

ФЕДОТОВА АНТОНИНА ЮРЬЕВНА

**ВЛИЯНИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА НА ОКИСЛИТЕЛЬНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И МОРФОЛОГИЮ
ЭРИТРОЦИТОВ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата биологических наук

Работа выполнена на кафедре физиологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет».

Научный руководитель:

Доктор биологических наук, профессор

**Генинг
Татьяна Петровна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Каюмова
Алия Фаритовна**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Осиков
Михаил Владимирович**

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» (г. Саранск).

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106)

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН и на сайте ИИФ УрО РАН – <http://iip.uran.ru>, с авторефератом – на сайте ВАК РФ <http://vak2.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Существующие на сегодня данные, полученные в результате экспериментальных и клинических исследований, описывающие параметры редокс-зависимых процессов в эритроцитах циркулирующей крови организма-опухоленосителя, достаточно противоречивы и не отражают динамику этих показателей на разных стадиях неопластического процесса.

В научных работах отсутствуют данные по одновременному определению в эритроцитах всех продуктов перекисного окисления липидов в динамике опухолевого процесса. Так, в работах ряда ученых отмечено увеличение уровня малонового диальдегида (МДА) при асцитной опухоли яичников (АОЯ) (Арсланова Д.Р., 2009; Качесова П.С. и соавт., 2016), при раке шейки матки, раке тела матки и раке яичников (Polat M.F. et. al., 2002; Manoharan S. et. al., 2004; Dursun H., 2006; Абакумова Т.В. и соавт., 2011), повышение уровня диеновых конъюгатов (ДК) при раке молочной железы (Окрут и соавт., 2011), раке эндометрия (Солопова Н.В., 2010).

Данные об активности глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах и редокс-статуса глутатиона также противоречивы. Отмечается снижение активности глутатион-S-трансферазы (ГТ) у больных раком эндометрия, раком легкого (Кудряшова Е.В. и соавт., 2009; Солопова Н.В., с соавт., 2010), а также у мышей в динамике развития экспериментального рака шейки матки (Воронова О.С. и соавт., 2012). Повышение активности ГТ выявлено при раке шейки матки и раке яичников (Сурикова Е.Н. и соавт., 2012; Антонеева И.И., 2010). Снижение активности глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах описано у больных раком шейки матки, раком желудка, раком легкого (Mukundan N. et. al., 1999; Кудряшова Е.В., 2009; Жебеленко Я.Г. и соавт., 2012). Увеличение содержания ГПО – у больных раком эндометрия и раком яичников (Солопова Н.В., 2010; Сурикова Е.И. и соавт., 2012). В то же время в результате клинических и экспериментальных исследований выявлено повышение глутатиона в восстановленной и окисленной формах в эритроцитах крыс на ранних стадиях развития гепатомы Морриса 5123 (Watko J., 1997). Отмечено снижение редокс-статуса глутатиона в эритроцитах мышей с опухолью Эрлиха (Navarro J. et. al., 1999). Снижение уровня глутатиона (GSH) в эритроцитах отмечалось как у больных со злокачественными образованиями различной локализации (Белоногов Р.Н. и соавт., 2013, Кудряшова Е.В. и соавт., 2009; Солопова Н.В., 2010; Смирнова О.В. и соавт., 2014), так и в эритроцитах мышей в динамике развития рака шейки матки (Долгова Д.Р., и соавт., 2015).

Разрознены и противоречивы данные об активности антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в эритроцитах при прогрессировании неоплазмы. По данным одних авторов (Агабеков А.И. и соавт., 2014; Manoharan S. et. al.,

2004; Шарипов Ф.К., и соавт., 2005; Dulińska I. et. al., 2006; Абакумова Т.В. и соавт., 2011; Сурикова Е.И. с соавт., 2012), активность СОД и каталазы в эритроцитах снижается. Публикации других авторов (Polat M.F. et. al., 2002; Арсланова Д.Р., 2009; Воронова О.С. и соавт., 2012; Качесова П.С. и соавт., 2016) свидетельствуют о повышении активности этих ферментов.

Публикации, посвящённые вопросам изменения морфологических параметров эритроцитов при канцерогенезе, сегодня редки и фрагментарны. Данные о форме, размерах и топологии эритроцитов, степени влияния на них редокс-статуса плазмы и самих эритроцитов в динамике канцерогенеза отрывочны и противоречивы (Сипров А.В. и соавт., 2017; Сладкова Е.А. и соавт., 2013; Новицкий В.В., 2002; Степовая Е.А., 2003).

Таким образом, влияние канцерогенеза на редокс-статус и морфологию эритроцитов позволит приблизить нас к решению вопроса о механизмах нарушения кислородтранспортной функции, и реологии крови организма-опухоленосителя.

Цель настоящей работы – оценить влияние канцерогенеза на окислительно-восстановительные процессы и морфологию эритроцитов циркулирующей крови.

Основные задачи:

1. Оценить параметры перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов, кетодиенов, основания Шиффа и концентрации малонового диальдегида в эритроцитах и плазме крови крыс в динамике асцитной опухоли яичников.

2. Определить активность ферментативного звена антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, уровня глутатиона в эритроцитах и плазме крови крыс при прогрессировании неоплазмы.

3. Оценить показатели окислительной модификации белков в эритроцитах и плазме крови крыс при развитии неоплазмы.

4. Проанализировать архитектуру, топологию, ригидность эритроцитов крыс в динамике асцитной опухоли яичников и периферической крови женщин при раке яичников.

5. Оценить интенсивность эритропоэза у животных-опухоленосителей и больных раком яичников III стадии.

Научная новизна. В эксперименте на модели асцитной опухоли яичников крыс были выявлены новые данные об изменении уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ), циркулирующих в кровеносном русле эритроцитов.

Впервые оценили уровень активности ферментативного звена системы глутатиона в эритроцитах в стационарную и терминальную фазы при моделировании опухолевого процесса. Оценили архитектуру, ригидность, топологию,

морфологические индексы эритроцитов у экспериментальных животных и больных раком яичников (РЯ) с использованием метода атомно-силовой микроскопии (АСМ), световой микроскопии, что позволило наиболее полно проанализировать их морфологию. Были выявлены корреляционные связи между показателями системы «ПОЛ-антиоксиданты» с индексом трансформации и ригидностью; между ОМБ и индексом трансформации эритроцитов, а также между индексом трансформации, ригидностью эритроцитов и уровнем гемоглобина как в стационарную, так и терминальную фазы роста экспериментальной неоплазмы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные раскрывают связь редокс-статуса эритроцитов циркулирующей крови с изменением их архитектоники в динамике неопластического процесса и представляют интерес для фундаментальной физиологии, экспериментальной онкологии. Данные научного исследования могут быть использованы для преподавания курсов «Физиология», «Патофизиология», «Биофизика». Результаты исследования, определяющие связь редокс-статуса с цитоархитектоникой эритроцитов и уровнем гемоглобина в организме-опухоленосителе, могут быть использованы при изучении механизмов анемий и разработке модели коррекции морфологии эритроцитов циркулирующей крови в экспериментальной патофизиологии. Модельная система визуализации архитектоники эритроцитов с использованием оптической и атомно-силовой микроскопии позволит расширить исследовательскую базу современных микроскопических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогрессирование экспериментальной асцитной опухоли яичников сопровождается усилением перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, истощением пула глутатиона восстановленного при разнонаправленной динамике активности ферментов глутатионовой системы в эритроцитах и плазме крови экспериментальных животных.

2. В динамике развития неопластического процесса в эритроцитах организма-опухоленосителя изменяется топология, возрастает ригидность мембраны, повышается индекс трансформации с увеличением диаметра, длины, высоты, площади и изменения глубины центральной впадины эритроцитов.

3. У крыс с асцитной опухолью яичников на фоне повышения уровня эритропоэтина снижается уровень гемоглобина и число эритроцитов периферической крови.

4. На фоне появления измененных форм эритроцитов, увеличения индекса трансформации и возрастании ригидности эритроцитов у больных раком яичников III стадии отмечается снижение общего числа эритроцитов циркулирующей крови.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные данные внедрены в практику биохимического отдела Научно-исследовательского медико-биологического центра ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» с использованием в качестве референсных значений при обследовании онкологических больных с анемией (2018 г.).

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены на V Всероссийской конференции, посвящённой 15-летию Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (Ульяновск, 2014), Международной научной конференции, посвящённой 75-летию Адыгейского государственного университета «Механизмы функционирования нервной, эндокринной и висцеральных систем в процессе онтогенеза» (Майкоп, 2015), VIII Международной научной конференции «Приоритеты мировой науки: эксперимент и научная дискуссия» (Северный Чарльстон, Южная Каролина, США, 2015), X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015), Всероссийской молодежной конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Ростов-на-Дону, 2016), VI Всероссийской конференции, посвящённой 25-летию образования медицинского факультета Ульяновского государственного университета (Ульяновск, 2016), Международно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2016), VII Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 30-летию Ульяновского государственного университета (Ульяновск, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 5 – в изданиях, рецензированных ВАК, 1 – в электронной международной реферативной базе данных Scopus, 1 – монография.

Объем и структура диссертации. Научная работа состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Работа изложена на 129 страницах, иллюстрирована 18 рисунками и 25 таблицами. Список используемой литературы содержит 236 источников, из которых 119 иностранных.

Личное участие автора. Диссертация выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Планирование научной работы, постановка цели и задач проводились совместно с научным руководителем – Татьяной Петровной Генинг, д.б.н., профессором. Автор принимала непосредственно личное участие в подготовке и проведении экспериментов, обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций. С 2013 по 2018 годы выступала с докладами на международных и российских конференциях, семинарах кафедры физиологии и патофизиологии. Атомно-силовая микроскопия

выполнена совместно с инженером-исследователем лаборатории зондовой и электронной микроскопии научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (зав. лабораторией – к.ф.-м.н. Е.С. Пчелинцева). Исследование гематологических параметров крови проводилось на гематологическом анализаторе Mindray BC 3600 в ГУЗ Областном клиническом онкологическом диспансере. Клинический материал был получен из гинекологического отделения Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. Подбор тематических больных производился при участии д.м.н., профессора И.И. Антонеевой.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили эритроциты периферической крови первичных больных: 25 больных раком яичников, находившихся на лечении с 2015-2017 гг. в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. Подбор пациенток проводили по строго определенным критериям: возраст 40-69 лет; III стадия по FIGO; T3cN₀₋₁M₀ стадия по TNM; гистотип опухоли первичной – серозная цистаденокарцинома; степень дифференцировки – умеренно дифференцированная. В контрольную группу вошли 25 здоровых женщин. Информированное письменное согласие было получено у соматически здоровых и больных лиц. Для моделирования опухолевого процесса использованы инбредные крысы в возрасте 4 месяцев массой 180-200гр, которым внутрибрюшинно в количестве $3,5 \times 10^7$ опухолевых клеток на крысу перевивали штамм асцитной опухоли яичников (штамм рака яичников, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва). Прогрессирование данного типа опухоли проходило в 3 фазы: логарифмическая (с 4-х суток после перевивки), стационарная (с 8-ми суток после перевивки), терминальная стадия (с 13 суток после перевивки). Интенсивность ПОЛ в гемолизате эритроцитов и плазме крови оценивали по уровню ДК, кетодиенов (КД), основания Шиффа (ОШ) по методу Волчегорского И.А. (1989). Уровень вторичного продукта – МДА по методу Андреевой Л.И. (1988). Содержания продуктов ОМБ оценивалось по методу Levine R.L. (1990) в модификации Е.Е. Дубининой, 2006. СОД по методу Дубининой Е.Е. (1989); Nishikimi M. (1972). Определение активности каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и уровня глутатиона восстановленного (GSH) по методу Карпищенко А.И. (1999). Активность глутатионредуктазы (ГР) оценивали по методу Асатиани В.С. (1969). Концентрацию глутатиона окисленного (GSSG) оценивали по методу Ellman G.L. (1972). Данные по активности антиоксидантных ферментов и уровня продуктов ПОЛ пересчитывались на 1 грамм гемоглобина. Концентрацию эритропоэтина у экспериментальных животных и больных раком яичников III стадии оценивали в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа.

Исследование формы, размеров, поперечного сечения, ригидности эритроцитов у экспериментальных животных и больных раком яичников III стадии проводились на свежесушенном мазке крови с использованием атомно-силового микроскопа Solver P47 Pro (NT-MDT, Зеленоград, Россия) в полуконтактном режиме, использовался кантилевер с жесткостью 0,2 N/m, радиус закругления кончика зонда 10 нм. Ригидность мембраны эритроцита оценивали по модулю Юнга. Число сканированных точек в образце – 600. Изображение получали в 2D и в 3D. Морфологические изменения поверхностной архитектоники эритроцитов и подсчет ретикулоцитов оценивали под световым микроскопом Nikon Eclipse E200. Количество эритроцитов дискоидной формы и эритроцитов с измененной формой выражались в процентах, расчет производился на 300 эритроцитов. Подсчет ретикулоцитов производили в 1000 эритроцитов. Гематологические показатели крови животных-опухоленосителей оценивали с помощью гематологического анализатора (Mindray BC 3600).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (Stata 6.0) и стандартных пакетов «Microsoft Excel», 2007. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Коэффициент корреляции Спирмена (r) рассчитывали с помощью компьютерной программы математического анализа (Stata 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Параметры системы «Перекисное окисление липидов-антиоксиданты» при экспериментальной неоплазме

Повышение уровня МДА в эритроцитах циркулирующей крови было выявлено при различной локализации неоплазмы (Антонеева И.И., 2010; Victorino V. et. al., 2014; Polat M.F. et. al., 2002; Manoharan S. et. al., 2004; Dursun H., 2006; Kumar K. et. al., 1991; Абакумова Т.В. и соавт., 2011) и у животных с экспериментальной опухолью (Арсланова Д.Р., 2009; Смолякова Р.М., 2004; Воронова О.С., 2012; Качесова П.С. и соавт., 2016).

Нами были проанализированы параметры различных этапов ПОЛ: первичные продукты – диеновые конъюгаты, промежуточные – кетодиены, малоновый диальдегид и третичные продукты – основания Шиффа. В научной литературе мы не нашли данных по одновременному определению всех продуктов перекисного окисления липидов.

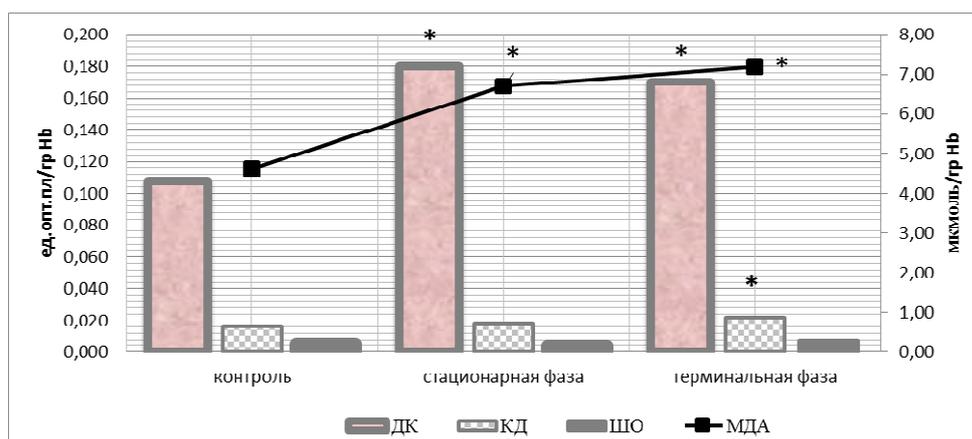


Рисунок 1 – Продукты перекисного окисления липидов в эритроцитах крыс в динамике развития асцитной опухоли яичников

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Нами было выявлено повышение уровня малонового диальдегида в эритроцитах (рисунок 1) и плазме крови крыс с асцитной опухолью яичников (таблица 1) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1 - Продукты липопероксидации в плазме крови у животных-опухоленосителей

Группы	Показатели			
	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Диеновые конъюгаты, ед. опт. пл/мл	Кетодиены, ед. опт. пл/мл	Основания Шиффа, ед. опт. пл/мл
Контроль (n=62)	4,207±0,244	0,925±0,012	0,075±0,003	0,006±0,001
Стационарная фаза (n=64)	7,906±0,744*	0,902±0,017	0,072±0,006	0,005±0,001*
Терминальная фаза (n=64)	7,981±0,475*	0,883±0,019	0,071±0,007	0,011±0,003

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Уровень основания Шиффа в плазме крови статистически значимо снизился в стационарную фазу, а в терминальную фазу значимых изменений не наблюдалось (таблица 1). Изменение уровней диеновых конъюгатов и кетодиенов в плазме крови были статистически незначимы (таблица 1).

В нашем исследовании было выявлено достоверное повышение содержания диеновых конъюгатов в эритроцитах в динамике развития неоплазмы (рисунок 1). Повышенное содержание ДК было отмечено в эритроцитах женщин с раком молочной железы (Окрут И.Е. и соавт., 2011), у пациенток со злокачественными опухолями эндометрия (Солопова Н.В., 2010), в эритроцитах больных эритремией (Елкина Н.М., 2013). В литературе также имеется информация об увеличении первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах крови у больных раком прямой кишки III стадии.

Изменение уровней КД и ОШ в эритроцитах крыс в динамике прогрессирования неоплазмы были статистически незначимы (рисунок 1).

Таким образом, полученные нами данные позволили предположить, что накопление в эритроцитах промежуточных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида – следствие системного действия неоплазмы на организм.

В плазме крови МДА возрастал на поздних стадиях рака тела матки, рака легкого и при экспериментальной лимфосаркоме Плисса (Генинг Т.П., 2008; Белоногов и соавт., 2009; Качесова П.С. и соавт., 2016). Снижение уровня МДА выявлено при раке шейки матки на IV стадии, при раке яичников (Антонеева И.И. и соавт., 2010; Абакумова Т.В. и соавт., 2011). В сыворотке больных неходжкинской лимфомой отмечено повышение МДА (Morabito F. et al., 2004). У больных с миеломой содержание МДА в плазме крови близко к норме (Смирнова О.В. и соавт., 2014).

Несколько иная ситуация имела место при оценке активности в эритроцитах ферментативного звена антиоксидантной системы. Нами выявлено повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы по сравнению с контролем в стационарную и терминальную фазы роста неоплазмы (таблица 2). На сегодня не существует единого мнения относительно активности СОД и каталазы в динамике развития неоплазмы. По данным одних авторов (Агабеков А.И. и соавт., 2014; Manoharan S. et al., 2004; Шарипов Ф.К., и соавт., 2005; Dulińska I. et al., 2006; Сурикова Е.И. и соавт., 2012) активность СОД и каталазы в эритроцитах снижается, при этом авторы полагают, что прогрессирующая недостаточность активности СОД определяет системную активацию процессов ПОЛ в неопластических процессах определённой локализации (Чеснокова Н.П. и соавт., 2015). Данные других авторов (Polat M.F. et al., 2002; Арслановой Д.Р., 2009; Воронова О.С. и соавт., 2012) свидетельствуют о повышении активности СОД и каталазы. Существует предположение о том, что увеличение в эритроцитах деятельности антиоксидантных ферментов может быть компенсаторной в ответ на усиление окислительного стресса (Polat M.F. et al., 2002).

Таблица 2 – Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах крыс в норме и при экспериментальной неоплазме

Группы	Показатели	
	Супероксиддисмутаза, усл.ед./гр Hb	Каталаза, ммоль/мин/гр Hb
Контроль (n=62)	1,178±0,064	10,37±0,890
Стационарная фаза (n=64)	1,245±0,075	16,13±0,140*
Терминальная фаза (n=64)	1,372±0,122	13,16±1,242*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Мы получили значимое повышение активности каталазы в плазме крови на всех

стадиях роста опухоли ($0,275 \pm 0,165$ ммоль/мин/л и $0,690 \pm 0,179$ ммоль/мин/л против контроля $0,235 \pm 0,038$ ммоль/мин/л соответственно). Подобное увеличение отмечают у больных с множественной миеломой и раком яичников (Абакумова Т.В. и соавт., 2011; Смирнова О.В., 2014; Горошинская И.А., 2013). Снижение активности каталазы отмечается при раке шейки матки (Антонеева И.И., 2010). Активность глутатионпероксидазы, по нашим данным, в стационарную фазу развития неоплазмы не отличалась от контроля, а в терминальную фазу была значимо снижена по сравнению с контролем (таблица 3). Снижение активности глутатионпероксидазы в эритроцитах было зарегистрировано также у больных раком шейки матки и раком желудка (Mukundan N. et.al., 1999; Желебенко Я.Г. и соавт., 2012). Повышенное содержание глутатионпероксидазы в эритроцитах выявлено у больных раком эндометрия и раком яичников (Солопова Н.В., 2010; Сурикова Е.И. и соавт., 2012). Глутатион окисленный восстанавливает глутатионредуктазу, активность, которой, по нашим данным, была снижена в эритроцитах в динамике развития неоплазмы (таблица 3).

Таблица 3 – Активность системы глутатиона в эритроцитах крыс при неопластическом процессе

Ферменты антиоксидантной системы (АОС)	Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мин/гр Hb	Глутатион-редуктаза, мкмоль/мин/гр Hb	Глутатион-пероксидаза, мкмоль/мин/гр Hb
Контроль (n=62)	$0,063 \pm 0,003$	$0,089 \pm 0,026$	$0,584 \pm 0,057$
Стационарная фаза (n=64)	$0,087 \pm 0,005^*$	$0,045 \pm 0,010^*$	$0,617 \pm 0,051$
Терминальная фаза (n=64)	$0,076 \pm 0,007^*$	$0,069 \pm 0,015$	$0,367 \pm 0,045^*$

Примечание. * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Снижение уровня глутатионредуктазы было выявлено при экспериментальном раке шейки матки (Воронова О.С. и соавт., 2012). Повышение уровня ГР – при раке яичников (Сурикова Е.И. и соавт., 2012).

Таблица 4 – Система глутатиона в плазме крови крыс при экспериментальной неоплазме

Группы	Показатели		
	Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мин/л	Глутатион восстановленный (GSH), мкмоль/л	Отношения GSH/GSSG
Контроль (n=62)	$0,042 \pm 0,003$	$0,459 \pm 0,039$	$13,6 \pm 4,41$
Стационарная фаза (n=64)	$0,034 \pm 0,003^*$	$0,425 \pm 0,108^*$	$15,88 \pm 5,75^*$
Терминальная фаза (n=64)	$0,036 \pm 0,002$	$0,417 \pm 0,023$	$20,25 \pm 4,54$

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Одновременно наблюдалось значимое снижение уровня глутатиона восстановленного в плазме крови крыс в стационарную фазу. В терминальную фазу роста опухоли достоверных изменений уровня глутатиона восстановленного не наблюдалось (таблица 4).

В плазме крови животных-опухоленосителей было отмечено прогрессирующее увеличение в стационарную фазу отношения GSH/GSSG, в терминальную фазу значимых изменений не было выявлено (таблица 4). Одновременно наблюдалось значимое снижение активности глутатион-S-трансферазы.

Было выявлено прогрессирующее падение уровня глутатиона восстановленного и отношения GSH/GSSG в эритроцитах при моделировании опухолевого процесса (таблица 5).

Таблица 5 – Уровень глутатиона восстановленного и отношения GSH/GSSG в эритроцитах при экспериментальной неоплазме

Группы	Показатели		
	Контрольная группа (n=62)	Стационарная фаза (n=64)	Терминальная фаза (n=64)
Глутатион восстановленный (GSH), мкмоль/гр Hb	2,438±0,532	2,005±0,443	1,391±0,340*
Отношения GSH/GSSG	200,9±23,49	149,7±19,96*	158,7±20,32*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$); GSSG – глутатион окисленный.

Снижение редокс-статуса GSH имело место в крови мышей с опухолью Эрлиха (Navarro J. et al., 1999), в эритроцитах у пациентов с опухолевыми процессами различной локализации (della Rovere F. et al., 2000; Pastore A. et al., 2003; Антипенко Е.А., 2009). В то же время в литературе доступны данные о повышении GSH и GSSG в эритроцитах крыс на ранних стадиях развития гепатомы Морриса 5123 (Batko J., 1997). Повышение уровня глутатиона отмечается при раке яичников и экспериментальной лимфосаркоме Плисса (Сурикова Е.И. и соавт., 2012; Качесова П.С. и соавт., 2016). При этом авторы отмечали на поздних стадиях понижение уровня GSH и соотношения GSH/GSSG при сохраняемом повышенном уровне глутатиона окисленного. Снижение уровня глутатиона в эритроцитах отмечалось у больных со злокачественными образованиями (Белоногов Р.Н. и соавт., 2013, Кудряшова Е.В. и соавт., 2009; Солопова Н.В., 2010; Смирнова О.В. и соавт., 2014), в эритроцитах мышей в динамике развития рака шейки матки (Долгова Д.Р., 2015).

В качестве «ловушки» для свободных радикалов выступает глутатион восстановленный (Калинина Е.В. и соавт., 2014), а опухолевые состояния вызывают его истощение (Pastore A. et al., 2003). Полученные нами данные о динамике глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (снижение активности которых, возможно,

является результатом влияния неоплазмы) позволили предполагать не только истощение GSH, но и снижение его образования в эритроцитах при развитии экспериментальной неоплазмы. Глутатион восстановленный использует глутатион-S-трансферазу для детоксикации ксенобиотиков и пероксидов. Нами выявлено увеличение активности ГТ в эритроцитах в динамике развития неоплазмы (таблица 3). Повышение активности глутатион-S-трансферазы в эритроцитах больных раком яичников и раком шейки матки показано в работах (Сурикова Е.Н. и соавт., 2012; Антонеева И.И., 2010). Снижение активности глутатион-S-трансферазы показано при раке эндометрия и при развитии экспериментального рака шейки матки (Кудряшова Е.В., и соавт., 2009; Солопова Н.В. и соавт., 2010; Воронова О.С. и соавт., 2012).

Данное повышение активности ГТ может быть оправданным на фоне повышения концентрации активных форм кислорода и усиления ПОЛ, однако это также приводило к истощению пула GSH.

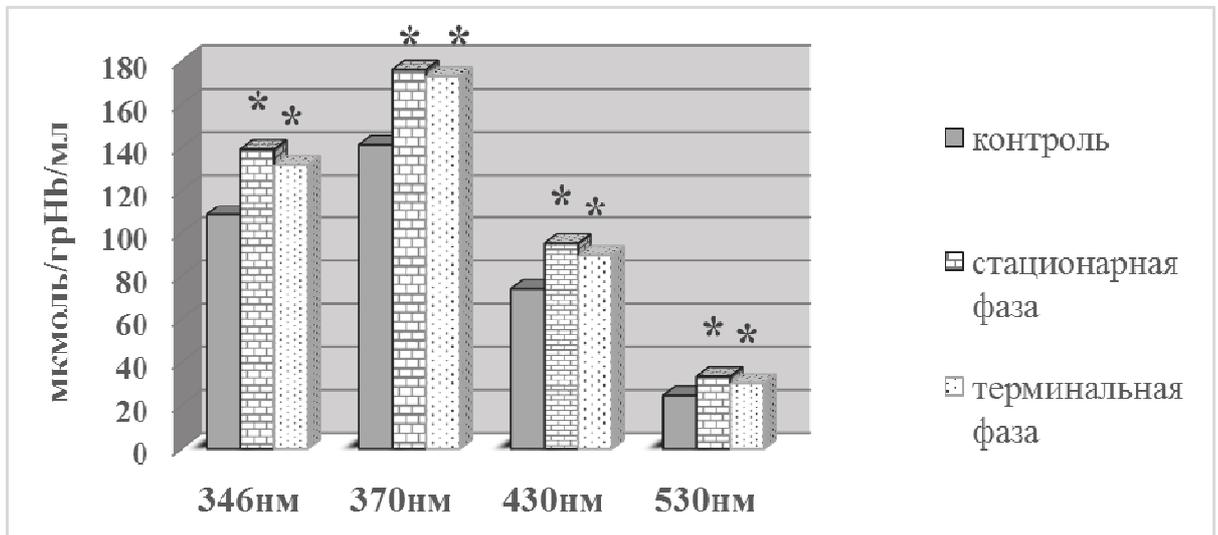


Рисунок 2 – Уровень карбонильных производных белков в эритроцитах в динамике экспериментальной неоплазмы

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$). 346 нм – альдегидные группы нейтрального характера; 370 нм – кетонные группы нейтрального характера; 430 нм – альдегидные группы основного характера; 530 нм – кетонные группы основного характера.

Нами было выявлено значимое повышение уровня карбонильных производных нейтрального, основного характера в эритроцитах (рисунок 2) и плазме крови крыс в динамике развития неоплазмы (рисунок 3). При этом нарастание уровней продуктов ОМБ от стационарной к терминальной фазе роста неоплазмы, возможно, объясняется тем, что на начальных стадиях окислительного стресса образуются комплексы окисленных липидов с реактивными группировками белков. Эти комплексы, предположительно, обладая антиоксидантными свойствами, защищают липиды и белки от окислительной модификации с участием активных форм кислорода, образующихся в системах, содержащих железо и перекись водорода (Zamora R.et. al., 1997). На

последующих стадиях функция этих комплексов снижается и происходит накопление окисленных белков.

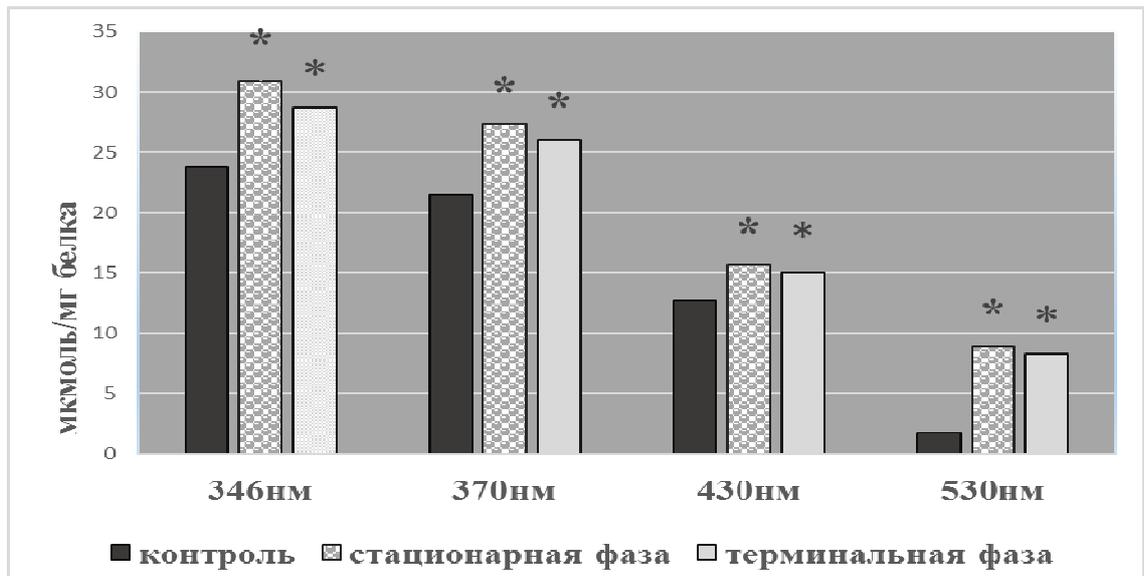


Рисунок 3 – Уровень карбонильных производных белков в плазме крови в динамике экспериментальной неоплазмы

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

В литературе представлены результаты целой серии исследований, подтверждающие усиление окислительной модификации белков при различной неопластической локализации. Так, в работе Горошинской И.А. при раке яичников отмечается усиление уровня карбонильных производных белков при 430 нм и 530 нм с образованием карбонилового стресса (Горошинская И.А. и соавт., 2013). Отмечается увеличение карбонильных белков в плазме крови за счет альдегидных и кетонных производных при распространённом новообразовании эпителиальной ткани (Обухова Л.М., 2017). Усиление спонтанного окисления белков плазмы отмечается при прогрессировании рака шейки матки (Неродо Г.А. и соавт., 2014). Также повышение содержания производных белков в плазме крови отмечается у животных с лимфосаркомой Плисса, больных раком мочевого пузыря, раком легкого, раком яичников, раком шейки матки, острых и хронических лейкозах, колоректальном раке, злокачественном новообразовании эпителиальной ткани (Кулакова К.В. и соавт., 2012; Ylmaz I.A., et al., 2003; Белоногов и соавт., 2013; Горошинская И.А. и соавт., 2013; Неродо Г.А. и соавт., 2014; Тургунова Л.Г. и соавт., 2006; Yeh C.C et al., 2010; Обухова Л.М., 2017). Увеличение в эритроцитах продуктов окислительной модификации белков отмечается на II и IV стадии развития рака легкого (Белоногов Р.Н., и соавт., 2010). Увеличение количества ОМБ в эритроцитах (370 нм) встречается при экспериментальном раке шейки матки. При 346, 430 и 530 нм данные не отличались от контроля (Долгова Д.Р. и соавт., 2015).

2. Изменение морфологических параметров эритроцитов при неопластических процессах

В нашем исследовании наблюдалось снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина циркулирующей крови у животных-опухоленосителей (таблица 6).

Таблица 6 - Показатели эритропоза в организме-опухоленосителе при развитии асцитной опухоли яичников

Показатели	Контроль	Стационарная фаза	Терминальная фаза
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	7,2 \pm 0,05	6,4 \pm 0,08*	6,0 \pm 0,04*
Гемоглобин г/л	156,7 \pm 9,66	112,23 \pm 7,87*	102,67 \pm 7,01*
Ретикулоциты (абс.знач) $\times 10^{12}/л$	0,075	0,074	0,080
Эритропоэтин пг/мл	23,7 \pm 0,34	74,2 \pm 8,82*	48,1 \pm 6,45*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Анализ показал тенденцию к снижению количества эритроцитов и значимому снижению уровня гемоглобина у больных раком яичников III стадии (таблица 7). Подобные изменения зарегистрированы у больных с колоректальным раком, раком шейки матки и раком легкого (Пумпур А.С., 2017; Стуклов Н.И. и соавт., 2016; Даулетпаева Ж.О. и соавт., 2016), а также у крыс Вистар при развитии карциносаркомы (Тулеутаев М.Е. и соавт., 2016; Лаврова В.С., и соавт., 2006), предполагая токсическое влияние опухоли на систему кроветворения. Усиленное разрушение эритроцитов отмечается при раке легкого, пищевода, языка, рака простаты и у экспериментальных животных (Новицкий В.В. и соавт., 2002; Чернова Е.Н., 1988). В то же время в работе Трашкова А.П. показано снижение количества эритроцитов циркулирующей крови у животных-опухоленосителей с асцитной опухолью яичников на 4 и 8 сутки роста опухоли (Трашков А.П. и соавт., 2012).

Таблица 7 – Показатели эритропоза у женщин с раком яичников

Показатели	Контрольная группа доноров (n=25)	Больные РЯ (n=25)
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,68 \pm 0,051	4,11 \pm 0,190
Гемоглобин г/л	142,28 \pm 2,75	115 \pm 5,64*
Ретикулоциты (абс.знач) $\times 10^{12}/л$	0,056	0,060
Эритропоэтин пг/мл	15,8 \pm 2,0	14,43 \pm 1,83

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Для оценки эритропоза мы определили уровень эритропоэтина и содержание ретикулоцитов у животных-опухоленосителей и больных раком яичников III стадии. Нами было отмечено повышение концентрации эритропоэтина у крыс с асцитной

опухолью яичников. Количество ретикулоцитов не отличалось от контрольной группы (таблица 6). Повышение уровня эритропоэтина у крыс с карциносаркомой отмечено в работе М.Е. Тулеутаева (2016), в то же время в ряде работ выявлено, что на фоне повышения эритропоэтина имело место снижение количества эритроцитов в крови (Barosi G, 1997, Ozguroglu M. et al., 2000). У больных раком яичников III стадии концентрация эритропоэтина и количество ретикулоцитов не отличалось от соматически здоровых женщин (таблица 7).

У животных-опухоленосителей было выявлено достоверное снижение показателей гематокрита и концентрации гемоглобина. При прогрессировании неоплазмы выявлены пойкилоцитоз и анизоцитоз (таблица 8). Отмечены изменения формы эритроцитов периферической крови при различной локализации (раке опухоли головы и шеи, раке желудка, раке легкого) (Степовая Е.А., 2003; Новицкий В.В., 2002).

Таблица 8 – Показатели эритроцитов периферической крови крыс в динамике развития асцитной опухоли яичников

Показатели	Контроль	Стационарная фаза	Терминальная фаза
Ht %	38,1±0,5	34,3±0,5*	31,3±0,3*
MCV, фл	52,8±0,8	53,3±0,7	53±0,5
MCH, пг/мл	21,30±2,01	15,8±1,6*	17,2±1,3
MCHC, г/л	401±±38	295,7±31,3*	318,5±28,1*
RDW-CV	0,166±0,002*	0,185±0,002*	0,2±0,001*
RDW-SD	32,1±0,2	33,1±0,2*	34±0,2*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$). MCV – средний объем эритроцита; MCH – параметр среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; RDW-CV – коэффициент вариации размеров эритроцитов; RDW-SD – относительная ширина распределения эритроцитов по объему.

Метод атомно-силовой микроскопии предоставляет возможность изучать параметры клеток, не прибегая к длительной и сложной фиксации, тем самым минимально искажать получаемую информацию. Данная методика позволяет измерять упругие свойства поверхности клеток (Плескова С.Н., 2011).

На рисунках 4-6 представлены: топология, боковое сечение профиля, изображение в 3D эритроцитов здорового животного и животных-опухоленосителей.

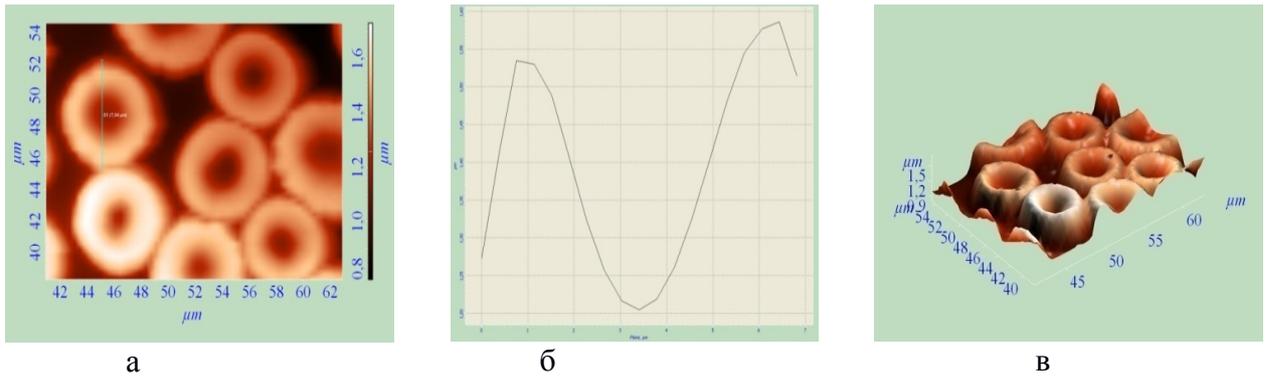


Рисунок 4 – Топология (а), боковое сечение профиля (б) и изображение в 3D (в) интактных эритроцитов

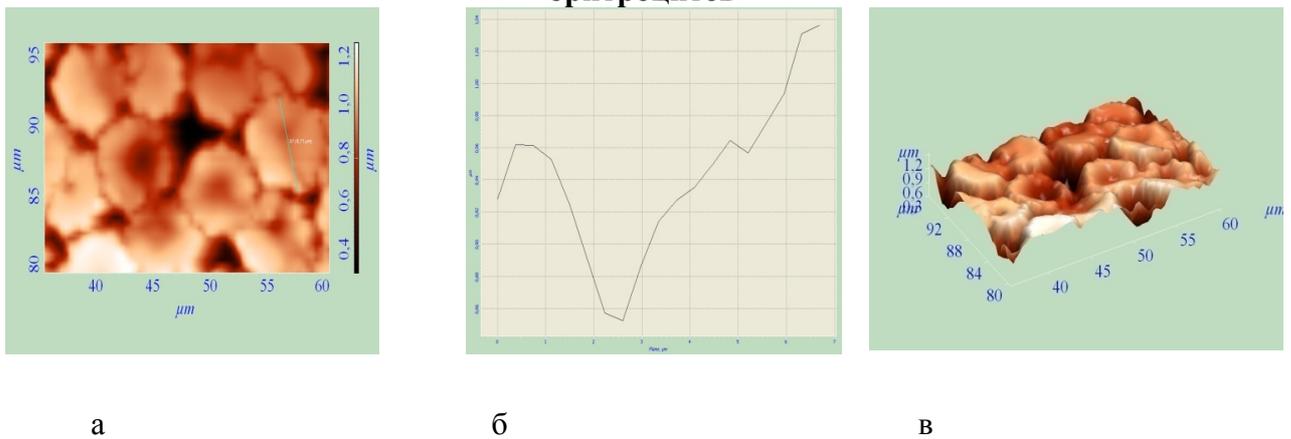


Рисунок 5 – Топология (а), боковое сечение профиля (б) и изображение в 3D (в) эритроцитов в стационарную фазу

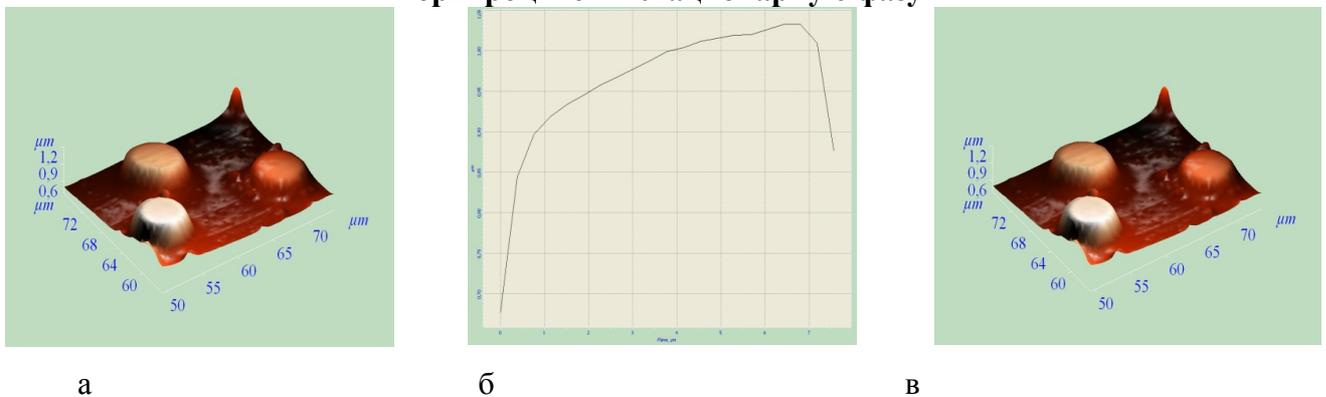


Рисунок 6 – Топология (а), боковое сечение профиля (б) и изображение в 3D (в) эритроцитов в терминальную фазу

При сканировании образцов интактных эритроцитов методом атомно-силовой микроскопии были обнаружены, в основном, нормоциты с типичной дисковидной формой (рисунок 4). В стационарную фазу роста экспериментальной опухоли на поверхности клетки наблюдались грубые выросты – эхиноциты (рисунок 5). В терминальную фазу, при необратимой трансформации дискоцита в сфероцит, выросты плазмолеммы превращались в произвольные микросферулы – сфероциты (рисунок 6).

Содержание различных форм эритроцитов периферической крови крыс с асцитной опухолью яичников в стационарную фазу отмечалось повышением количества

обратимых эритроцитов – эхиноцитов относительно данных контроля. Также было выявлено статистически значимое увеличение количества необратимых форм эритроцитов – сфероцитов и стоматоцитов. При дальнейшем прогрессировании опухоли отмечалось статистическое снижение количества обратимых форм эритроцитов – дискоцитов и эхиноцитов. В большом количестве обнаруживались необратимые формы эритроцитов – сфероцитов (таблица 9). Появление большого количества сфероцитов у животных-опухоленосителей приводит к гипоксическим процессам в организме, поскольку такие формы эритроцитов быстро разрушаясь, развивают анемию (Kaul, D.K. et al., 2004).

Таблица 9 – Содержание различных форм эритроцитов в крови крыс с асцитной опухолью яичников

Показатели	Контроль	Стационарная фаза	Терминальная фаза
Дискоциты (абс.знач)	7,08±0,003	2,534±0,153*	0,762±0,024*
Эхиноциты (абс.знач)	0,094±0,004	3,334±0,070*	0,457±0,012*
Стоматоциты (абс.знач)	0,014±0,002	0,345±0,013*	1,728±0,006*
Сфероциты (абс.знач)	0,008±0,001	0,185±0,019*	3,048±0,042*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Нами было выявлено резкое и достоверное возрастание индекса трансформации, индекса обратимой трансформации, увеличение индекса необратимой трансформации эритроцитов как в стационарную, так и терминальную фазы роста неоплазмы (таблица 10).

Таблица 10 – Индексы трансформации эритроцитов крыс в динамике прогрессирования неоплазмы

Показатель	Группа			
	Индекс трансформации, %	Индекс обратимой трансформации, %	Индекс необратимой трансформации, %	Ригидность, кПА
Контроль (n=24)	0,108	0,097	0,011	101,1±4,4
Стационарная фаза (n=22)	7,308*	3,635*	3,673*	133,1±1,7*
Терминальная фаза (n=22)	6,938*	3,538*	3,400*	136±2,2*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Также наблюдалось достоверное возрастание ригидности мембраны эритроцитов периферической крови крыс в динамике прогрессирования экспериментальной неоплазмы (таблица 10).

Таблица 11 – Морфометрические параметры эритроцитов циркулирующей крови животных-опухоленосителей

Показатели	Контроль	Стационарная фаза	Терминальная фаза
Высота эритроцита, мкм	0,453±0,010	0,505±0,020*	0,364±0,010*
Глубина впадины, мкм	0,374±0,013	0,163±0,020*	Без впадины
Средний диаметр эритроцита, нм	6,03±0,17	6,78±0,12*	7,17±0,14
Длина, нм	7,603±0,118	8,35±0,246*	9,09±0,185*
Площадь, мкм ²	45,50±1,42	55,25±3,08*	65,27±3,01*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Согласно данным, представленным в таблице 11, было выявлено достоверное повышение высоты эритроцита в стационарную и статистически значимое снижение в терминальную фазы роста опухоли. При этом изменялась глубина впадины в стационарную фазу. В терминальную фазу углубления центральной впадины не отмечалось. Также выявлено значимое повышение среднего диаметра и изменение длины эритроцитов на всех изученных фазах роста экспериментальной неоплазмы. Площадь поверхности эритроцитов увеличивалась при прогрессировании опухоли, что соответствовала изменению формы от нормоцита к сфероциту (таблица 11).

Таблица 12 – Содержание различных форм эритроцитов у женщин с раком яичников III стадии

Показатели	Группа доноров (n=25)	Больные с РЯ (n=25)
Дискоциты (абс.зн)	4,41±0,023	1,33±0,001*
Эхиноциты (абс.знач)	0,262±0,00003	2,45±0,0003*
Стоматоциты (абс.знач)	0,006±0,00001	0,131±0,0005*
Сфероциты (абс.знач)	0,006±0,00001	0,193±0,0005*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

При исследовании периферической крови различных форм эритроцитов у контрольных доноров преобладали типичные формы эритроцитов – дискоцитов (таблица 12). У женщин с раком яичников III стадии наблюдалось повышение количества обратимых форм (эхиноциты и стоматоциты) (таблица 12).

Появление обратимых форм – эхиноцитов у больных раком яичников III стадии привело к повышению индекса трансформации эритроцитов и увеличению ригидности (таблица 13). Данные изменения, на наш взгляд, способны запускать быстрый процесс разрушения эритроцитов.

Таблица 13 – Индексы трансформации и ригидность эритроцитов женщин с раком яичников

Группы Показатели	Индекс трансформации %	Индекс обратимой трансформации %	Индекс необратимой трансформации %	Ригидность, кПА
Контрольная группа доноров (n=25)	0,122	0,110	0,011	7,88±0,326
III стадия РЯ(n=25)	2,382*	0,793*	1,589*	16,2±0,449*

Примечание: * – достоверно по сравнению с показателями контроля ($p \leq 0,05$); РЯ – рак яичников.

На рисунках 7–8 представлены: топология, боковое сечение и изображение в 3D эритроцитов контрольной группы доноров и больных раком яичников III стадии.

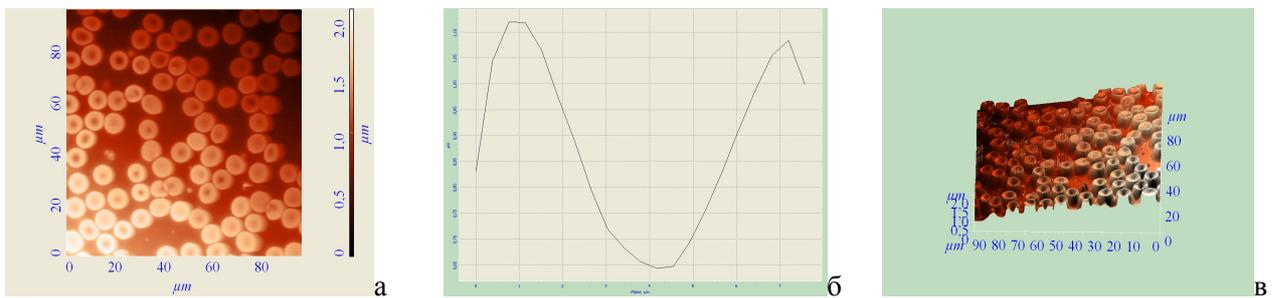


Рисунок 7 – Топология (а), боковое сечение профиля (б) и изображение в 3D (в) у соматически здоровых женщин



Рисунок 8 – Топология (а), боковое сечение профиля (б) и изображение в 3D (в) у больных раком яичников

При сканировании образцов эритроцитов доноров были обнаружены нормоциты с типичной дисковидной формой (рисунок 7). У пациентов с опухолевым процессом наблюдалось изменение цитоархитектоники эритроцитов. При этом у пациентов с раком яичников выявлены обратимо деформированные формы эхиноцитов (рисунок 8).

Эхиноциты способны увеличивать внутрисосудистый гемолиз и приводить к гипоксическим состояниям.

В ходе исследования выявлена положительная корреляционная зависимость между содержанием диеновых конъюгатов и индекса трансформации, уровнем

кетодиенов и ригидностью эритроцитов в терминальную фазу роста модельной неоплазмы ($r=0,6910$, $p\leq 0,05$; $r=0,4954$, $p\leq 0,01$). Также нами отмечена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем глутатиона восстановленного и изменением ригидности эритроцитов ($r=-0,772$, $p\leq 0,05$). Отношения GSH/GSSG имели отрицательно высокую корреляционную зависимость с индексом трансформации эритроцитов ($r=-0,6916$, $p<0,05$) и ригидностью мембраны эритроцитов ($r=-0,569$, $p<0,05$) в терминальную фазу. Возрастание индекса трансформации и ригидности эритроцитов было сопровождено снижением содержания гемоглобина на всех сроках роста неоплазмы ($r=-0,667$, $p<0,05$; $r=-0,619$, $p<0,05$). Корреляционный анализ между показателями окислительной модификации белков и ИТ, ригидностью мембраны эритроцитов у животных-опухоленосителей позволил выявить зависимость возрастания уровня ОМБ (альдегидов нейтрального характера ($r=0,500$, $p<0,05$), альдегидов основного характера ($r=0,764$, $p<0,05$) и кетонных групп основного характера ($r=0,605$, $p<0,05$)), которая сопровождается увеличением патологических форм эритроцитов в кровеносном русле.

Таким образом, развитие асцитной опухоли яичников способствовало возникновению пойкилоцитоза в эритроцитах периферической крови как в стационарную, так и терминальную фазы роста опухоли. Повышение уровня эритропоэтина не привело к усилению числа ретикулоцитов циркулирующей крови крыс. У женщин с раком яичников III стадии концентрация эритропоэтина и содержание ретикулоцитов не отличалась от показателей контрольной группы доноров. Разнонаправленная динамика активности ферментов антиоксидантной системы, уровня глутатиона восстановленного в эритроцитах и плазме крови при повышенной концентрации продуктов ПОЛ позволило предположить возникновение в организме животных-опухоленосителей окислительного стресса. Увеличение продуктов карбонильных производных белков в эритроцитах и плазме крови привело к возникновению карбонилового стресса. При прогрессировании асцитной опухоли яичников у крыс и больных раком яичников III стадии наблюдались изменения цитоархитектоники эритроцитов, увеличения индекса трансформации и ригидности эритроцитов.

ВЫВОДЫ

1. В эритроцитах периферической крови крыс с асцитной опухолью яичников имеет место увеличение параметров различных этапов перекисного окисления липидов: повышение уровня диеновых конъюгатов и прогрессирующее возрастание малонового диальдегида, что может свидетельствовать о возникновении оксидативного стресса.

2. Ферментативная активность антиоксидантной системы в эритроцитах и плазме крови животных-опухоленосителей характеризуется значимым возрастанием уровня

каталазы; истощением глутатиона восстановленного в эритроцитах и плазме крови при одновременном увеличении отношения GSH/GSSG в плазме крови, а также снижением активности глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы при возрастании активности глутатион-S-трансферазы в эритроцитах.

3. Усиление окислительной модификации белков в эритроцитах и плазме крови крыс с асцитной опухолью яичников при развитии неоплазмы может свидетельствовать о возникновении карбонильного стресса.

4. Эритроциты циркулирующей крови крыс с экспериментальной асцитной опухолью яичников изменяют свою архитектуру: в стационарную фазу возрастает количество эхиноцитов, а в терминальную фазу – сфероцитов, увеличивается индекс трансформации и ригидность мембраны на фоне повышения высоты, изменения глубины впадины, увеличения диаметра, длины и площади эритроцитов.

5. На фоне повышения уровня эритропоэтина снижается количество циркулирующих эритроцитов и уровень гемоглобина у крыс – опухоленосителей в динамике развития неоплазмы.

6. Повышение индекса трансформации эритроцитов крыс-опухоленосителей значимо коррелирует с возрастанием в эритроцитах диеновых конъюгатов, кетодиенов, продуктов окислительной модификации белков, а также со снижением отношения GSH/GSSG и степенью насыщения гемоглобином. Повышение ригидности мембраны эритроцитов коррелирует со снижением уровня глутатиона восстановленного и отношения GSH/GSSG.

7. У больных распространенным раком яичников на фоне изменения топологии, возрастания ригидности мембраны и повышения индекса трансформации циркулирующих эритроцитов снижается их общее количество и уровень гемоглобина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рецензированных ВАК, и в международной реферативной базе данных Scopus

1. Морфология эритроцитов периферической крови при раке яичников / А.Ю. Федотова, Т.П. Генинг, Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова // Казанский медицинский журнал. 2019. Т.100, № 5. С. 855–859 DOI: 10.17816/KMJ2019-855 (РИНЦ – 0,439).

2. Параметры эритропоэза и цитоархитектоника циркулирующих эритроцитов крыс с асцитной опухолью яичников / Т.П. Генинг, А.Ю. Федотова, Д.Р. Долгова, Т.В. Абакумова // Ульяновский медико-биологический журнал. 2019. № 1. С.119–125 (РИНЦ – 0,164).

3. К вопросу о механизмах возникновения оксидативного стресса в эритроцитах организма-опухоленосителя / Т.П. Генинг, А.Ю. Федотова, Т.В. Абакумова, И.И. Антонеева, О.С. Воронова // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. № 3. С. 107–115. DOI: [10.23648 /UMBJ.2017.27.7082](https://doi.org/10.23648/UMBJ.2017.27.7082) (РИНЦ - 0,164).

4. Особенности редокс-статуса периферического звена эритрона при различных локализациях неоплазмы органов женской репродуктивной сферы / Т.П. Генинг, А.Ю. Федотова, Д.Р. Долгова, Т.В. Абакумова // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. № 8. С.468–472 DOI: [10.18821/0869-2084-2017-62-8-468-472](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-468-472) (Scopus - 0,11; РИНЦ - 0,493)

5. Роль редокс-зависимых процессов в нарушении морфофункционального состояния эритроцитов при распространенных формах рака яичников / А.Ю. Федотова, Д.Р. Долгова, Т.П. Генинг, Т.В. Абакумова, С.О. Генинг, Е.Ю. Насырова, Т.И. Величко // Вестник уральской медицинской академической науки. 2015. № 4 (55). С.71–75 (РИНЦ - 0,143).

6. Изучение про- и антиоксидантного статуса эритроцитов при прогрессировании экспериментального рака яичников / А.Ю. Тузеева (Федотова), Д.Р. Долгова, Т.В. Абакумова, Д.Н. Сенина // Фундаментальные исследования. 2014. № 1, прил. С.145–149 (РИНЦ - 0,492).

Монография:

7. Атомно-силовая микроскопия в биомолекулярной аналитике: монография / Т.А. Абакумова, И.И. Антонева, М.Н. Артамонова, Р.И. Бахтияров, Д.Р. Долгова, Е.С.Махмутова, Б.Б. Костишко, И.Б. Костишко, И.С. Немова, А.С. Нестеров, А.В. Нестерова, Н.И. Потатуркина-Нестерова, А.С. Хитрова, О.В. Столбовская, А.Ю. Федотова, Р.М. Хайруллин. Ульяновск: Ульянов. гос. ун-т., 2018. 122 с.

Публикации в других изданиях:

8. Федотова А.Ю. Редокс-гомеостаз в плазме крови при неопластическом процессе / А.Ю. Федотова, А.Н. Минаева // Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы VII Всерос. конф. с междунар. участием, посв. 30-летию Ульянов. гос. ун-та. Ульяновск, 2018. С. 285-287.

9. Федотова А.Ю. Активность глутатионовых ферментов и оценка морфологии эритроцитов при экспериментальном канцерогенезе / А.Ю. Федотова, Д.Р. Долгова, Т.П. Генинг // Медико-физиологические проблемы экологии человека: VI Всерос. конф. с междунар. участием. Ульяновск, 2016. С. 166-167.

10. Федотова А.Ю. Паранеопластические процессы в эритроцитах в динамике канцерогенеза / А.Ю. Федотова, Д.Р. Долгова, Т.В. Абакумова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: материалы Всерос. молодеж. конф. (Ростов-на-Дону, 2 сент. 2016). Ростов-на-Дону, 2016. С. 98-100.

11. Федотова А.Ю. Система глутатиона и индекс трансформации эритроцитов в динамике канцерогенеза / А.Ю. Федотова, Д.Р. Долгова, А.А. Михеенко // Кислород и свободные радикалы: материалы междунар.-практ. конф. Гродно, 2016. С. 169-171.

12. Тузеева (Федотова) А.Ю. Использование атомно-силовой микроскопии и оценка концентрации продуктов липопероксидации в эритроцитах при экспериментальном канцерогенезе / А.Ю. Тузеева (Федотова), Д.Р. Долгова // Механизмы функционирования нервной, эндокринной и висцеральных систем в процессе онтогенеза: междунар. науч. конф., посв. 75-летию АГУ (Майкоп, 8-9 окт. 2015). Майкоп, 2015. С.52-55.

13. Тузеева (Федотова) А.Ю. Окислительная модификация белков в эритроцитах в динамике экспериментального рака яичников / А.Ю. Тузеева (Федотова), Д.Р. Долгова, Д.Н. Сенина // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. 2015. № 2: X Междунар. (XIX Всерос.) Пирогов. науч. мед. конф. студентов и молодых ученых. С. 327-328.

14. Тузеева (Федотова) А.Ю. Про-и антиоксидантный статус в эритроцитах при экспериментальном канцерогенезе / А.Ю. Тузеева (Федотова), Т.П. Генинг, Д.Р. Долгова // Приоритеты мировой науки: эксперимент и научная дискуссия: материалы VIII междунар. науч. конф. (17-18 июня 2015 г., Северный Чарльстон). Южная Каролина, США, 2015. С. 27-31.

15. Тузеева (Федотова) А.Ю. Редокс-гомеостаз эритроцитов крыс при прогрессировании неоплазмы / Д.Р. Долгова, Т.П. Генинг, А.Ю. Тузеева (Федотова), А.А. Михеенко // Медико-физиологические проблемы экологии человека: V Всерос. конф. с междунар. участием. Ульяновск, 2014. С. 67-69.

16. Тузеева (Федотова) А.Ю. Окислительная модификация белков в эритроцитах и в плазме крови в динамике экспериментального рака яичников / А.Ю. Тузеева (Федотова), Т.П. Генинг, Д.Р. Долгова // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 4. С. 78-81.

17. Fedotova A.Yu. Use of Atomic Force Microscopy for Assessing Paraneoplastic Changes in Red Blood Cells in Carcinogenesis Dynamics / T.P. Gening, A.Yu. Fedotova, D.R. Dolgova, I.I. Antoneeva, T.V. Abakumova, V.I. Midlenko // Translational Biomedicine. 2016. Vol. 7, № 1:43. P.1-7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЖ	асцитическая жидкость
АОС	антиоксидантная система
АОЯ	асцитная опухоль яичника
АСМ	атомно-силовая микроскопия
ГПО	глутатионпероксидаза
ГР	глутатионредуктаза
ГТ	глутатион-S-трансфераза
ДК	диеновые конъюгаты
КД	кетодиены
МДА	малоновый диальдегид
ОМБ	окислительная модификация белков
ОШ	основания Шиффа
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОЛ-АО	перекисное окисление липидов – антиоксиданты
РЯ	рак яичников
СОД	супероксиддисмутаза
GSH	глутатион восстановленный
GSSG	глутатион окисленный
MCH	параметр среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците
MCHC	средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MCV	средний объем эритроцита
RDW-CV	коэффициент вариации размеров эритроцитов
RDW-SD	относительная ширина распределения эритроцитов по объему

ФЕДОТОВА АНТОНИНА ЮРЬЕВНА**ВЛИЯНИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА НА ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И МОРФОЛОГИЮ ЭРИТРОЦИТОВ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТдиссертации на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Подписано в печать 11.10.2019 г.

Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 150 экз.

Заказ № ____ . Отпечатано в типографии _____