 2010, s.89-92.
  10. Babaev R.A., Shukurova P.A., Gadjeva B.H. The impact of saffron extract on several biochemical index of retina under its experimental degeneration. Proceeding of the Georgian National Academy of Sciences, Biomedical series, Tbilisi, 2010, v.36, № 1-2, p.11-16.
  11. Babaev R.A., Shukurova P.A., Gasimov K.M. The examination of saffron extract on free radical oxidation of lipids and activity transport adenosindiphosphatase in retina. Science and horticulture for people. Abstracts, volume II, (Symposia) 28<sup>th</sup> international Horticulture Congress, Lisbon, 2010, p.354.

12. Shukurova P.A., Babaev R.A. Antioxidant effects of saffron extract in rat retina under dystrophy. Science and horticulture for people. Abstracts, volume II, (Symposia) 28<sup>th</sup> international Horticulture Congress, Lisbon, 2010, p.355.
13. Gasimov K.M., Babaev R.A., Shukurova P.A. The biological effect of saffron extract on the various forms of retinal degeneration. Science and horticulture for people. Abstracts, volume II, (Symposia) 28<sup>th</sup> international Horticulture Congress, Lisbon, 2010, p.345.
14. Бабаев Р.А., Шукюрова П.А., Гусейнова Ф.М. Возможная коррекция перекисного окисления липидов экстрактом шафрана при повреждении некоторых отделов глаза в эксперименте. Проблеми екологічної та медичної і клінічної імунології, Київ-Луганськ, 2010, т.98, № 2, с.311-317.
15. Shukurova P.A., Babaev R.A. A study into the effectiveness of the application of saffron extract in ocular pathologies in experiment. J. Georgian medical news, Tbilisi, 2010, № 5 (182), p.38-42.
16. Şükürova P.A. Torlu qişanın eksperimental distrofiyası zamanı antioksidant fermentlərinin fəallığına zəfəran ekstraktının təsiri. “Fiziologiya və biokimyayın problemləri”, AMEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun və Azərbaycan Fizioloqlar cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı, Bakı, 2010, XXVIII cild, s.84 -89.
17. Шукюрова П.А. Антиокислительные свойства экстракта шафрана (*Crocus sativus* L.) при экспериментальной дистрофии сетчатки. «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды», Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 85-летию со дня основания института физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, 2010, с.318-319.
18. Шукюрова П.А., Аллахвердиева А.М. Изучение влияния экстракта шафрана на электрическую активность сетчатки при экспериментальной дистрофии. Тезисы докладов седьмого международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, 2011 с.475-476.
19. Шукюрова П.А., Гудратов Н.О., Бабаев Х.Ф. Изучение влияния экстракта шафрана на состояние антиоксидантной

- защиты и свободнорадикальные процессы сетчатки при её экспериментальной дистрофии. Материалы II международной конференции, посвященной 80-летию академика РАЕН, д.б.н., проф. Д.Л.Теплого, Астрахань, 2011, с.122-124.
20. Бабаев Х.Ф., Шукюрова П.А., Гусейнова Ф.М.. Возможная коррекция  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-активности экстрактом шафрана при повреждении некоторых отделов глаза в эксперименте. Научные труды III Съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека», Ялта, Украина, 2011, с.255.
  21. Шукюрова П.А., Гудратов Н.О., Бабаев Х.Ф. Влияние экстракта шафрана на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность сетчатки при её экспериментальной дистрофии. Сборник мат. Российской научно-практической конференции с межд. участием «Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие», Ростов-на-Дону, 2011, с.398-407.
  22. Шукюрова П.А. Фармакологическая оценка влияния экстракта шафрана на состояние антиоксидантной защиты и свободнорадикальные процессы сетчатки в эксперименте. «Естественные науки» журнал фундаментальных и прикладных исследований, Астрахань, 2012, № 1 (38), с.218-222.
  23. Шукюрова П.А. Роль экстракта шафрана в регуляции окислительного стресса при экспериментальной дистрофии сетчатки. A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun və Azərbaycan Fizioloqlar cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı. Bakı, 2012, XXX cild, s. 229-234.
  24. Шукюрова П.А. Сравнительное изучение действия экстракта шафрана (*Crocus sativus* L.) и эмоксипина на сетчатку в условиях её экспериментальной дистрофии. Gənc alimlərin əsərləri jurnalı. Bakı, 2012, № 6, s.113-121.
  25. Shukurova P.A. The influence of saffron extract on the activity of  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -and  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP ases in retina under its experimental degeneration. Abstracts collection on new challenges in the European area: international Baku forum of young scientists, Baku, 2013, p.235-237.
  26. Shukurova P.A., Babayev Kh. F. Correction of structural impairment of the retina with saffron extracts in eye pathology in

experiment. Proceedings of III national congress of physiologists of Georgia, Tbilisi, 2013, p.227-228.

**Изобретение по теме диссертации:**

Глазная лекарственная плёнка и способ её изготовления. Касимов Э.М., Бабаев Р.А., Гусейнова С.Г., Тагиев С.А., Агаев Т.М., Шукюрова П.А. Патент на изобретение № ЕА015401В1 по заявке ЕА200801991 от 01.04.2008. Зарегистрирован 30.08.2011. Бюллетень Евразийского патентного ведомства, 2011, №4, с.392-393.

**P.A. Şükürova**

**Torlu qişanın eksperimental distrofiyası zamanı zəfəranın qoruyucu təsirinin tədqiqi**

*XÜLASƏ*

Aparılmış tədqiqatların məqsədi xalq təbabətində uzun illər istifadə olunan zəfəranın (*Crocus sativus L., Iridaceae*) müalicəvi təsirinin mexanizmlərinin aşkar edilməsinə həsr olunmuşdur. Torlu qişanın eksperimental distrofiyası modeli siovullar və dovşanlar üzərində bir sıra eksperimentlər aparılmışdır.

Aparılmış tədqiqatlar göstərir ki, unikal kimyəvi tərkibə malik olan zəfəran antioksidant xassəyə malikdir və torlu qişanın eksperimental distrofiya zamanı əmələ gələn toksiki sərbəst radikalları effektiv neytrallaşdır. Məlum olmuşdur ki, zəfəran ekstraktı torlu qişada LPO məhsullarının toplanmasının qarşısını müəyyən qədər alaraq SH-qrupların oksidləşdirici modifikasiyaya uğramasından qoruyur, eyni zamanda Na, K və  $Mg^{2+}$  - ATF-azaların fəallığın bərpa olunmasına səbəb olur

Eyni zamanda torlu qişanın eksperimental distrofiyası şəraitində AOM sisteminin əsas “qoruyucu” fermentlərinin fəallığı aşağı düşür. Zəfəran ekstraktının yeridilməsi fonunda isə tədqiq olunan antioksidant rezervlərin reaktivasiyası və əsas fermentlərin (SOD və QPO) fəallığının qorunub saxlanması baş verir.

Bunula yanaşı torlu qişanın eksperimental distrofiyası zamanı heyvanlara zəfəran ekstraktının 0,5% məhlulunun parabolbar yeridilməsi torlu qişaya retinoprotektor nə neyroprotektor təsiri göstərir. Bu proses də öz növbəsində torlu qişanın elektrik fəallığının artmasına səbəb olur. Belə ki, zəfəran ekstraktı alan heyvanlar qrupunda ERQ komponentlərinin («a» və «b» dalğalarının amplitudasının) nisbətən bərpa olunması müşahidə olunur. Eyni zamanda təcrübələrin sonu «c» dalğasının əmələ gəlməsini torlu qişada biokimyəvi proseslərin stabilləşməsi ilə bağlıdır.

Beləliklə, zəfəran torlu qişanın biokimyəvi proseslərinə tənzimləyici təsir edərək, retinoprotektor təsir göstərir və zədələnmiş toxumada normal metabolizmi bərpa etməklə patologiyanın törətdiyi fəsadların müəyyən qədər aradan qalxmasına səbəb olur və görmə funksiyasının normallaşmasına şərait yaradır.

**The study of protective role of saffron at the experimental dystrophy of retina**

*SUMMARY*

The aim of the present research was to study the mechanisms of the curative action of saffron extract (*Crocus sativus L. Iridaceae*). We conducted a number of experiments on white albino rats and rabbits with experimental models of retinal dystrophy. Therefore, our results indicated that saffron extract, which has a diverse and unique chemical composition, has antioxidant properties. It has been determined, that at dystrophy of retina lipoperoxidation processes is accompanied which by suppression of Na, K-ATP-ase activity, through the oxidative modification of sulfhydryl (SH) groups by free radical oxidation products, lead to a decrease in the levels of all SH groups. Introduction of saffron extract facilitated the stabilization of LPO processes and prevented the decrease in the levels of all SH groups. At the same time a decrease in the activity of "protective" enzyme in the retina on the background of experimental degeneration of moderate severity. Effect of the extract of saffron on the retina of animals leads to reactivation of the studied antioxidant reserves and conservation activity of the main enzymes - SOD and GPO.

The registration ERG after introduction of an extract of a saffron within first 15 days has revealed, appreciable delay of decrease in amplitude of components ERG that is more expressed in indicators "b" waves. After treatment by a saffron, by the experience end, indicators ERG come nearer to indicators intact retinas of healthy rabbits. It is necessary to note especially occurrence from "c" wave which especially accurately was registered by the experience end that is an indicator of stabilization of biochemical processes in a retina.

So, the saffron has stimulating effect on dystrophic affected retina, on the biochemical processes occurring in it, shown in retino-protective action on its receptor apparatus. Normalization of metabolic processes in a retina also leads to increase of its functional activity that in parallel promotes visual acuity increase, improvement of visual functions.



## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО – антиоксиданты

АОС – антиоксидантная система

АОЗ – антиоксидантная защита

ГП – гидроперекиси

ГПО – глутатионпероксидаза

ГР – глутатиоредуктаза

ЗМ-SH – замаскированные сульфгидрильные группы

КТ – каталаза

ЛДSH – легкодоступные сульфгидрильные группы

МДА – малоновый диальдегид

МЙУК – монойодуксусная кислота

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

СР – свободные радикалы

СРО – свободнорадикальное окисление

CSH – суммарные сульфгидрильные группы

GSH – глутатион восстановленный

ЭРГ – электроретинограмма

**AZƏRBAYCAN MİLLİ ELMLƏR AKADEMİYASI**  
**A.İ. QARAYEV adına FİZİOLOGİYA İNSTİTUTU**

---

---

Əlyazması hüququnda

**PƏRVANƏ AĞABABA QIZI ŞÜKÜROVA**

**TORLU QIŞANIN EKSPERİMENTAL DİSTROFİYASI ZAMANI**  
**ZƏFƏRANIN QORUYUCU TƏSİRİNİN TƏDQIQI**

2406.02 – Biokimya

Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi  
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiya işinin

**A V T O R E F E R A T I**

**BAKI-2014**