

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ЗУЙКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.33-006-092:612.015.1

**ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В
ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Донецк – 2018

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», МЗ ДНР, г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Зинкович Игорь Иванович, ГОО ВПО
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», профессор
кафедры биологической химии

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Щетинин Евгений Вячеславович,
ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный медицинский университет»
МЗ России, заведующий кафедрой
патологической физиологии

доктор медицинских наук, профессор
Тананакина Татьяна Павловна,
ГУ ЛНР «Луганский государственный
медицинский университет им. Святителя
Луки», заведующая кафедрой физиологии

Ведущая организация: Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования «Донецкий национальный
университет», г. Донецк

Защита состоится «20» _сентября_2018_ года в _11.00_ часов на заседании диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. Тел.: (062) 244-41-51, факс: (062) 344-40-01, e-mail: спец-sovet-01-022-05@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте организации www.dnmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.022.05

Ю.И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Злокачественные новообразования являются одной из основных проблем здравоохранения во всём мире, а в странах СНГ, считаются второй по значимости причиной смертности среди населения, после заболеваний сердечно-сосудистой системы (Иванилов А. К., 2014). В структуре общемировой онкологической заболеваемости лидирующее место среди злокачественных новообразований занимает рак желудка (РЖ) (Надеев А.П., и соавт., 2014). При этом пик заболеваемости РЖ приходится на возраст 65 ± 5 лет, однако, в последние годы наметилась тенденция по существенному омоложению онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта (Каприна А.Д., 2015). Установлено, что показатель заболеваемости и смертности от РЖ очень зависит от множества факторов, как клинических, так и биологических (Полунин Г.Е., и соавт., 2012) при этом до сих пор остается не полностью изучен патогенез опухолевого роста, особая роль в котором принадлежит свободно-радикальному окислению (СРО) (He Y.C., et al., 2014). Известно, что с возрастом ухудшаются защитные функции организма, снижается активность антиоксидантной системы (АОС), изменяется скорость обмена белков и нуклеотидов, усиливаются процессы катаболизма и при этом одновременно накапливается большое количество токсических веществ, в том числе и канцерогенных (Goldsmith T.C., 2016). Существует мнение, что старение защищает организм от рака с помощью механизмов запрограммированной гибели клеток, в которых участвуют активные формы кислорода (АФК), но развивающийся при этом оксидативный стресс (ОС), в свою очередь, может способствовать возникновению новообразований. Следовательно, старение является одним из ключевых факторов риска развития онкопатологий (Fransen, M., et al., 2012).

Выявлено, что для онкологических больных присущ целый ряд метаболических нарушений, тесно связанных между собой (Phan L.M., et al., 2014). Одним из важных аспектов изучения патогенеза опухолевого роста является исследование состояния окислительной модификации белков (ОМБ), СРО и антиоксидантной защиты (АОЗ). Было установлено, что в процессе онкогенеза важную роль играет разобщение соотношения про- и антиоксидантных систем в клетке, а так же нарушения метаболизма нуклеотидов (Zhou F.L., et al., 2014). Более «подготовленными» к развитию злокачественных опухолей считаются органы и ткани с быстрообновляющимся клеточным составом и высоким уровнем пролиферации. К таким органам и тканям относится, в частности, слизистая оболочка желудка (СОЖ) (Ting Li., et al., 2016). Высокая активация ОМБ и стимуляция СРО - универсальная составляющая патогенеза онкологических заболеваний (Vermorken A.J.M., 2014). Причем изменения соотношения прооксидантных систем (ПОС) и АОС в клетке указывают на нарушение механизма контроля апоптоза и пролиферации в ткани опухоли как

надклеточной системы (Немцова Е.Р., и соавт., 2011). Это определяет актуальность изучения некоторых показателей АОС и ПОС, что может дать более четкую картину в понимании онкогенеза. Такие особенности как активация пуринового обмена, усиление синтеза клеточных структур - нуклеотидов, белков, компонентов мембран, как правило, связаны с высокой пролиферативной активностью (Borzenko B.G., et al., 2012).

Известно, что изменения состояния ключевых ферментов катаболизма пуриновых нуклеотидов – аденозиндезаминазы (АДА) и ксантиноксидазы (КО), является характерной чертой быстрорастущих тканей (Battelli M.G., 2016), при этом в ходе КО реакции происходит генерация супероксид-анион радикала – стимулятора перекисного окисления липидов, белков и нуклеотидов, в то же время мочевиная кислота, как продукт данной реакции, является сильнейшим антиоксидантом (Ramírez-Expósito M.J., 2014). Данный двойственный эффект может играть важную роль в патогенезе опухолевого роста при РЖ. Аденозин – субстрат АДА, вызывает фрагментацию ядра и конденсацию хроматина, таким образом, участвуя в апоптозе (Tian X., et al., 2015), а так же является мощнейшим регулятором оксигенации тканей (Takahashi T, 2013). Соответственно, изменения компонентов СРО могут быть обусловлены как репарационными процессами, так и быть ключевым этапом в развитии онкологической патологии (Srivastava K.C., et al., 2016).

Интересна связь между изменениями в опухоли, и изменениями в других тканях, органах и системах организма, так как это отражает и уровень прогрессии опухоли, степень её влияния на организм, и позволяет оценить динамику её развития, выраженность ответа на терапию, в том числе с применением про- или антиоксидантов. Следовательно, исследование данных показателей СРО, позволит расширить и возможно обнаружить новые представления о патогенетических механизмах опухолевого роста при РЖ.

Степень разработанности темы. Несмотря на то, что по отдельности изменение активностей ферментативного звена АОЗ, пуринового обмена и ОМБ признаны показателями ОС при различных патологиях, а так же считаются факторами провоцирующими старение и канцерогенез, однако комплексное изучение этих показателей для оценки состояния ОС у больных РЖ нами было изучено впервые. Данное исследование позволит расширить имеющиеся, и возможно обнаружить новые, представления о патогенетических механизмах опухолевого роста при РЖ.

Цель исследования. Установить особенности взаимодействия компонентов системы свободно-радикального окисления в патогенезе злокачественной трансформации.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности катаболизма пуриновых нуклеотидов, связанные со злокачественной трансформацией, для оценки прооксидантного статуса в плазме крови, эритроцитах и в гомогенатах тканей (опухоли и нетрансформированной смежной).

2. Изучить особенности изменения ферментативной АОЗ, связанные со злокачественной трансформацией, в плазме крови, эритроцитах и в гомогенатах тканей (опухоли и нетрансформированной смежной).

3. Выявить изменения не ферментативных показателей СРО, связанные со злокачественной трансформацией, в плазме крови, эритроцитах и гомогенатах тканей (опухоли и нетрансформированной смежной).

4. Изучить 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).

5. Установить патогенетические механизмы изменения ферментов системы генерации АФК и АОЗ, а так же продуктов СРО при опухолевой прогрессии в плазме крови, эритроцитах и в гомогенатах тканей (опухоли и нетрансформированной смежной).

Объект исследования: состояние ПОС, АОС и продуктов СРО в плазме крови, эритроцитах и гомогенатах тканей (опухоли и нетрансформированной смежной) у больных РЖ.

Предмет исследования: патофизиологические и биохимические показатели, которые отражают выраженность изменения СРО в плазме крови, эритроцитах и гомогенатах тканей (опухоли и нетрансформированной смежной) в зависимости от стадии рака и возраста больных РЖ.

Научная новизна. Впервые изучен кооперативный эффект изменения исследуемых показателей СРО, ферментативных систем генерации АФК и систем их нейтрализации в плазме, клетках крови (эритроцитах) и гомогенатах тканей в корреляции с тяжестью течения рака желудка. Расширены теоретические представления о связи метаболических изменений в опухолевой ткани и в крови больных РЖ. Определено влияние старения на показатели СРО, катаболизм пуриновых нуклеотидов и ферментов АОЗ в норме и при РЖ. Разработан алгоритм оценки активности прооксидантных и антиоксидантных показателей для контроля интенсивности метаболических нарушений при РЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Определение уровня 2,4-динитрофенилгидразонов и ферментов катаболизма пуринов в плазме крови и эритроцитах может быть использовано как ранний и стабильный показатель патологического старения вызванного оксидативным стрессом, выступать как показатель стадийности РЖ, а также может быть использовано в качестве контроля лечения и проведения антиоксидантной/прооксидантной и химиотерапии. Повышение скорости катаболизма пуриновых нуклеотидов и дисрегуляция ферментативного звена АОЗ, выступает как одно из ключевых патогенетических звеньев прогрессии опухолевого роста.

Изменение активностей ферментов катаболизма пуринов в плазме крови отражают состояние обмена в тканях. Контроль и мониторинг за изменением активностей ферментов пуринового обмена и первой линии АОЗ

в плазме крови и эритроцитах, может расцениваться не только как показатель стимуляции СРО, выражая степень интенсивности ОС приводя к патологическому старению, но и использоваться в качестве диагностики заболеваний ассоциированных со старением, в частности РЖ.

Методы исследования: биохимические (определение активностей ферментов - АДА, КО, супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), а так же концентрации нитратов/нитритов (NO_x), кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) и альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) нейтрального и основного характера). Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica-10.0 (StatSoft).

Положения, выносимые на защиту

1. Трансформация пуринового обмена носит системный характер, катаболизм пуринов усиливается и в опухолевых узлах, и в смежной ткани, а так же однонаправлен при старении и опухолевой прогрессии.

2. Повышение активности АДА и КО в плазме может выступать не только маркером целостности клеточных мембран опухолевой ткани, а так же отражать рост трансформированной ткани и ее метастазирование, но и являться показателем патологического старения, общепризнанного фактора риска развития злокачественных новообразований.

3. Дисбаланс ферментативного звена АОЗ, а именно ингибирование ГПО и активация СОД – компенсаторный механизм опухолевого роста, активируемый в условиях ОС.

4. Злокачественная трансформация в слизистой желудка сопровождается закономерными и взаимосвязанными изменениями в состоянии системы СРО. Причем, взаимосвязанные изменения всех изученных компонентов системы СРО регистрируются уже на самых начальных стадиях заболевания, играя патогенетическую роль в возникновении и прогрессии опухолевого роста.

5. При конструировании терапевтических технологий, предполагающих модулирование состояния системы СРО, необходимо учитывать не только гистогенез (морфологические особенности опухоли), но и возраст пациентов, и стадию опухолевого процесса.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждается наличием первичной научной документации:

1. Первичными материалами о использованных в работе материалов и методов; результаты, проведенных исследований (регистрационные журналы, таблицы, протоколы обработки результатов исследования и др.).

2. Первичные документы по статистической обработке в виде сводных таблиц с отражением всех исследованных параметров, с указанием высчитываемых параметров и анализом результатов на бумажных носителях и CD-диске. Исследования выполнены на аппаратуре, которая прошла

государственный метрологический контроль и имеет высокую достоверность.

Результаты получены с помощью методик, которые являются общепринятыми. Достоверность основных положений и выводов обусловлено высоким научным и методическим уровнем проведенных исследований и подтверждена статистической обработкой данных.

Апробация результатов. Материалы диссертации были представлены на XI Российском онкологическом конгрессе (Москва, Россия, 2007); V Пленуму наукового товариства патологіологів України присвячений 110-річчю з дня народження М.М. Горєва (Луганськ, 2010); X Украинском биохимическом съезде (Одесса, 2010); XVIII межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2012); VIII Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные направления биохимии человека» (Санкт-Петербург, 2015); XVII Международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2015); I Международной научной конференции «Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности» (Донецк, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения» (Ростов-на-Дону, 2016); Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Донецкие чтения 2017: Русский мир как цивилизационная основа научно-образовательного и культурного развития Донбасса» (Донецк, 2017); XXIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии - 2017» (Санкт-Петербург, 2017).

Внедрение в практику результатов исследования. Основные результаты работы внедрены в учебный процесс в виде методических разработок, для проведения практических и семинарских занятий по теме «Переокисное окисление липидов и антиоксиданты» на кафедре биологической химии, Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького. Так же включены в спецкурс «Биохимия прооксидантной и антиоксидантной систем» для студентов ФИПО, и являются частью научно-исследовательской работы кафедры биологической химии, патофизиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории ДонНМУ им. М.Горького.

Личный вклад диссертанта. Описанные в работе данные - результат самостоятельного выполнения диссертантом экспериментальных исследований. Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, анализ актуальности и степени изучения проблемы, определены направления исследований, цель и задачи диссертационной работы, осуществлен обзор и анализ литературы по теме исследования, определены методологические подходы, отработаны методики проведения экспериментальных исследований, все методики и исследования выполнены

автором лично. Кроме того, автором проведен анализ, систематизация и статистическая обработка результатов исследования, разработаны основные положения диссертации, обоснованы выводы и рекомендации для научного и практического использования полученных результатов.

В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи соискателя. Диссертантом не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из которых 20 статей в российских и украинских журналах и сборниках, 4 работы в зарубежных изданиях. 5 статей опубликованы самостоятельно. Получено 2 патента на полезную модель.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка сокращений и условных обозначений. Список литературы содержит 359 источников, из них 88 отечественных и 271 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 27 рисунками и содержит 13 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование проведено в плазме крови, эритроцитах, гомогенатах тканей (опухолевой ткани и нетрансформированной смежной ткани слизистой желудка). Под нетрансформированной смежной тканью понимали – ткань края резекции, отдаленную от опухоли (min 30 мм от опухолевого инфильтрата) и не имеющей гистологических и морфологических признаков злокачественной трансформации. Материал для исследования был взят после радикальной операции.

Было обследовано 35 больных РЖ: 28 мужчин и 7 женщин с различной стадией заболевания (I-IV стадия). Гистологической формой РЖ являлась аденокарцинома. Возраст всех обследуемых был от 40 до 79 лет (средний возраст у больных РЖ составил 60 ± 5 лет).

Все больные РЖ были обследованы в условиях 2-го (общехирургического) отделений Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, а так же Донецкого областного противоопухолевого центра. Отбирались больные с верифицированным диагнозом на основании анамнестических данных, физикального обследования, результатов эзофагогастродуоденоскопии с взятием биопсии, рентгенологического исследования.

Группу контроля, для изученных показателей в плазме крови и эритроцитах, составили 80 здоровых добровольцев (52 мужчин и 28 женщин) в возрасте 40-79 лет (средний возраст 58 ± 5 лет), не имеющие онкозаболеваний и тяжелых патологий желудочно-кишечного тракта, клиники кафедры общей хирургии №1 и 2-го общехирургического отделения

Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, а так же хирургического отделения №1 КМУ «Клинической Рудничной больницы» города Макеевки. О состоянии здоровья испытуемых судили по анамнестическим данным, результатам предварительного медицинского осмотра и анализу историй болезней. Исключались из выборки так же те, кто имел в анамнезе инфаркты миокарда, инсульты и другие состояния декомпенсации физиологических систем.

Для исследования влияние возраста на показатели системы СРО все обследуемые (больные РЖ и здоровые добровольцы) были разделены на 2 возрастные группы - 40-59 лет (1-я группа) и 60-79 лет (2-я группа).

Для изучения показателей СРО, в зависимости от тяжести патологического процесса больные РЖ были разделены на 2 группы с различной стадией рака: 1-ю группу составили 16 человек с I-II стадией, 2-ю группу – 19 человек с III-IV стадией рака.

Все исследования проводились при согласии больных, отборы проб осуществлялись под непосредственным контролем лечащих врачей.

Материалом для исследования были гомогенаты опухолевых и нетрансформированных смежных тканей (70 образцов), гемолизаты эритроцитов и плазма крови (115 проб).

В качестве ферментативных показателей ПОС нами была изучена активность ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов - АДА и КО. Активность АДА (в нмоль/(мин×мг)) определяли за счет изменения оптической плотности реакционной смеси при 265 нм, которое было обусловлено гидролитическим дезаминированием аденозина (дезоксиаденозина) до инозина (дезоксиинозина), регистрируемого спектрофотометрически. Определение активности КО (в мкмоль/(мин×мг)) основано на способности фермента генерировать супероксиданион радикал, о содержании которого можно судить по скорости восстановления нитросинего тетразолия в формазан, при преобразовании гипоксантина в ксантин, а далее в мочевую кислоту.

Для изучения АОС, нами были определены активности ферментов первой линии защиты от АФК – СОД и ГПО. Активность СОД (в ед/мг) определяли по торможению аутоокисления адреналина, окисляющегося самопроизвольно в щелочной среде с образованием окрашенного соединения - адренохрома с пиком поглощения на 480 нм. Определение активности ГПО (в мкмоль/(мин×мл)) основано на измерении скорости окисления восстановленного глутатиона (GSH) в присутствии энзима и НАДФН регистрируемого спектрофотометрически по изменению оптической плотности среды в процессе реакции, 1 мкМ НАДФН соответствует 1 мкМ GSH.

В качестве продуктов, показателей интенсивности СРО мы исследовали уровень NO_x – стабильных метаболитов оксида азота (NO) и содержание КДНФГ и АДНФГ нейтрального и основного характера, что в последнее десятилетие признано одним из наиболее ранних и стабильных

показателей поражения различных тканей организма при свободно-радикальной ОМБ. Эндогенный уровень NO в форме нитрит-аниона после энзиматического восстановления нитратов в нитриты определяли с помощью классической реакции Грисса и обозначали как NO_x (в мкмоль/л). ОМБ оценивали по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой, основанного на взаимодействии конечных продуктов СРО белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов регистрируемых спектрофотометрически при различных длинах волн: 356 нм - алифатические КДНФГ нейтрального характера; 370 нм - алифатические АДНФГ нейтрального характера; 430 нм - алифатические КДНФГ основного характера, 530 нм - алифатические АДНФГ основного характера. О степени ОМБ судили по содержанию альдегидных и кетонных групп и выражали в мкмоль/мг. Определение общего белка проводили в соответствии с методикой описанной Лоури. Определение всех исследуемых показателей проводились спектрофотометрически и регистрировались на спектрофотометре Specord-200. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 10.0» Statsoft.

Результаты исследований. У больных РЖ в плазме крови установлено статистически значимое повышение активностей ферментов катаболизма пуринов – АДА и КО по сравнению со здоровыми добровольцами: активность АДА выше в 2,6 раза ($p < 0,001$), а активность КО в 1,7 раза ($p < 0,001$) относительно контрольной группы.

В эритроцитах крови больных РЖ установлены разнонаправленные изменения активностей ферментов пуринового обмена – снижение активности АДА в 1,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и повышение активности КО в 1,6 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Сравнив исследуемые показатели ферментативного звена ПОС в гомогенатах тканей (опухолевой и нетрансформированной смежной), обнаружили, что активность АДА в ткани опухоли была выше в 1,9 раза ($p < 0,001$) относительно нетрансформированной ткани, а активность КО - в 3,1 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Проведя корреляционный анализ на выявление взаимосвязи между ферментами пуринового обмена в плазме крови, эритроцитах и гомогенатах тканей (опухолевой и нетрансформированной) у больных РЖ установили связи между АДА в ткани опухоли и плазме крови $r = 0,81$ ($p < 0,001$), в ткани опухоли и эритроцитах $r = -0,67$ ($p < 0,001$), в ткани опухоли и нетрансформированной смежной $r = 0,69$, $p < 0,001$, в плазме крови и эритроцитах $r = -0,70$ ($p < 0,001$) (рис. 1). Для КО статистически значимых взаимосвязей не установлено. Следовательно, данная взаимосвязь свидетельствует о системности опухолевого процесса. Повышение активности АДА в плазме может можно охарактеризовать не только, как маркер целостности клеточных мембран, но и отражать изменение метаболизма пуринов в опухолевой ткани, выступая фактором опухолевой трансформации.

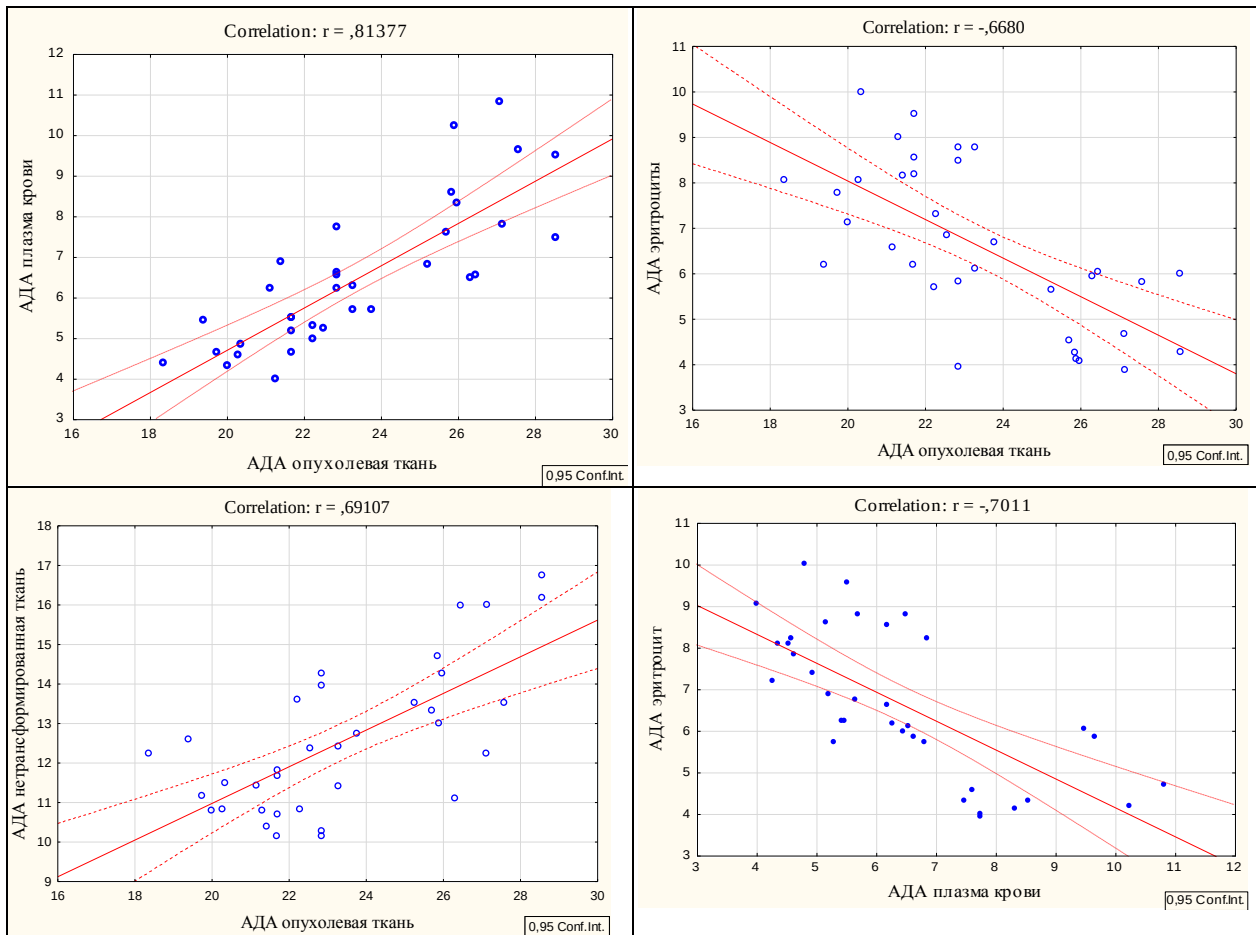


Рис. 1. Взаимозависимость активности АДА в ткани опухоли и плазме крови, в ткани опухоли и эритроцитах, ткани опухоли и нетрансформированной смежной, в плазме крови и эритроцитах у больных РЖ, значения всех коэффициентов корреляции статистически достоверны при $p < 0,001$.

Изучив ферментативное звено АОЗ, установили, что в плазме крови больных РЖ активность СОД ниже в 1,4 раза ($p < 0,001$), по сравнению со здоровыми добровольцами, а ГПО в 1,2 раза выше ($p < 0,001$). В эритроцитах крови больных РЖ активность СОД статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе, тогда как ГПО была ниже в 1,9 раз ($p < 0,001$) соответственно. Проведя сравнение между нетрансформированной смежной и опухолевой тканью у больных РЖ, установили повышение СОД в 1,4 раза ($p < 0,001$) и снижение ГПО в 1,5 раза ($p < 0,001$) в опухолевой ткани относительно нетрансформированной. Следовательно, у больных РЖ во всех изученных образцах, между ферментами первой линии АОЗ обнаружен дисбаланс в работе ключевых ее ферментов.

Исследовав продукты СРО в плазме крови у онкобольных людей установили достоверное повышение уровня NO_x в 2,1 раза ($p < 0,001$) и содержания всех 2,4-динитрофенилгидразонов: КДНФГ(нейтр) в 2,1 раза, АДНФГ(нейтр) - в 2,4 раза, КДНФГ(основ) - в 2,9 раза и АДНФГ(основ) - в

2,1 раза ($p<0,001$ для всех), относительно здоровых добровольцев. Схожая динамика изменений показателей СРО обнаружена и в эритроцитах больных РЖ в сравнении со здоровыми людьми: содержание NO_x выше в 2,7 раза ($p<0,001$), а концентрация всех 2,4-динитрофенилгидразонов выше в 1,2 раза ($p<0,001$) соответственно. В опухолевых тканях концентрация NO_x выше в 1,7 раз ($p<0,001$) и 2,4-динитрофенилгидразонов в 1,5 раз для КДНФГ(нейтр), в 1,3 раза для АДНФГ(нейтр), в 1,7 раз для КДНФГ(основ) и в 1,6 раз для АДНФГ(основ) ($p<0,001$ для всех) по сравнению с нетрансформированными тканями.

У больных РЖ обнаружена взаимосвязь между продуктами ОМБ (2,4-динитрофенилгидразонами) и ферментативным звеном ПОС (АДА и КО) в плазме крови и ткани опухоли (табл. 1). Причем, как видно из полученных результатов, АДА имеет более высокую корреляцию с показателями СРО, как в плазме крови, так и в опухолевой ткани, по сравнению с КО - общепризнанным генератором АФК.

Таблица 1.

Взаимозависимость продуктов СРО с ферментами катаболизма пуриновых нуклеотидов в плазме крови и ткани опухоли.

Показатели	КДНФГ (нейтр)	АДНФГ (нейтр)	КДНФГ (основ)	АДНФГ (основ)	NO_x
АДА плазма крови	$r=0,88$ ($p<0,001$)	$r=0,62$ ($p<0,05$)	$r=0,62$ ($p<0,05$)	$r=0,67$ ($p<0,05$)	-
АДА ткань опухоли	$r=0,86$ ($p<0,001$)	$r=0,86$ ($p<0,001$)	$r=0,85$ ($p<0,001$)	$r=0,64$ ($p<0,05$)	$r=0,68$ ($p<0,001$)
КО плазма крови	$r=0,82$ ($p<0,001$)	$r=0,54$ ($p<0,05$)	$r=0,61$ ($p<0,05$)	$r=0,73$ ($p<0,05$)	-
КО ткань опухоли	$r=0,58$ ($p<0,05$)	$r=0,58$ ($p<0,05$)	$r=0,54$ ($p<0,05$)	$r=0,43$ ($p<0,05$)	$r=0,45$ ($p<0,05$)

Таким образом, у больных РЖ наблюдается системное повышение показателей СРО, которые еще больше стимулируют ферментативное звено ПОС усиливая состояние ОС, тем самым замыкая порочный круг опухолевой прогрессии. Данный факт, в совокупности с представленными выше данными о наличии взаимозависимостей между активностями АДА в тканях, в плазме и в клетках крови, вероятно, отражает системный характер перестройки обмена пуриновых нуклеотидов в организме больных РЖ.

Исследовав влияние старения на ферментативные ПОС и АОС, а так же на стимуляцию СРО в исследуемых образцах больных РЖ и здоровых добровольцев, получили следующие результаты: в плазме крови здоровых пациентов установлен, возрастной рост активностей АДА на 20% ($p<0,001$) и КО на 31% ($p<0,001$), тогда как у больных РЖ - АДА повышается на 31% ($p<0,001$) и КО на 14% ($p<0,05$). Соответственно как у онкобольных, так и у здоровых людей при старении происходит повышение скорости катаболизма

пуриновых нуклеотидов. Однако возрастной темп роста активности АДА в плазме крови у больных РЖ имеет более выраженную динамику изменения, по сравнению с людьми, не имеющими онкозаболеваний, в то время как интенсивность роста КО у больных РЖ ниже.

Таким образом, повышение активностей АДА и КО в плазме крови могут расцениваться как маркеры не только физиологического, но и патологического старения, а контроль и мониторинг их изменений в плазме крови, может быть использован для диагностики заболеваний ассоциированных со старением, в частности РЖ.

Исследовав ферментативное звено АОС в плазме крови у больных РЖ, было установлено статистически значимое снижение всех исследуемых показателей (СОД и ГПО) с возрастом на 10% ($p < 0,05$), тогда как у здоровых людей активность СОД при старении снижается на 33% ($p < 0,001$), а ГПО на 10% ($p < 0,001$). Хотелось бы отметить, что ферменты АОЗ у здоровых людей имеют тесную, обратную взаимосвязь с возрастом $r = -0,85$ ($p < 0,001$) для СОД и $r = -0,77$ ($p < 0,001$) для ГПО. Установлено, что при старении у больных РЖ уровень NO_x в плазме крови снижается на 25% ($p < 0,05$), тогда как у здоровых людей статистически значимо не изменяется, при этом концентрация 2,4-динитрофенилгидразонов у онкобольных достоверно не изменяется, а у здоровых людей с возрастом повышается на 13% ($p < 0,05$) для всех продуктов ОМБ. При этом у здоровых добровольцев содержание 2,4-динитрофенилгидразонов имеет тесную взаимосвязь с возрастом $r = 0,80$ ($p < 0,001$) для всех метаболитов.

В эритроцитах крови здоровых людей активность АДА при старении снижается на 22% ($p < 0,001$) и имеет тесную взаимосвязь с возрастом $r = -0,81$ ($p < 0,001$), а активность КО достоверно не изменяется, тогда как у больных РЖ - активность АДА снижается на 16% ($p < 0,05$), а КО повышается на 26% ($p < 0,001$). Следует выделить, что на изменение активности АДА в эритроцитах возраст у здоровых и онкобольных людей оказывает практически одинаковое влияние, тогда как активность КО при старении изменяется только у больных РЖ, значит, определение ее активности может быть использована как маркер патологического старения.

У больных РЖ при старении организма в эритроцитах установлено достоверное снижение активности СОД и ГПО на 19% ($p < 0,05$), тогда как у здоровых добровольцев при старении активность СОД снижается на 21% ($p < 0,001$) и ГПО на 13% ($p < 0,001$). Сравнив интенсивность возрастных изменений уровня NO_x у здоровых людей и больных РЖ, установили, что у людей, не имеющих онкологических заболеваний, содержание NO_x в эритроцитах повышается на 20% ($p < 0,05$), тогда как у больных РЖ, не изменяется, при этом содержание 2,4-динитрофенилгидразонов у здоровых людей повышается на 4% ($p < 0,05$) для КДНФГ(нейтр), на 5% ($p < 0,001$) для АДНФГ(нейтр), на 8% ($p < 0,05$) для КДНФГ(основ) и на 13% ($p < 0,001$) для АДНФГ(основ), а у больных РЖ - КДНФГ(нейтр) на 16%, АДНФГ(нейтр) на 11%, КДНФГ(основ) на 19% и АДНФГ(основ) на 16% ($p < 0,001$ для всех)

соответственно. Получили ожидаемый результат, у больных РЖ в эритроцитах при старении стимуляция ОМБ происходит интенсивней.

Таким образом, возрастные изменения показателей обмена ПОС и АОС в эритроцитах онкобольных пациентов, имеют более выраженный и разнонаправленный характер, по сравнению со здоровыми людьми, при этом старение способствует дисбалансу в системе АОЗ и метаболизме пуринов, оказывая влияние на жизнеспособность красных клеток крови и их функциональную полноценность, возможно приводя к снижению биоэнергетики, нарушению проницаемости клеточных мембран, окислению гемоглобина, снижению транспорта кислорода в ткани, возникновению тканевой и гемической гипоксии.

Исследовав влияние возраста на изменение показателей СРО и метаболизм ферментов ПОС и АОС в гомогенатах тканей, опухолевой и нетрансформированной смежной, установили повышение активности АДА на 11% ($p < 0,05$) при старении в ткани опухоли, тогда как в нетрансформированных тканях активность фермента достоверно не изменялась. При этом активность КО в нетрансформированных и опухолевых тканях желудка с возрастом достоверно не изменяется. Так же не установлено достоверных изменений активности СОД в нетрансформированных и опухолевых тканях у больных РЖ при старении, тогда как активность ГПО в нетрансформированных и опухолевых тканях с возрастом снижается - в нетрансформированных тканях на 8% ($p < 0,05$) и в опухолевых тканях на 11% ($p < 0,05$). Содержание NO_x у больных РЖ в тканях с возрастом повышается, в нетрансформированных тканях на 13% ($p < 0,05$) и в опухолевых тканях на 15% ($p < 0,001$), при этом уровень продуктов ОМБ при старении повышается только в ткани опухоли - на 21% ($p < 0,001$) для КДНФГ(нейтр), на 39% ($p < 0,001$) для АДНФГ(нейтр), на 40% ($p < 0,001$) КДНФГ(основ) и на 16% ($p < 0,05$) для АДНФГ(основ), а в нетрансформированных тканях достоверно не отличается. Хотелось бы отметить, что содержание 2,4-динитрофенилгидразонов в опухолевой ткани имеет тесную взаимосвязь с возрастом: $r = 0,78$ ($p < 0,001$) для КДНФГ(нейтр), $r = 0,81$ ($p < 0,001$) для АДНФГ(нейтр), $r = 0,82$ ($p < 0,001$) для КДНФГ(основ).

Так как состояние ОС является неотъемлемой частью нормального физиологического старения организма (Medeiros M.S., 2016), что подтверждают описанные нами ранее результаты, все же, есть ряд заболеваний ассоциированных со старением, при которых этот показатель имеет более выраженное значение, способствуя значительному ухудшению состояния белковых систем плазмы крови, с последующим развитием деструктивных процессов, к которым можно отнести РЖ.

Исследовав изменения ферментативных представителей ПОС и АОС, а так же показатели СРО у больных РЖ при различных стадиях рака, во всех изученных образцах установили: в плазме крови активность АДА и КО повышаются в зависимости от стадии РЖ, в группе с III-IV стадией активность АДА на 30% ($p < 0,001$) и КО на 15% ($p < 0,05$) выше, относительно

группы больных с I-II стадией РЖ. Следовательно, у больных РЖ на поздних стадиях в виду усиленного катаболизма пуринов, происходит повышение прооксидантного статуса плазмы крови. В плазме крови больных РЖ активность СОД снижается на 8% ($p<0,05$) в зависимости от тяжести патологического процесса, а активность ГПО повышается на 7% ($p<0,05$), соответственно у больных РЖ на более поздних стадиях наблюдается дисбаланс в функционировании ферментов АОС плазмы крови.

Хотелось бы отметить, что у больных РЖ с I-II стадией рака между ферментами АОЗ и АДА в плазме крови установлена тесная отрицательная взаимосвязь: СОД/АДА $r=-0,88$ ($p<0,001$) и ГПО/АДА $r=-0,72$ ($p<0,001$), возможно АДА способствует снижению ферментативного звена АОЗ на начальных этапах опухолевого роста.

В эритроцитах крови больных РЖ с III-IV стадией активность АДА ниже на 35% ($p<0,001$) по сравнению с больными РЖ имеющими I-II стадию, а активность КО в двух группах достоверно не отличается. Активность СОД в зависимости от тяжести патологического процесса повышается на 42% ($p<0,001$), а активность ГПО на 7% ($p<0,05$) соответственно. При этом СОД имеет высокую корреляцию со стадией РЖ $r=0,83$ ($p<0,001$).

Изучив изменения ферментативных представителей ПОС и АОС у больных РЖ в гомогенатах тканей в зависимости тяжести патологического процесса, установили, что в нетрансформированных тканях у больных РЖ с III-IV стадией активность АДА выше 20% ($p<0,001$), а в ткани опухоли на 15% ($p<0,001$), чем в группе больных РЖ с I-II стадией. Одновременно обнаружено повышение активности КО в ткани опухоли на 24%, а в нетрансформированной ткани активность фермента с повышением стадии рака достоверно не изменяется.

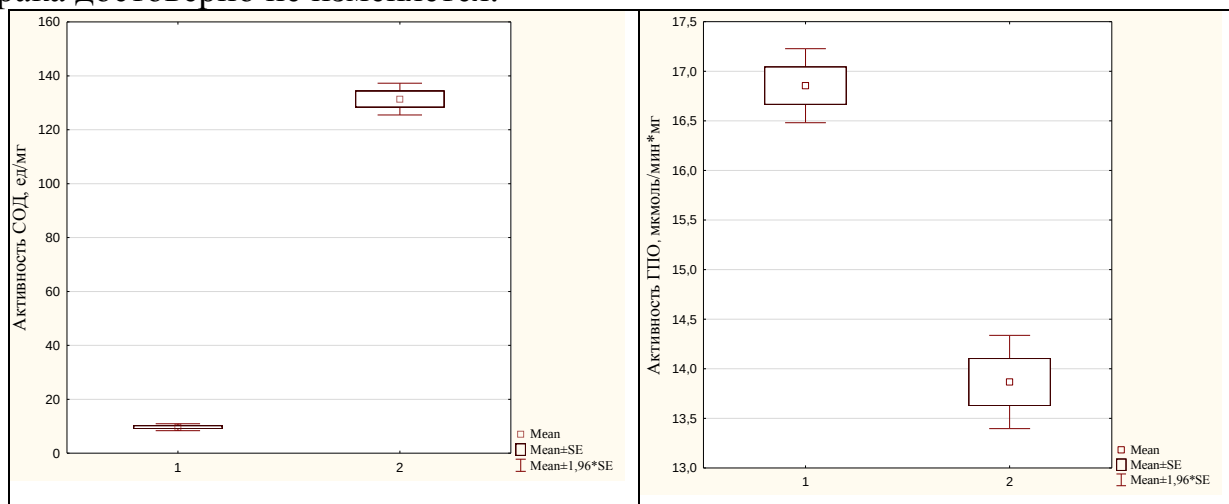


Рис. 2. Изменение активностей СОД и ГПО в опухолевой ткани при различной стадии РЖ. 1 - больные РЖ с I-II стадией, 2 - больные РЖ с III-IV стадией. Значения всех коэффициентов корреляции статистически достоверны при $p<0,001$.

Выявлен дисбаланс в работе ферментативного звена АОЗ в зависимости от тяжести патологического процесса, так у больных РЖ с III-IV стадией активность СОД в опухолевой ткани в 13,5 раз ($p < 0,001$) выше относительно больных с I-II стадией ($r = 0,99$, $p < 0,001$), а активность ГПО ниже на 18% ($r = -0,86$, $p < 0,001$) (рис. 2). При этом в нетрансформированных тканях СОД достоверно не изменяется, а ГПО снижается на 15% ($p < 0,001$).

Установлено повышение содержания NO_x и уровня продуктов ОМБ во всех изученных образцах в зависимости от стадии РЖ (рис. 3).

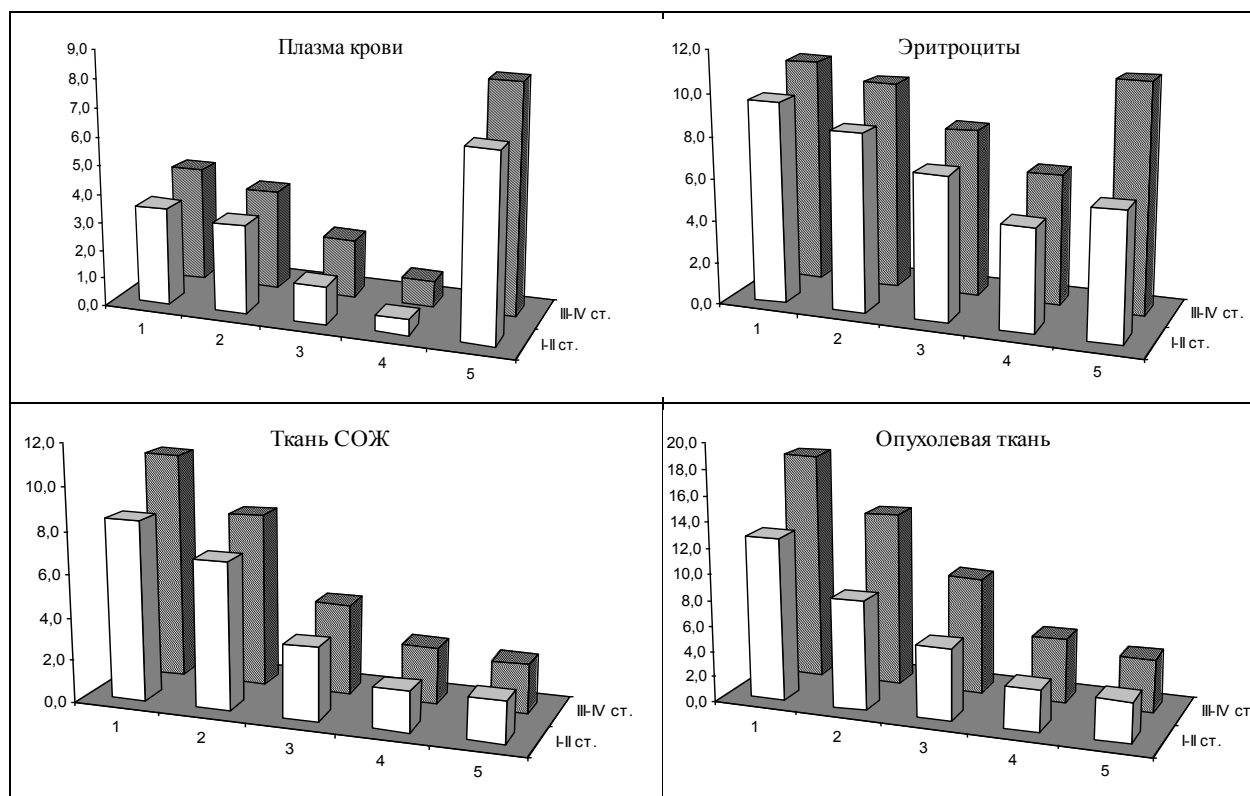


Рис. 3. Уровень продуктов СРО в зависимости от стадии РЖ.
1-КДНФГ(нейтр), 2-АДНФГ(нейтр), 3-КДНФГ(основ), 4-АДНФГ(основ), 5- NO_x .

Выявлены патофизиологические механизмы взаимосвязи между ферментативными показателями ПОС и АОС, а так же не ферментативными представителями СРО у больных РЖ можно описать в виде схемы (рис. 4).

Известно, что в опухолевых клетках происходит интенсификация гликолитического окисления глюкозы, с последующим повышением скорости катаболизма пуриновых нуклеотидов, стимулируемая под действием различных факторов, с последующим накоплением аденозина. В виду того, что аденозин является регуляторной молекулой и в зависимости от условий стимулирующих повышение этой молекулы в клетке, по разному может оказывать свои биологические эффекты, одним из которых является стимуляция ангиогенеза для роста опухоли. Однако аденозин еще и выступает стимулятором экспрессии апоптогенных белков, белков АОС и

низкомолекулярных антиоксидантов, что в свою очередь будет препятствовать росту опухоли и ее метастазированию. Следовательно, в опухоли работает тонкий механизм регуляции уровня аденозина, за счет стимуляции ферментов катаболизма этой молекулы (АДА и КО) с последующим включением ферментативного звена АОС в данную регуляцию.

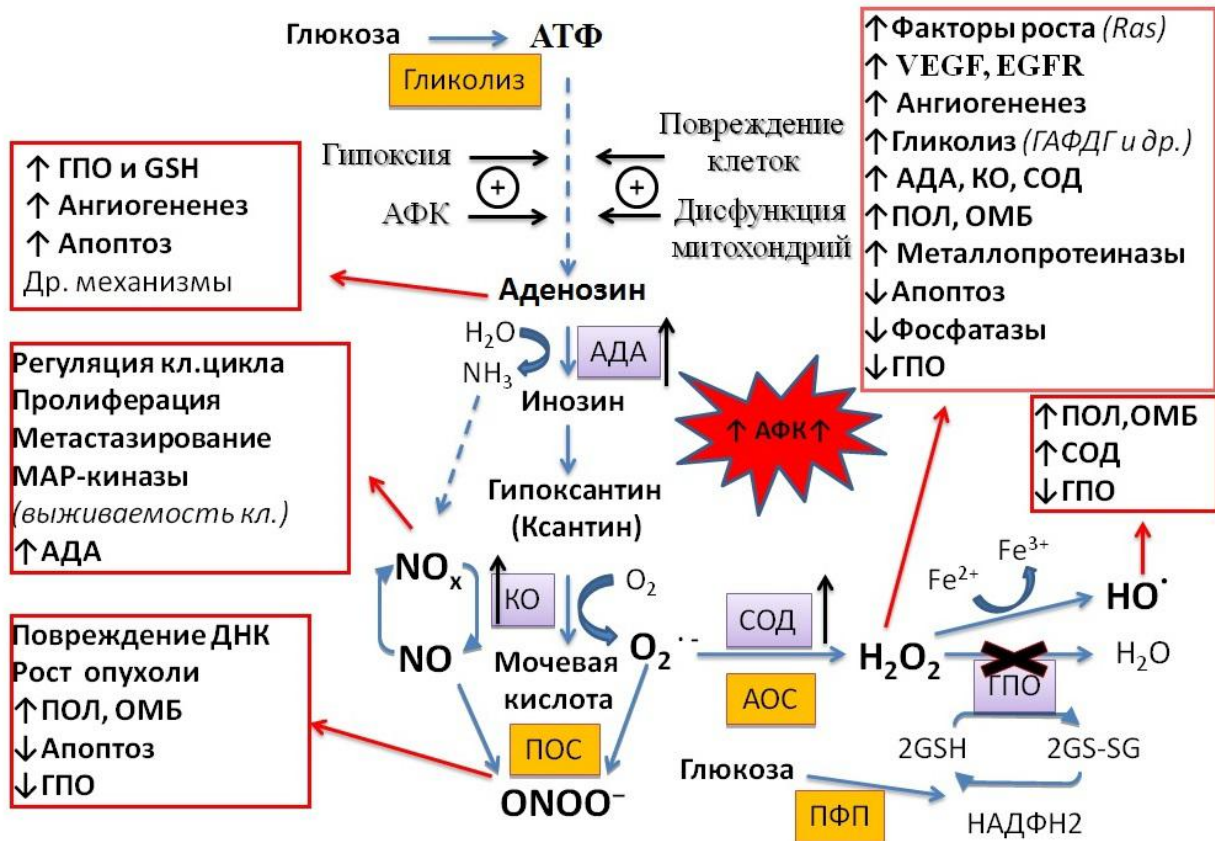


Рис. 4. Патологические механизмы СРО при РЖ.

Обнаруженное нами повышение активности АДА и КО приводит к увеличению уровня $O_2^{\cdot-}$, избыток которого, в ткани опухоли, в свою очередь приводит к ингибированию различных белков: регуляторного фермента гликолиза - глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (ГАФДГ), а так же Ca^{2+} -АТФ-азы, и при этом повышает активность протеолитических ферментов и апоптогенных белков. Соответственно в опухоли, одновременно срабатывает компенсаторный механизм защиты от $O_2^{\cdot-}$, который проявляется в увеличении активности СОД, что хорошо видно у больных на поздних стадиях РЖ, с последующей наработкой H_2O_2 , которая не будет должным образом утилизироваться в виду снижения активности ГПО, способствуя окислению белков в тканях с последующей их модификацией, что отражает повышение уровня 2,4-динитрофенилгидразонов.

Следовательно, снижение активности ГПО и высокая активность СОД может приводить к накоплению H_2O_2 , способствуя выживаемости опухоли. Известно, что опухолевые клетки обладают способностью адаптироваться к экстремальным воздействиям H_2O_2 , которые в обычных условиях вызывают

гибель клеток, а в опухолевой ткани за счет H_2O_2 происходит стимуляция экспрессии факторов роста, гликолитических ферментов, ангиогенеза (VEGF, EGFR), метастазирования, а так же снижение апоптогенных факторов и фосфатаз, при этом изменение редокс-статуса в опухоли за счет H_2O_2 , приводит ко вторичной индукции СОД, сопряженной с агрессивной канцерогенной трансформацией клеток, еще больше нарабатывая регуляторную молекулу с последующим образованием АФК. Такой механизм приведет к стимуляции активности АДА и КО, тем самым замыкая порочный круг опухолевой прогрессии, выступая регулятором опухолевого ангиогенеза, роста и клеточной инвазии опухоли.

Таким образом, мы предполагаем, что одним из ключевых звеньев патогенеза опухолевого роста является дисбаланс в системе СОД/ГПО, на фоне повышенной экспрессии АДА.

Выводы

В диссертации изложены клинично-экспериментальные и теоретические обоснования связи активностей ферментов ПОС и АОС, также не ферментативных показателей СРО с опухолевым ростом. Причем, выраженность и направленность показанных изменений метаболизма ферментов АОС 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.

1. Установлено, что активность АДА в плазме крови больных РЖ в 2,6 раза выше в сравнении со здоровыми добровольцами, в 1,9 раза выше в ткани опухоли по сравнению с нетрансформированными смежными тканями, тогда как в эритроцитах отмечается снижение активности данного фермента в 1,7 раза. Активность КО увеличивается во всех изученных образцах: в плазме крови у больных РЖ в 1,7 раза, в эритроцитах в 1,6 раза, а в гомогенатах опухолевых тканей в 3,1 раза.

2. Обнаружены разнонаправленные изменения активностей ферментативного звена антиоксидантной защиты у больных РЖ: активность СОД в плазме крови ниже в 1,4 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами, в эритроцитах достоверно не отличается, а в гомогенатах опухолевых тканей выше в 1,4 раза с нетрансформированными тканями. Активность ГПО в плазме крови выше в 1,2 раза, а в эритроцитах и в ткани опухоли ниже в 1,9 и в 1,5 раз соответственно.

3. Выявлено, что уровень NO_x выше у больных РЖ относительно здоровых людей, в 2,1 для плазмы крови и в 2,7 раза для эритроцитов, а так же в 1,7 раза выше в ткани опухоли по сравнению с нетрансформированными смежными тканями. Уровень 2,4-динитрофенилгидразонов, причем как

основного, так и нейтрального характера, у больных РЖ повышен во всех исследуемых образцах: в плазме крови в 2,1-2,9 раза (в зависимости от вида 2,4-динитрофенилгидразонов), в эритроцитах в 2,1 раза для всех показателей и в опухолевых тканях в 1,3-1,7 раз относительно нетрансформированных тканей.

4. Установлено, что при старении организма, у больных РЖ происходит повышение АДА в плазме крови на 31% и на 11% в опухолевой ткани, а в эритроцитах активность фермента снижается на 16%, при этом в нетрансформированных тканях достоверно не изменяется. Активность КО повышается на 14% в плазме крови и на 26% в эритроцитах, тогда как в опухолевых и нетрансформированных тканях достоверно не изменяется. Активность СОД с возрастом в плазме и эритроцитах снижается на 10% и 19% соответственно, а в опухолевых и нетрансформированных тканях достоверно не изменяется. Активность ГПО при старении снижается во всех изученных образцах: в плазме на 10%, в эритроцитах на 19%, в нетрансформированной ткани на 8% и на 11% в опухолевой ткани.

5. Обнаружено повышение активности АДА в плазме крови, в нетрансформированной и опухолевой ткани на 30%, 20% и 15% в зависимости от тяжести патологического процесса, а в эритроцитах активность фермента снижается на 35%. Активность КО увеличивается в плазме и в ткани опухоли на 15% и 24% соответственно, а в эритроцитах и нетрансформированной ткани достоверно не изменяется. Активность СОД снижается в плазме крови на 8%, а в эритроцитах увеличивается на 42% и опухолевой ткани увеличивается в 13,5 раз, при этом в нетрансформированной ткани не изменяется. Активность ГПО увеличивается на 7% в плазме крови и эритроцитах, а в нетрансформированных и опухолевых тканях снижается на 15% и 18%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Спосіб діагностики ранових ускладнень після герніалопластики у хворих з надлишковою жировою клітковиною передньої черевної стінки. Пат. 49411 Україна: МПК А 61 В 17/00 / Гюльмамедов П.Ф., Бондаренко О.В., Гюльмамедов В.А., Зуйков С.О.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. - № u2009 12165; заявл. 26.11.2009; опубл. 26.04.2010, Бюл. №8. - 4 с. (Автором проведені біохімічні дослідження).

2. Спосіб раннього виявлення малігнізації при виразковій хворобі шлунка. Пат. 61235 Україна: МПК А 61 В 10/00 / Жебеленко Я.Г., Бакурова О.М., Зуйков С.О., Миронова К.О.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. - № u2011 00022; заявл.

04.01.2011; опубл. 17.07.2011, Бюл. №13. - 4 с. (Автором лично проведены биохимические исследования, подготовлены рекомендации).

3. Зуйков, С.А. Изучение свободно-радикального окисления у онкологических больных / С.А. Зуйков // Новообразование. – 2017. – Т. 9. - № 2 (17). - С. 181-185. - Doi: 10.26435/neoplasm.v9i3.217.

4. Зуйков, С.А. Влияние старения на окислительный потенциал плазмы крови у онкологических больных / С.А. Зуйков, И.И. Зинкович // Новообразование. – 2017. – Т. 9. - № 2 (17). - С. 177-180. - Doi: 10.26435/neoplasm.v9i3.225. (Автором лично проведено исследование биохимических показателей, статистическая обработка полученных результатов, написание статьи).

5. Зуйков, С.А. Исследование соотношения прооксидантной и антиоксидантной систем при опухолях кишечника / С.А. Зуйков, Б.Г. Борзенко, О.В. Зуикова // Сибирский онкологический журнал. - 2014. - № 2 (62). - С. 24-27. (Автором выполнен эксперимент, проведен статистический анализ, написана статья).

6. Зуйков, С.А. Исследование обмена нуклеотидов и его взаимосвязи с прооксидантной и антиоксидантной системами у людей различного возраста / С.А. Зуйков // Успехи геронтологии. - 2014. - Т. 27. - № 3. - С. 463–467.

7. Zuikov, S.A. Study on nucleotide exchange and its interrelationship with prooxidant and antioxidant systems in humans of different ages / S.A. Zuikov // Advances in Gerontology. – 2015. – Vol. 5. - № 1. – P. 22-26.

8. Zuikov, S.A. Study of nucleotide metabolism and its interrelation with pro-oxidant and antioxidant systems in people of different ages / S.A. Zuikov // Advances in Gerontology. – 2015. – Vol. 5. - № 2. – P. 84-88.

9. Zuikov, S.A. Correlation of nucleotides and carbohydrates metabolism with pro-oxidant and antioxidant systems of erythrocytes depending on age in patients with colorectal cancer / S.A. Zuikov, B.G. Borzenko, O.P. Shatova, E.M. Bakurova, G.E. Polunin // Experimental Oncology. - 2014. - Vol. 36. - № 2. - P.117–120. (Автором проведено исследование биохимических показателей, статистическая обработка полученных результатов, написана статья).

10. Зуйков, С.А. Взаимосвязь обмена нуклеотидов с прооксидантной и антиоксидантной системами эритроцитов у больных раком желудка / С.А. Зуйков, Я.Г. Жебеленко, О.П. Шатова, Б.Г. Борзенко // Ukr. Biochem. J. - 2014. - Vol. 86. - № 5 (2). - P. 73-74. (Автором проведено исследование активностей ферментов, статистическая обработка полученных результатов, написание статьи).

11. Зуйков, С.А. Исследование метаболизма пуриновых нуклеотидов, прооксидантной и антиоксидантной систем у больных раком желудка / С.А. Зуйков, О.П. Шатова, Е.В. Хомутов, Д.С. Каплун // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). - 2015. - № 8 (17). - С. 139-142. (Автором лично проведено

исследование биохимических показателей, статистическая обработка полученных результатов, написана статья).

12. Бакурова, О.М. Зміни активності ферментів обміну нуклеотидів у пацієнтів із виразковою хворобою та раком шлунка / О.М. Бакурова, С.О. Зуйков, Я.Г. Жебеленко // Науковий вісник ужгородського університету. - 2008. - Вип. 34. - С. 3-5. (Автором проведені біохімічні дослідження і статистичний аналіз).

13. Борзенко, Б.Г. Особенности системы антирадикальной защиты и углеводный обмен эритроцитов у больных язвенной болезнью / Б.Г. Борзенко, Е.М. Бакурова, Я.Г. Жебеленко, С.А. Зуйков, К.А. Миронова // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. - Т. 5. - № 3. - С. 186-189. (Автором проведені біохімічні дослідження).

14. Бакурова, О.М. Зміни активності аденозиндезамінази при підвищеному онкоризику та карциномах різної локалізації / О.М. Бакурова, О.Ю. Попович, К.О. Миронова, Р.В. Іщенко, Я.Г. Жебеленко, С.О. Зуйков, Б.Г. Борзенко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»: зб. наук. праць. – Ужгород: Вид-во Ужгородського Нац. ун-ту, 2011. - Вип. 3(42). – С. 6-8. (Автором проведені дослідження активності АДА і статистичний аналіз).

15. Бакурова, Е.М. Некоторые патохимические механизмы развития гемической гипоксии у больных раком желудка / Е.М. Бакурова, К.А. Миронова, С.А. Зуйков, О.А. Верхова // Таврический медико-биологический вестник: наук.-практ. журн. – 2012. - Т. 15. - №3. - Ч. 2 (59). – С. 31-33. (Автором виконаний експеримент).

16. Жебеленко, Я.Г. Взаимосвязь углеводного обмена и системы антиоксидантной защиты эритроцитов при язвенной болезни и раке желудка / Я.Г. Жебеленко, Е.М. Бакурова, К.О. Миронова, С.А. Зуйков, Ю.Д. Турсунова, О.А. Верхова, Б.Г. Борзенко // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2012. - № 2 (28). - С. 70-72. (Автором проведені експериментальні дослідження і статистичний аналіз).

17. Зуйков, С.А. Особенности взаимосвязи прооксидантной и антиоксидантных систем при раке желудка / С.А. Зуйков, Я.Г. Жебеленко, Б.Г. Борзенко // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей. - Донецьк: ТОВ «Каштан», 2010. - Т.2. - Вип. 14. – С. 335-339. (Автором особисто проведено дослідження активностей ферментів, статистична обробка отриманих результатів, написання статті).

18. Зуйков, С.А. Изменение соотношения прооксидантной и антиоксидантной систем при опухолях желудка / С.А. Зуйков // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей. - Донецьк: ТОВ «Каштан», 2012. - Т. 1. - Вип. 16. – С. 255-260.

19. Зуйков, С.А. Исследование взаимосвязи показателей обмена пуринов, прооксидантной и антиоксидантной системы у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта при различных стадиях заболевания / С.А. Зуйков, Я.Г. Жебеленко // Развитие науки в XXI веке: сборник статей

XI международной заочной научно-практической конференции. – Харьков: Изд-во Научно-информационный центр «Знание», 2016. – Ч. 1. - С. 29-34. (Автором лично проведено исследование биохимических показателей, статистическая обработка полученных результатов, написание статьи).

20. Зуйков, С.А. Исследование антиоксидантного статуса в эритроцитах при раке желудка / С.А. Зуйков, К.А. Миронова, Н.А. Колесникова, Л.Р. Абдуллина // Актуальні проблеми теоретичної, клінічної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали 74-го міжнародного медичного конгресу молодих учених. – Донецьк. - 2012. – С. 30.

21. Зуйков, С.А. Исследование активности ксантиноксидазы и супероксиддисмутазы при раке желудка / С.А. Зуйков, Я.Г. Жебеленко, Р.Б. Кондратюк // Актуальные проблемы патофизиологии: материалы XVIII межгородской конференции молодых ученых. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2012. - С. 60-61.

22. Зуйков, С.А. Исследование обмена нуклеотидов и его взаимосвязи с прооксидантной и антиоксидантной системами у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта / С.А. Зуйков, О.В. Зуйкова, А.Ю. Азархов, Б.Г. Борзенко // Современные направления биохимии человека: материалы VIII Всероссийской научной конференции с международным участием. - СПб: Типография «Флай принт», 2015. - С. 16-17.

23. Зуйков, С.А. Возрастные особенности метаболизма пуриновых нуклеотидов, прооксидантной и антиоксидантной систем у больных раком желудка / С.А. Зуйков, Е.В. Хомутов, О.П. Шатова // Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2016: материалы XI международной научно-технической конференции. - Севастополь: Севастопольский государственный университет, 2016. - Т. 2 - С. 110-113.

24. Зуйков, С.А. Исследование влияния возраста на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем плазмы крови у онкологических больных / С.А. Зуйков, Е.В. Хомутов, Ю.Д. Турсунова, И.И. Зинкович // Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Прага. - 2016. - С. 131-135.

25. Зуйков, С.А. Изучение влияния возраста на характер взаимосвязей между показателями обмена пуриновых нуклеотидов, прооксидантов и антиоксидантов / С.А. Зуйков, О.П. Шатова, Б.Г. Борзенко // Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности: материалы I Международной научной конференции. – Ростов-на-Дону. – 2016. - Т. 2. - С. 338-343.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

EGFR – эпидермальный фактор роста
 GSH – глутатион восстановленный
 GS-SG – глутатион окисленный
 H_2O_2 – перекись водорода
 NO – монооксид азота
 NO_x – суммарная концентрация $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$
 NO_2^- – нитриты
 NO_3^- – нитраты
 $\text{O}_2^{\cdot -}$ – супероксид-анион радикал
 ONOO $^-$ - пероксинитрит
 Ras – семейство белков (протоонкогенные малые G-белки)
 VEGF - фактора роста эндотелия сосудов
 АДА – аденозиндезаминаза
 АДНФГ – альдегиддинитрофенилгидразоны
 АМФ – аденозинмонофосфат
 АОЗ – антиоксидантная защита
 АОС – антиоксидантная система
 АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
 АФК – активные формы кислорода
 ГАФДГ - глицеральдегидфосфатдегидрогеназа
 ГПО – глутатионпероксидаза
 КДНФГ – кетондинитрофенилгидразоны
 КО – ксантиноксидаза
 НАДФ – никотинамидадениндинуклеотид фосфат окисленный
 НАДФН – никотинамидадениндинуклеотид фосфат восстановленный
 ОМБ – окислительная модификация белков
 ОС – окислительный стресс
 ПОС – прооксидантная система
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 ПФП– пентозофосфатный путь
 РЖ – рак желудка
 СОД – супероксиддисмутаза
 СОЖ – слизистая оболочка желудка
 СР – свободные радикалы
 СРО – свободно-радикальное окисление