

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ

Долгатов А.Ю.¹, Корсиков Н.А.¹, Лепилов А.В.¹, Бобров И.П.¹, Долгатова Е.С.¹, Лушникова Е.Л.², Бакарев М.А.²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru;

²ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

Холод и холодовая травма все еще наносят явный экономический ущерб обществу и здоровью граждан России в связи с особенностями географического положения нашей страны. Гипотермия представляет собой критическое воздействие холода на организм, которое приводит к срыву компенсаторно-приспособительных механизмов. Для человека, как для биологической системы, неблагоприятным считают снижение температуры «ядра» до 35 °С и ниже. Главной причиной гипотермии считается потеря тепла на холоде через дыхание и кожу. Печень - один из главных органов, вырабатывающих тепло. Нельзя отрицать, что в условиях гипотермии данный орган играет немаловажную роль. Литературный обзор представляет собой анализ и систематизацию представленной в свободном доступе научной литературы, посвященной физико-химическим и морфофункциональным особенностям реорганизации печени в условиях гипотермического воздействия, регенерации в постгипотермическом периоде. Дальнейшего экспериментального изучения требуют процессы реорганизации печени в условиях холодовой травмы, разработка методов коррекции состояний, сопровождающих гипотермическое состояние. Изучение процессов реорганизации печени в условиях гипотермии, ее регенерации в постгипотермическом периоде является актуальной проблемой и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: холод, холодовая травма, гипотермия, стресс, низкая температура, печень, гепатоцит.

FEATURES OF STRUCTURAL-MORPHOLOGICAL REORGANIZATION OF THE LIVER UNDER COLD STRESS. PROSPECTS FOR FURTHER STUDY

Dolgatov A.Yu.¹, Korsikov N.A.¹, Lepilov A.V.¹, Bobrov I.P.¹, Dolgatova E.S.¹, Lushnikova E.L.², Bakarev M.A.²

¹FSBEI HE «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Barnaul e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru;

²FGBNU "Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk

Cold and cold injury still cause obvious economic damage to society and the health of Russian citizens due to the peculiarities of the geographical location of our country. Hypothermia is a critical effect of cold on the body, which leads to a breakdown of compensatory and adaptive mechanisms. For humans, as for a biological system, a decrease in the "core" temperature to 35 °C and below is considered unfavorable. The main cause of hypothermia is considered to be heat loss in the cold through breathing and skin. The liver is one of the main organs that produces heat. It cannot be denied that in conditions of hypothermia this organ plays an important role. The literature review is an analysis and systematization of freely available scientific literature devoted to the physico-chemical and morfo-functional features of liver reorganization under conditions of hypothermic exposure, regeneration in the post-hypothermic period. Further experimental study requires studying the processes of liver reorganization under conditions of cold injury, developing methods for correcting conditions accompanying a hypothermic state. The study of the processes of liver reorganization under conditions of hypothermia, its regeneration in the post-hypothermic period is an urgent problem and requires further study.

Keywords: cold, cold injury, hypothermia, stress, low temperature, liver, hepatocyte.

В зависимости от уровня снижения температуры тела выделяют несколько типов гипотермии: легкую (32-35 °С), умеренную (28-32 °С), тяжелую (28-20 °С) и глубокую (< 20 °С). Выделяют: первичную и вторичную гипотермию.

Современный этап развития экономики, связанный с урбанизацией, привел к тому, что нелетальные и летальные последствия воздействия холода на организм человека наиболее часто стали встречаться именно в городской местности [1]. Чаще всего летальные повреждения холода возникают у лиц без определенного места жительства или лиц, находящихся в состоянии алкогольного или наркотического опьянения. В малонаселенных территориях, сельской местности жертвой холодовой травмы в основном становится человек, не адаптированный к «жестким» условиям внешней среды, человек, утративший способность передвигаться в связи с травмой, повреждением или болезнью [2].

Несмотря на существующее разнообразие научной литературы, посвященной гипотермии, особенности морфологической реорганизации печени при воздействии низких температур описаны лишь в немногочисленных работах. В научной среде все еще нет единой точки зрения касательно особенностей постгипотермического периода и адаптивных особенностей организма при воздействии гипотермии [3]. В связи с этим систематизация и анализ имеющегося материала, посвященного особенностям гипотермии печени, является весьма актуальной темой для фундаментальной и клинической медицины.

Цель исследования: систематизация последних результатов исследований в области влияния общей гипотермии на морфологию печени.

Материал и методы исследования: научные статьи, учебники, результаты экспериментальных исследований, опубликованные в открытой печати, в электронных версиях и свободно доступные в полнотекстовом варианте. Базы данных: eLibrary; Cochrane; Medline; Embase. Критерии отбора: год выхода не ранее 2011, соответствие содержания исследуемому вопросу. Системный анализ отобранной литературы.

Результаты исследования и их обсуждение. Печень хорошо адаптируется к низким температурам, что подтверждается в исследовании околочасовых клеточных ритмов: в три раза увеличивается количество белка в гепатоцитах, однако колебания ритма сохраняют свою амплитуду, имея лишь некоторую сглаженность в их изменении. В постгипотермическом периоде возникает усиление клеточного обмена в печени [4]. Другие исследования указывают на то, что при условии глубокой гипотермии в митохондриях печени возникает окисление липидов и белков, но при этом нет выраженных изменений в окислении сульфгидрильных групп [5].

При нахождении млекопитающих в зимней спячке их собственная температура значительно падает. При создании условий гибернации искусственным путем, методом гипотермии и гиперкапнии в печени крыс не отмечалось угнетение функций митохондрий, в отличие от истинной спячки у млекопитающих, что говорит о том, что даже при охлаждении печень продолжает свой метаболизм [6].

Исследование интенсивности свободнорадикальных процессов в митохондриях печени при гипотермии показало, что при холодовом повреждении гепатоцитов в их митохондриях возникают значительные сдвиги в свободнорадикальных процессах, показатели которых зависят от продолжительности воздействия охлаждения. Усиливаются процессы перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, а также наблюдается перестройки митохондриальных белков в липидном матриксе. Все вышеперечисленные изменения обратимы, при воздействии низких температур более трех часов возникают клеточные адаптационные механизмы, при помощи которых показатели нормализуются. Для возвращения к исходным показателям активизируется антиоксидантная система, центральное звено в которой занимает глутатион. Также не отрицается усиление дыхания, обусловленное разобщением дыхания и фосфорилирования, как механизм адаптации к длительно воздействующей гипотермии [7].

В практической медицине интенсивно используются методы гипотермии. Так, в трансплантологии печени охлаждение используется как способ консервации органа с целью минимизировать ишемическое повреждение, замедлить обменные процессы, но при этом сохранить функцию органа. Также стоит упомянуть, что этот метод имеет свои пределы - рекомендуется не подвергать орган гипотермии более чем на 8-10 часов, рекомендуемая температура 0-4 °С. При нахождении в более холодных условиях в печени образуются кристаллы льда, которые неизбежно приводят к повреждению гепатоцитов, что делает орган непригодным для пересадки. Одно из негативных свойств воздействия холода на печень - накопление метаболитов, повреждающих орган. Для того, чтобы минимизировать данный фактор, используются консервирующие растворы [8; 9]. При исследовании местной гипотермии на модели ишемического/реперфузионного повреждения печени уровень трансаминаз у группы, подвергшейся гипотермии, был значительно ниже, чем у группы с нормотермией. Морфологически у группы, подвергшейся холодовому воздействию, отмечались тяжелые некрозы лишь в 10% случаев, в 90% случаев некрозы были легкими либо вообще отсутствовали. Местная гипотермия изолированных печеночных долек показала успешную гепатопротекторную функцию, являясь практичным методом для любого вида исследований по сохранению печени *in vivo* [10].

В нормальных условиях толерантность печени к кислородному голоданию составляет 45-60 минут, в зависимости от наличия стеатоза или хронического заболевания печени. Однако этот диапазон может быть увеличен до 120 минут, если индуцирована гипотермия печени. Селективная гипотермия печени предотвращает повреждение ишемическим/реперфузионным повреждением за счет ингибирования высвобождения воспалительных цитокинов, сохраняет микроциркуляцию, предотвращает

гепатоцеллюлярный некроз и лейкоцитарную инфильтрацию, позволяя поддерживать структуру печени [11; 12].

Предполагается, что накопление митохондриального сукцината является ключевым событием при ишемическом/реперфузионном повреждении печени у мышей. Воздействие сукцината во время перфузии печени крыс вызывало дозозависимое высвобождение митохондриального флавиномононуклеотида (FMN) и NADH в перфузатах в нормотермических условиях. Напротив, FMN перфузата был в 3-8 раз ниже в гипотермических условиях, что свидетельствует о меньшем повреждении митохондрий во время холодной реоксигенации по сравнению с нормотермическими условиями. NOPE-обработка индуцировала перепрограммирование митохондрий с загрузкой пула нуклеотидов и эффективным метаболизмом сукцината. Это привело к явному превосходству после трансплантации печени по сравнению с нормотермической перфузией. Наконец, степень митохондриального повреждения во время NOPE-обработки печени донора после циркуляторной смерти, количественно определяемая перфузатом FMN и NADH, была прогностической для функции печени [13].

Многообещающей стратегией, которая может привести к увеличению выживаемости клеток головного мозга после острого инсульта, является терапевтическая гипотермия. Данный метод представляет собой контролируемое снижение температуры тела. Также данный метод является одним из самых сложных методов лечения, который улучшает неврологическое восстановление и результаты лечения у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. В исследовании, проведенном на 101 пациенте с острым инсультом, выявлена достоверная разница значений АСТ и АЛТ при поступлении в зависимости от исхода заболевания. У пациентов, получавших терапевтическую гипотермию, средние значения АСТ снижались через 24 часа (от 32.5 до 31 МЕ/мл), а также значения АЛТ (от 27.5 до 26.5 МЕ/мл), без статистической значимости. В группе выживших с осложнениями значения АСТ коррелировали со шкалой комы Глазго (ШКГ) ($\rho = -0,489$; $p = 0,002$) и шкалой инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) ($\rho = 0,492$; $p = 0,003$), значения АЛТ коррелировали с ШКГ ($\rho = -0,356$; $p = 0,003$), но не с NIHSS. Таким образом, показатели АСТ и АЛТ при поступлении коррелируют с тяжестью клинической картины. Терапевтическая гипотермия оказывает гепатопротекторное действие и снижает показатели АСТ и АЛТ [14; 15].

В результате воздействия гипотермии на печень в модели сердечно-легочной реанимации свиней центральная температура была снижена, в то время как ЧСС, САД, ЦПД не были значительно снижены по сравнению с группой с нормальной температурой. Коэффициент извлечения кислорода был ниже в группе со сниженной температурой, чем в

группе с нормальной температурой. Сывороточные уровни АЛТ, АСТ и ЛДГ увеличились в обеих группах, но незначительно в группе с низкой температурой. Ферментативная активность АТФ печени была намного выше в группе с низкой температурой. Также данная группа показала меньший клеточный отек, воспаление и небольшое количество поврежденных митохондрий по сравнению с группой с нормальной температурой. Эти данные свидетельствуют о том, что непрерывное введение 4 °С физиологического раствора после восстановления спонтанного кровоснабжения может быстро снизить внутреннюю температуру тела, поддерживая стабильное гемодинамическое состояние и балансируя кислородный обмен, которые защищают печень с точки зрения биохимии, энзимологии и гистологии после сердечно-легочной реанимации [16].

В исследовании ультраструктурной перестройки при переохлаждении было показано, что в печени возникают некрозы в центральных отделах печеночных долек, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов со скоплениями мелких гранул липофусцина, а также мононуклеарная инфильтрация. Корреляция данных показателей зависела от времени воздействия раздражающего агента и температуры окружающей среды. В первый час воздействия при температуре -18 °С скорость нарастания повреждений была наиболее интенсивна. В дальнейшем наблюдалось замедление процессов. При температуре -10 °С отмечалось нарастание деструктивных изменений через 3 часа и более. Данная работа также показала, что клетки печени повреждаются асинхронно, начиная с центральных и промежуточных зон ацинусов, с постепенным захватом оставшихся гепатоцитов [3; 17].

При проведении плоидметрического анализа ядер гепатоцитов можно сказать, что низкие температуры вызывают значительное повреждение клеток печени, снижение постройки ДНК в ядрах, увеличение количества двуядерных гепатоцитов. На второй день возникает разнородность ИНДНК в гепатоцитах, что говорит о восстановлении клеток. На пятый день начинается активный восстановительный период, который характеризуется выраженным увеличением клеток с плоидностью. На четырнадцатый день клетки печени заканчивают свое восстановление и приходят в норму, о чем говорит снижение ИНДНК [6]. Аналогичная зависимость отмечается при исследовании ядрышковых организаторов: резкое уменьшение сразу после повреждающего агента, резкое возрастание на вторые - пятые сутки и их восстановление до исходных цифр через две недели. Данные исследования подтверждают высокую регенераторную способность печени при воздействии холодом [18; 19].

Если же рассматривать морфологические изменения в постгипотермии, то количество одноядерных гепатоцитов увеличивалось на 14%, в то же время уменьшалось количество двуядерных клеток в 2.6 раза. Индекс накопления ДНК в ядрах снижался, но увеличивалось число гранул гетерохроматина. Сами ядра приобретали овальную форму, а также

уменьшались в периметре (более чем в 2 раза), объеме (в 1.5 раза) и диаметре (в 1.5 раза). Ядрышковые организаторы преимущественно были расположены по краю ядер. Количество AgNORs и средняя суммарная площадь уменьшались более чем в 2.5 раза [20].

На степень повреждения клеток печени также влияет и среда гипотермии, от которой зависит его скорость. При глубокой гипотермии происходило значительное снижение синтеза ДНК, резко возрастал индекс повреждения клеток, количество диплоидных гепатоцитов увеличивалось в 2 раза, а ИНДНК снизил свои показатели при сравнении с контрольной группой. ИНДНК компенсаторно увеличивался уже на второй день эксперимента с достижением своего максимума к 14-му дню. Синтез ДНК увеличивался к седьмому дню. При воздействии умеренной гипотермии процессы повреждения проходили не так выражено, в отличие от первой группы, процессы адаптации к раздражению происходили более плавно [21; 22].

Немаловажную роль в восстановлении клеток печени при гипотермии выполняют тучные клетки, усиливающие восстановительную функцию. В условиях низких температур тучные клетки увеличиваются в количестве и размере, а также возрастает количество их дегранулирующих форм [23].

В модели индуцированной гипотермии печени при политравме у свиней уровень трансаминаз в сыворотке крови повышался без достижения статистической значимости по сравнению с нормотермическими группами. Функция печени была сохранена после периода повторного согревания у гипотермических животных, но не показала различий в конце периода наблюдения. При окрашивании гематоксилином и эозином гибель клеток была немного увеличена у гипотермических животных, а окрашивание каспазы-3 показало тенденцию к большему апоптозу в гипотермической группе. Таким образом, гипотермия не может значительно снизить повреждение печени в течение первых 48 часов после тяжелой травмы [24].

Экспериментальные исследования доказывают, что терапевтическая гипотермия после асфиксической остановки сердца способствует уменьшению зоны воспалительных реакций в ткани, что, вероятно, связано с активацией антиоксидантной системы организма [25]. В исследованиях ультраструктурной перестройки была установлена асинхронность повреждения клеток печени, а также установлена корреляция возникновения некрозов, дистрофий и инфильтрации в зависимости от времени раздражающего агента и окружающей среды [26-28].

Заключение

Широкое распространение методы гипотермии получили в современной трансплантологии. При соблюдении температурных и временных рекомендаций при

транспортировке органа, а также применении консервирующих растворов возможно минимизировать повреждающие факторы. Также для того, чтобы уменьшить повреждение гепатоцитов, возможно использование селективной гипотермии или НОРЕ-обработки печени при ишемическом реперфузионном повреждении во время трансплантации печени. Продолжаются эксперименты в области терапевтической гипотермии, которая вызывает гепатопротекторное действие и оказывает помощь в поддержании стабильного гемодинамического состояния после сердечно-легочной реанимации.

Плоидметрический анализ ядер гепатоцитов, а также исследований интенсивности свободнорадикальных процессов в митохондриях показал высокую регенеративную способность печени при воздействии холода. В очередной раз показана значимость влияния среды гипотермии на скорость снижения синтеза ДНК, а также индекса повреждения клеток. Тучные клетки при гипотермии увеличиваются в размере и начинают интенсивно дегранулировать, что говорит об интенсивных восстановительных процессах в ткани. На примере исследования количества белка в гепатоцитах показаны высокие адаптивные свойства печени к низким температурам. Воздействие гипотермии на печень требует дальнейших исследований для получения полной картины терморегуляции и адаптации организма к низким температурам.

Список литературы

1. Угаров Г.С., Алексеев Р.З. К вопросу об обезвоживании организма человека в условиях естественной гипотермии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 9. С. 130-133.
2. Голохваст К.С., Чайка В.В. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных (Литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. XVIII. № 2. С. 486-489.
3. Хизриева С.И., Халилов Р.А., Джафарова А.М. Интенсивность свободнорадикальных процессов в митохондриях печени крыс при глубокой гипотермии // Биорадикалы и антиоксиданты. 2018. Т. 5, № 3. С. 75-77.
4. Ченцова С.Н., Фельдман Б.В. Околочасовые клеточные ритмы в клетках печени крыс при токсическом воздействии и искусственной гипотермии // Астраханский медицинский журнал. 2011. С. 53-58.
5. Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И., Крючкова Н.Г., Осипова А.В., Красова А.А. Плоидметрический анализ ядер клеток печени белых крыс при воздействии глубокой гипотермии и в постгипотермический период //

Академическая наука - проблемы и достижения: материалы XIII Международной научно-практической конференции (North Charleston, USA, 22 - 23 августа 2017 г.). Издательство: CreateSpace, 2017. С. 13-20.

6. Угаров Г.С., Алексеев Р.З. К вопросу об обезвоживании организма человека в условиях естественной гипотермии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 9. С. 130-133.

7. Рахмонов З.М., Рахмонова Х.Н., Содиков У.У., Фаттоев Ж.С. Морфофункциональные особенности клеток печени // Stanford Encyclopedia of Philosophy. 2021. Vol. 2. no 6. P. 74-77.

8. Крючкова Н.Г., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Гулдаева З.Н., Орлова О.В., Алымова Е.Е., Соседова М.Н. Исследование ploидности ядер клеток печени белых крыс при воздействии экспериментальной гипотермии в зависимости от среды охлаждения // Судебная медицина. 2019. Т. 5. № S1. С. 69-71.

9. Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Долгатов А.Ю., Гулдаева З.Н., Орлова О.В., Шепелева Н.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А., Молодых О.П. Морфофункциональная характеристика ядер гепатоцитов печени крыс после воздействия гипотермии // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29375> (дата обращения: 21.08.2023).

10. Алябьев Ф.В., Арбыкин Ю.А., Серебров Т.В., Яушев Т.Р., Вогнерубов Р.Н., Мельникова С.Ю., Воронков С.В., Логвинов С.В. Морфофункциональные изменения внутренних органов и некоторых биохимических показателей в динамике общего переохлаждения организма // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2014. Т. 29. № 2. С. 71-74.

11. Eschbach D., Horst K., Sassen M., Andruszkow J., Mohr J., Debus F., Vogt N., Steinfeldt T., Hildebrand F., Schöller K., Uhl E., Wulf H., Ruchholtz S., Pape H., Frink M. Hypothermia does not influence liver damage and function in a porcine polytrauma model // Technol Health Care. 2018. no 26 (2). P. 209-221.

12. Han Y., Song Z.J., Tong C.Y., Li C.S. Effects of hypothermia on the liver in a swine model of cardiopulmonary resuscitation // World Journal of Emergency Medicine. 2020. no 4 (4). P. 298-303.

13. Park Y., Ahn J.H., Lee T.K., Kim B., Tae H.J., Park J.H., Shin M.C., Cho J.H., Won M.H. Therapeutic hypothermia reduces inflammation and oxidative stress in the liver after asphyxial cardiac arrest in rats // Acute and Critical Care. 2020. no 35 (4). P. 286-295.

14. Халилов Р.А., Джафарова А.М., Хизриева С.И., Абдуллаев В.Р. Интенсивность свободно - радикальных процессов в митохондриях печени крыс при умеренной гипотермии различной длительности // Цитология. 2019. Т. 61. № 7. С. 536-547.

15. Schlegel A., Muller X., Mueller M., Stepanova A., Kron P., de Rougemont O., Muiesan P., Clavien P.A., Galkin A., Meierhofer D., Dutkowski P.. Hypothermic oxygenated perfusion protects

from mitochondrial injury before liver transplantation // *Lancet EBioMedicine*. 2020. Vol. 60. P. 103014. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30390-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30390-X/fulltext). (дата обращения: 28.08.2023).

16. Abdo E.E., Figueira E.R.R., Rocha-Filho J.A., Chaib E., D'Albuquerque L.A.C., Vacchella T. Preliminary results of topical hepatic hypothermia in a model of liver ischemia/reperfusion injury in rats // *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017. no 54 (3). P. 246-249.

17. Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Крючкова Н.Г., Бакарев М.А., Молодых О.П. Влияние среды охлаждения на плоидометрические параметры гепатоцитов белых крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019. Т. 167. № 2. С. 163-167.

18. Алябьев Ф.В., Серебров Т.В., Чесалов Н.П., Тарасенко А.В. Динамика ультраструктурной перестройки печени при общем переохлаждении организма // *Инновационная наука*. 2017. № 03-2. С. 245-247.

19. Ченцова С.Н., Фельдман Б.В. Околочасовые клеточные ритмы в клетках печени крыс при токсическом воздействии и искусственной гипотермии // *Астраханский медицинский журнал*. 2011. С. 53-58.

20. Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Долгатов А.Ю., Фоминых С.А., Алымова Е.Е. Морфофункциональная активность ядрышковых организаторов гепатоцитов крыс при глубокой водной гипотермии (экспериментальное исследование) // *International scientific review of the problems and prospect of modern science and education: XLIII international scientific and practical conference*. (Boston, 25 - 26 марта 2018 г.). Издательство: Problems of science, 2018. С. 144-150.

21. Бобров И.П., Лычева Н.А., Крючкова Н.Г., Лепилов А.В., Шахматов И.И., Долгатов А.Ю., Осипова А.В., Красова А.А. Морфофункциональная характеристика ядрышковых организаторов клеток печени при экспериментальном холодовом стрессе и в постгипотермическом периоде // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27366> (дата обращения: 03.09.2023).

22. Долгатов А.Ю., Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Алымова Е.Е., Лушникова Е.Л., Молодых О.П. Морфофункциональная характеристика тучноклеточной популяции печени белых крыс при глубокой иммерсионной гипотермии (экспериментальное исследование) // *Бюллетень медицинской науки*. 2018. № 3 (11). С. 24-28.

23. Комелина Н.П., Польская А.И., Амерханов З.Г. Параметры дыхания митохондрий печени в состояниях естественной гибернации и искусственной гипотермии // *Рецепторы и внутриклеточная сигнализация*. 2015. С. 485-490.

24. Разумов А.С., Вавин Г.В. Проблемы разработки и применения растворов для трансплантатов печени // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019. № 2. С. 102-108.

25. Сохарев А.С., Краснов К.А., Будаев А.В., Краснов О.А., Плотникова Е.Ю. Ишемическое реперфузионное повреждение гепатоцитов при консервации печеночного трансплантата // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 3 (115). С. 66-73.
26. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы // Клиническая медицина. 2014. Т.92, № 9. С. 9-16.
27. Израилова Г.Р., Халилов Р.А., Адиева А.А. Современные подходы к исследованию гипотермии // Фундаментальные исследования. 2014. № 11-5. С. 1046-1058.
28. Merkulova I.A., Avetisyan E.A., Terenicheva M.A., Pevsner D.V., Shakhnovich R.M. Therapeutic Hypothermia in a Cardiac Arrest: Complicated Questions and Unsolved Problems // Kardiologiya. 2020. № 60 (2). P. 104-110.