



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.П. ОГАРЁВА»  
(ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»)

ул. Большевистская, д. 68, г. Саранск,  
Республика Мордовия, Россия, 430005,  
телефон (8342) 24-37-32, 24-48-88, факс (8342) 47-29-13,  
E-mail: dep-general@adm.mrsu.ru, http://www.mrsu.ru  
ОКПО 02069964, ОГРН 1021300973275,  
ИНН/КПП 1326043499/132601001

№ \_\_\_\_\_  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»  
д.т.н., профессор

П. В. Сенин  
2019 г.



## О Т З Ы В

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Федотовой Антонины Юрьевны на тему: "Влияние канцерогенеза на окислительно-восстановительные процессы и морфологию эритроцитов циркулирующей крови", представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

**Актуальность исследования.** Проблема изменения морфологии, кислородтранспортной функции эритроцитов и реологии крови организма на фоне канцерогенеза является актуальной, что обусловлено значимостью данных параметров в патогенезе опухолевой болезни. Прогрессирование онкологического заболевания сопровождается развитием анемии, основными патогенетическими механизмами которой являются не только патологические изменения морфофункционального состояния костного мозга (супрессия эритроидного ростка, его вытеснение метастазами, уменьшение реутилизации железа костным мозгом), но и уменьшение срока жизни эритроцитов и ускорение эритролиза вследствие модификации их мембран. Состояние мембранных фосфолипидов и белков определяет ее

функциональные свойства, активность ферментов и метаболизм клетки в целом, что неизбежно отражается на кислородтранспортной функции эритроцитов, приводя к формированию гипоксии гемического типа. Фрагменты мембраны эритроцитов и гемолизированные формы в кровотоке повышают внутрисосудистое свертывание крови.

Одним из важнейших механизмов мембранного повреждения является свободнорадикальное окисление. Известно, что неопластические состояния сопровождаются избыточным образованием активных форм кислорода, которые на фоне недостаточности антиоксидантной защиты атакуют клеточные мембраны, что приводит к нарушению цитоархитектоники, в том числе эритроцитов, и к дальнейшему образованию свободных радикалов, определяя развитие оксидативного стресса. Исследования последних лет демонстрируют способность свободных радикалов действовать как медиаторы в образовании сигнальных путей, индуцировать экспрессию протоонкогенов, стимулировать клеточную пролиферацию. Возможность антиоксидантных ферментов контролировать концентрацию радикалов позволяет рассматривать антиоксидантную систему в качестве регулятора пролиферации. Таким образом, дефицит антиоксидантов и возникновение оксидативного стресса может явиться причиной опухолевой промоции и прогрессии.

Не вызывает сомнения тот факт, что работа в этом направлении должна быть продолжена, что позволит расширить представления о роли окислительно-восстановительных процессов и изменении морфологии эритроцитов в патогенезе неопластического процесса и определить вектор научного поиска путей терапевтического влияния на них.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

**Связь выполненной работы с научными программами.** Диссертация выполнена на кафедре физиологии и патофизиологии в Ульяновском гос. университете в соответствии с планом научно-исследовательской деятельности ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

**Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Впервые в эксперименте на модели асцитной опухоли яичников крыс были получены новые данные об изменении уровня перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков эритроцитов, циркулирующих в кровеносном русле. В результате проведенных исследований выявлено, что прогрессирование экспериментальной асцитной опухоли яичников сопровождается истощением пула восстановленного глутатиона при разнонаправленной динамике активности ферментов глутатионовой системы в эритроцитах и плазме крови экспериментальных животных. Использование методов атомно-силовой микроскопии показало изменение топологии, увеличение ригидности мембраны, повышение индекса трансформации, увеличение диаметра, длины, высоты, площади и изменение глубины центральной впадины эритроцитов при развитии неопластического процесса в эритроцитах организма-опухоленосителя. В динамике исследуемого экспериментального неопластического процесса выявлено снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов периферической крови при повышении уровня эритропоэтина.

В клинике у больных раком яичников III стадии зарегистрированы изменения топологии, возрастание ригидности мембраны, повышение индекса трансформации циркулирующих эритроцитов при снижении их общего количества и уровня гемоглобина.

Впервые установлены корреляционные связи между показателями перекисного окисления липидов и системы антиоксидантов эритроцитов, показателями окислительной модификации белков и индексами трансформации эритроцитов, а также между индексами трансформации, ригидностью эритроцитов и уровнем гемоглобина в стационарную и терминальную фазы роста экспериментальной неоплазмы.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов.** В теоретическом плане работа дополняет и расширяет существующие представления о роли нарушений окислительно-восстановительных процессов эритроцитов циркулирующей крови в изменении их архитектоники в динамике неопластического процесса. Проведенные экспериментальные исследования показали, что

патологические изменения морфо-функционального состояния эритроцитов сопряжены с окислительной модификацией белков и липидов их мембран при снижении активности антиоксидантных ферментов.

В практическом плане полученные результаты открывают перспективы расширения исследовательской базы современных микроскопических методов исследования морфологии эритроцитов с использованием оптической и атомно-силовой микроскопии.

В целом, полученные данные расширяют познания по патогенезу нарушений окислительно-восстановительных процессов и морфологии эритроцитов при неопластическом процессе, что представляет не только академический интерес, но и первооснову для осмысленных практических действий.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты проведённых исследований могут быть использованы на разных уровнях в учебном процессе на кафедрах нормальной и патологической физиологии, биофизики высших медицинских учебных заведений, биологических и медико-биологических факультетов университетов, в НИИ и лабораториях, занимающихся проблемами экспериментальной онкологии, гематологии. Полученные данные необходимо учитывать при планировании исследований в области патологической физиологии, экспериментальной онкологии. Результаты работы могут быть непосредственно использованы в практическом здравоохранении для расширения исследовательской базы современных микроскопических методов диагностики анемий.

**Личный вклад.** Автор принимала непосредственное 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.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений.** Достаточное количество экспериментальных и клинических наблюдений, использование современных клинических, биохимических, инструментальных методов, выбор адекватного методологического подхода, а также современные методы статистической

обработки данных обуславливают высокую степень достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационном исследовании.

Результаты работы обсуждались на конференциях всероссийского и международного уровня, опубликованы в рецензируемых научных изданиях. Анализ опубликованных по теме диссертации работ показывает, что в них достаточно полно отражены результаты исследований.

**Объем и структура.** Работа диссертации изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав (описания материалов, методов исследования и собственных исследований), заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 18 рисунками. Список литературы содержит 236 источников, в том числе 117 отечественных и 119 зарубежных.

**Подтверждение опубликованных научных результатов диссертации в печати.** Основные положения диссертационной работы изложены в 17 печатных работах, 5 из которых опубликованы в журналах, рецензированных ВАК Минобрнауки России, 1 – в электронной международной реферативной базе данных Scopus, 1 – монография.

Общий объем публикаций – 11,82 п.л., авторский вклад – 83 %.

**Оценка содержания работы.** Структура и содержание диссертации находятся в логическом единстве и соответствуют поставленной цели исследования – оценить влияние канцерогенеза на окислительно-восстановительные процессы и морфологию эритроцитов циркулирующей крови.

Во введении диссертант раскрывает актуальность проведенной работы, формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну, характеризует теоретическую и практическую значимость и положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре приводятся сведения, определяющие значимость выбранной проблемы. Автор разносторонне отражает современное представление отечественных и зарубежных исследователей по проблеме изменения морфофункционального состояния эритроцитов и роли процессов свободнорадикального окисления при канцерогенезе. Анализ

позволил диссертанту аргументировано выбрать тему работы, определить ряд нерешенных вопросов.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Работа включает экспериментальный и клинический разделы. Объем исследований следует признать достаточным для решения поставленных задач, а методы исследования современными и объективными. Результаты исследований адекватно обработаны статистически.

Третья глава посвящена анализу показателей эритропоеза и морфологических параметров эритроцитов на фоне онкологического процесса в эксперименте и клинике. В четвертой главе описаны результаты оценки параметров перекисного окисления липидов, состояния антиоксидантной системы в эритроцитах и в плазме крови крыс с асцитной опухолью яичников. Результаты исследований кратко обсуждены в резюме в конце каждой из глав и обобщены в главе «Заключение».

Выводы четко сформулированы и являются естественным продолжением фактических результатов исследования, их достоверность не вызывает сомнений. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Автором выполнен достаточный объем работы, который можно считать завершенным в рамках проводимого исследования. Диссертационные исследования Федотовой Антонины Юрьевны соответствуют паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации.** Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает цель, задачи, объем, методы исследования, основное содержание работы, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации.

**Замечания.** Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**



Таким образом, диссертация Федотовой Антонины Юрьевны «Влияние канцерогенеза на окислительно-восстановительные процессы и морфологию эритроцитов циркулирующей крови», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является самостоятельно выполненной научно-

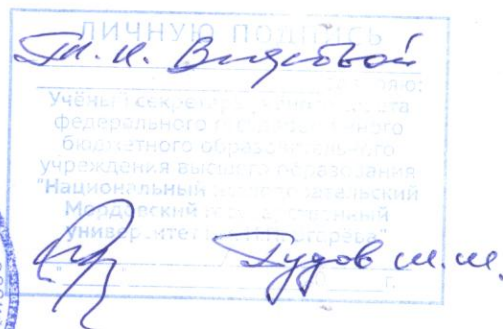
квалификационной работой, в которой содержится решение задачи углубленного изучения патогенетических механизмов нарушений морфофункциональных характеристик эритроцитов и изменений эритропоэза при неопластическом процессе, что имеет существенное значение для патологической физиологии.

Работа соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335). Автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и единогласно одобрен на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены от «19» октября 2019 г., протокол № 11.



Профессор кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», доктор медицинских наук, доцент

  
 Т.И. Власова



Отзыв ведущей организации поступил 28.11.2019 года  
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02

С отзывом ведущей организации ознакомлен 28.11.2019 года  
Соискатель

  
И.А. Тузанкина  
  
А.Ю. Федотова