

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Зуйкова Сергея Александровича на тему «Значение свободно-радикального окисления в патогенезе рака желудка», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
14.03.03 – патологическая физиология

### Актуальность

Диссертационная работа С.А. Зуйкова посвящена интересной проблеме, важной как с фундаментальной, так и с практической точки зрения – исследованию процессов свободно-радикального окисления (СРО) при старении и злокачественных новообразованиях. Важное биологическое значение в этих процессах играет генерация активных форм кислорода (АФК). На сегодняшний день до конца не изучены источники АФК и механизмы их образования, как в клетке, так и во внеклеточной среде. Остаются противоречивыми взгляды разных авторов о влиянии АФК на организм человека, особенно в процессе старения. Поэтому рассматриваемая в работе диссертанта проблема является актуальной.

Одним из важных достоинств работы является тот факт, что автор показал возможность измерения активности ферментов в доступном биоматериале (плазма, эритроциты), которая позволяет характеризовать изменения процессов СРО в опухолевой ткани. Полученные диссертантом результаты могут способствовать созданию новых подходов в диагностике и, возможно, последующему контролю в терапии онкологических патологий желудка.

### Структура и объем диссертации

Работа С.А. Зуйкова построена по традиционной схеме и состоит из следующих разделов: введение; обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты и их обсуждение; анализ и обобщение результатов исследования; выводы; список использованных литературных источников. Объем диссертации составляет 194 страницы, содержит 13 таблиц, 27 рисунков и одну схему. Список литературы содержит 359 источников, из них 88 отечественных и 271 зарубежных авторов.

Во **введении** С.А. Зуйков излагает актуальность работы, не вызывающую сомнений, так как злокачественные новообразования являются одним из основных предметов внимания со стороны здравоохранения во всём мире, а в странах СНГ, считаются второй по значимости причиной смертности среди населения, после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что показатель смертности от онкозаболеваний зависит от множества факторов, как клинических, так и биологических, при этом до сих пор остается не полностью изученным патогенез опухолевого роста, особая роль в котором принадлежит СРО. Данной проблеме в последние годы в литературе уделяется все больше внимания.



Глава **Обзор литературы** начинается с изложения участия АФК в регуляции деления, дифференцировки, старения клеток и механизмах канцерогенеза, а так же особенностям метаболизма опухолевой клетки. Далее диссертант подробно описывает системы генерации АФК, одна из ведущих ролей в которых отводится катаболизму пуриновых нуклеотидов, подчеркнув так же их роль, не только в стимуляции процессов СРО, но и участие в жизненно важных биологических процессах (окислительно-восстановительных реакциях, регуляции кровообращения, биоэнергетики, ангиогенеза и др.). Причем, диссертант подчеркнул особое значение метаболизма пуринов, как системы генерации АФК, в клетках лишенных митохондрий. Описывая системы нейтрализации АФК, автор выделяет ферментативное звено защиты от свободных радикалов, подчеркнув, что ведущая роль в антиоксидантной защите (АОЗ) принадлежит супероксиддисмутазе (СОД) и глутатионпероксидазе (ГПО) – представляющим первую линию защиты от АФК в клетке, описав их функции и изменения их экспрессии при различных патологических и физиологических состояниях. Описывая неферментативные показатели процессов СРО, диссертант подчеркнул важность таких ее представителей как оксид азота (NO) и продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) – кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) и альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) нейтрального и основного характера, которые считаются одним из ранних и надежных индикаторов поражений тканей при свободно-радикальной патологии, отметив их важную роль в этиологии онкозаболеваний. Приятно отметить такой показатель культуры научного исследования, как работа с литературой, где диссертант корректно ссылается на первоисточники, не злоупотребляя ссылками на работы своих коллег или известные обзоры, особенно при описании методических разработок. Практически все разделы диссертации завершаются, как правило, критическим рассмотрением не выясненных моментов и обозначают направления в будущих исследованиях.

В главе **Материалы и методы исследований** представлены объекты исследований, характеристика контрольных групп и больных раком желудка (РЖ). В разделе представлено полное изложение протоколов приготовления образцов и методики измерения изучаемых показателей в биологическом материале (определение активностей ферментов – АДА, КО, супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), а так же концентрации нитратов/нитритов (NOx), кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) и альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) нейтрального и основного характера). Для проведения статистического анализа результатов, автор использовал лицензионный пакет прикладных программ Statistica-10.0 (StatSoft), анализ данных включал в себя оценку их распределения на нормальность. Данная часть диссертационной работы С.А. Зуйковым изложена достаточно подробно и при необходимости, все описываемые методы, могут быть воспроизведены другими исследователями.



В главе **Результаты и их обсуждение**, которая содержит три раздела, изложены все этапы работы и выполнены все поставленные перед исследователем задачи. Из описания результатов, очевидно, что все использованные для решения поставленных задач подходы были уместными. Диссертантом приведено корректное обсуждение полученных результатов. Особенно, с моей точки зрения, следует выделить четвертый раздел работы, посвященный влиянию старения на взаимодействие компонентов системы СРО у здоровых людей и больных раком желудка. Где подробно раскрывается механизм влияния катаболизма пуринов на дисрегуляцию системы АОЗ у больных РЖ при старении, а так же получены статистически значимые взаимосвязи между ферментами, генерирующими АФК и ферментами АОЗ. Причем установлено, что для каждой возрастной группы онкобольных людей имеются свои специфические особенности влияния одних показателей на другие, на изменение которых, помимо возраста, особое влияние оказывает опухолевый процесс.

**Выводы** работы не вызывают сомнения, полностью соответствуя поставленным задачам, изложены лаконично, четко и обосновано. Краткое содержание работы в достаточной степени отражено в автореферате. Полученные результаты достоверны, сделанные выводы обоснованы и подтверждены экспериментальными данными.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертации изложены клинико-экспериментальные и теоретические обоснования взаимосвязи между ферментами, генерирующими АФК и ферментами, входящими в систему их нейтрализации, а также не ферментативными показателями СРО, связанными с опухолевым ростом. Причем, выраженность и направленность показанных изменений метаболизма ферментов АОЗ зависят от тяжести патологического процесса – ранняя или поздняя стадия рака. Установлено влияние старения на ключевые ферменты системы генерации АФК и АОЗ, а так же на изменение продуктов СРО в плазме крови, эритроцитах и в гомогенатах тканей (опухоли и нетрансформированной смежной). Обнаружены новые патогенетические механизмы изменения ферментов системы генерации АФК и АОЗ, а так же продуктов СРО при опухолевой прогрессии. В работе показано, что трансформация пуринового обмена носит системный характер (катаболизм пуринов усиливается в опухолевых узлах, в смежной ткани и в плазме крови), а так же однонаправлена при старении и опухолевой прогрессии, следовательно, повышение активностей ферментов катаболизма пуринов в плазме может отражать рост трансформированной ткани и ее метастазирование. Выявленный дисбаланс в работе ферментативного звена АОЗ, а именно снижение активности ГПО и активация СОД, у больных РЖ, выступает как компенсаторный механизм опухолевого роста, активируемый в условиях оксидативного стресса.



Представленные результаты важны для понимания связи метаболических изменений в опухолевой ткани и в крови больных РЖ. Выполненное исследование расширит представления о патофизиологических механизмах, возникающих при старении и опухолевой прогрессии, а так же позволит разработать алгоритм оценки активности прооксидантных и антиоксидантных показателей для контроля интенсивности метаболических нарушений при РЖ. Практические рекомендации могут в дальнейшем использоваться в научной и клинической практике.

#### **Замечания к работе:**

1. На стр.6 в пункте «Связь работы с научными программами, планами, темами» указано, что работа является фрагментом НИР кафедры биохимии (шифр работы УН 08.01.05), а так же фрагментом НИР кафедры биологической химии, патологической физиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории (шифр работы УН 16.01.15). Хотелось бы уточнить, это опечатка в годах или работа выполнялась одновременно на двух разных кафедрах биохимии, не совсем понятно?

2. Стр. 79 в Разделе 4 содержит характеристику выборки и принцип разделения больных РЖ и здоровых людей по возрастным группам, который был уже подробно описан в разделе Материалы и методы (стр.47).

3. Раздел 4 помимо основных результатов содержит очень много описания к полученным результатам, которые логичнее было бы отобразить в пункте Анализ и обобщение результатов.

4. При описании группы контроля автор использует в разных разделах термины – «здоровые»; условно-здоровые»; «не имеющие онкологических заболеваний» добровольцы». Желательно унифицировать это описание, применив термин относительно или условно здоровые добровольцы.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующее:

1. В Главе 5 (стр. 133-135) при анализе полученных результатов сделаны выводы, что чем выше стадия рака, тем выше активность ферментов, а может как раз таки за счет повышения активности ферментов происходит стимуляция опухолевого роста?
2. В выводе 4 автор приводит данные изменения активности ферментативных систем при старении у больных РЖ. Можно ли на основании, полученных данных, предположить, что с возрастом увеличивается риск развития рака желудка?

Все перечисленные замечания имеют рекомендательный и скорее технический характер, не влияя на общее, благоприятное впечатление о проделанной работе, не подвергая сомнению адекватность использованных методов и достоверность полученных результатов. Работа представляется новой, интересной, проведенной на высоком теоретическом и методическом уровне.



## Заключение

По теме диссертации С.А. Зуйковым опубликовано 25 печатных работ, из которых 7 статей в российских журналах из перечня ВАК, 3 статьи - входящих в перечень ВАК Донецкой Народной Республики, 5 работ в зарубежных изданиях, в том числе, 5 статей опубликованы самостоятельно. Получено 2 патента на полезную модель.

Очевидно, что С.А. Зуйковым проведена огромная, интересная и важная как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте работа. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным экспериментальным данным и являются важным дополнением в понимании процессов СРО в норме и при онкологических заболеваниях. Сформулированные диссертантом положения и полученные выводы могут служить основанием и мотивом для проведения серии последующих фундаментальных и клинических работ.

Работа Зуйкова Сергея Александровича «Значение свободно-радикального окисления в патогенезе рака желудка» является самостоятельно законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой физиологии  
ГУ ЛНР «Луганский государственный  
медицинский университет им. Святителя Луки»

Т.П. Тананакина

Подпись Тананакиной Т.П. заверяю:

Ученый секретарь доцент



Ярцева С.В

Адрес учреждения: 91045, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г, Луганск,  
тел. +380 (642) 34-71-13, 34-71-16

Электронный адрес: <http://lgmu.ru>, [kanclgmu@mail.ru](mailto:kanclgmu@mail.ru)