

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Марковского Александра Викторовича
«Патогенетическая роль полиморфизма генов фолатного цикла и аминотиолов при
пролиферативных заболеваниях молочной железы», представленной на соискание
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая
физиология

Современные успехи молекулярной и биохимической генетики позволяют рассматривать рак молочной железы (РМЖ) – как результат накопления мутаций и эпигенетических изменений в соматических клетках человека. Полиморфные варианты генов фолатного обмена *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*, обуславливая различную функциональную активность белковых продуктов, влияют на рост уровня гомоцистеина в крови, что связано с развитием многих опухолей, в том числе молочной железы. Это может рассматриваться как фактор риска развития новообразований. Сложный механизм этой взаимосвязи изучен недостаточно полно, а роль генов фолатного метаболизма в онкогенезе неоднозначна – с одной стороны они участвуют в противоопухолевом иммунитете, с другой – способствуют уклонению опухолевых клеток от иммунного ответа. В связи с этим исследование Марковского А.В., направленное на изучение ранних молекулярных предикторов и механизмов злокачественной трансформации клеток при пролиферативных заболеваниях молочной железы, представляется актуальным и практически значимым для современной патофизиологии и онкологии.

Цель данной работы определяется изучением роли генетического полиморфизма *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) и аминотиолов в онкопатогенезе доброкачественных образований и рака молочной железы.

В ходе исследований получены новые данные о механизмах реализации патогенного потенциала, обусловленного молекулярно-генетическими особенностями у носителей полиморфизма генов фолатного метаболизма при пролиферативных заболеваниях молочной железы. Продемонстрировано, что аллель *MTR2756A* и генотип *MTHFR1298AC*, в большей степени их комбинация *MTHFR1298ACxMTR2756A*, повышают риск развития фиброаденомы и локализованной мастопатии, а развитие смешанной, редких форм и люминального В подтипа рака молочной железы имеет ассоциативную связь с носительством аллеля *MTHFR677T*, преимущественно в гомозиготном варианте. Разработана многофакторная модель прогнозирования развития доброкачественных образований молочной железы в зависимости от изучаемого полиморфизма генов белков фолатного обмена.

Описаны особенности содержания аминокислот в сыворотке крови и в опухолевой ткани молочной железы у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы, в том числе с учетом носительства генетического полиморфизма генов фолатного метаболизма, а также морфологической и иммуногистохимической верификации опухоли. Носительство выявленных предиктивных генотипических комплексов при пролиферативных заболеваниях молочной железы значительно увеличивает концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови и в опухолевой ткани молочной железы.

Полученные данные об особенностях изменения концентрации аминокислот при пролиферативных заболеваниях молочной железы с учетом носительства полиморфизма генов фолатного метаболизма дополняют теоретические знания и определяют направления дальнейших исследований в области изучения процесса злокачественной трансформации клетки, молекулярно-генетических механизмов онкопатогенеза и направлений его развития. Анализ результатов собственных исследований, а также данных литературы позволили диссертанту предложить и научно обосновать концептуальную схему механизмов действия полиморфизма генов фолатного обмена и аминокислот при доброкачественных образованиях и раке молочной железы.

Достоверность полученных результатов подтверждается выбором адекватных способов статистического анализа и анализом результатов 182 случаев пролиферативных заболеваний молочной железы, что является большой и репрезентативной группой для решения поставленных задач. Описывая материалы и методы исследования, диссертант показал себя опытным врачом клинической лабораторной диагностики и зрелым исследователем, способным к грамотному подбору клинического материала.

При обсуждении результатов исследования очень наглядно изложены все положения, отражающие задачи работы и положения, выносимые на защиту. Выводы работы конкретны, правильно соотнесены с названием диссертации, сформулированы в одном ключе с положениями, выносимыми на защиту. Все выводы соответствуют цели и задачам исследования. Использованные научные методы и подходы являются современными и актуальными.

Научные и практически значимые материалы исследований включены в лекционные курсы и научно-исследовательскую деятельность для студентов и ординаторов на кафедре патологической физиологии и онкологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», а также в лечебно-диагностическую работу ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» г. Читы.

Материалы диссертации представлены на международных, всероссийских и региональных конференциях. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из

которых 5 - в рецензируемых научных журналах и изданиях, определённых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Диссертационная работа Марковского А.В. на тему «Патогенетическая роль полиморфизма генов фолатного цикла и аминотиолов при пролиферативных заболеваниях молочной железы» является законченным научно-квалификационным фундаментальным научным трудом. По своей актуальности проблемы, методическому уровню и объёму выполненных исследований диссертационная работа Марковского А.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор может претендовать к присуждению ему искомой степени по специальности 14.03.03. - «патологическая физиология».

«21» апреля 2020 г.

Зам. директора по научной работе,
зав. лабораторией молекулярной
генетики и биохимии
Научно-исследовательского института
психического здоровья
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
доктор медицинских наук (14.01.06 - психиатрия;
14.03.03. - патологическая физиология),
профессор

Подпись С.А. Ивановой подтверждаю
Ученый секретарь,
канд. мед. наук



Иванова Светлана Александровна

Т.В. Казенных

Почтовый адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, 4
Тел.: (3822)723177
Факс: (3822)724425
Эл. почта: ivanovaniipz@gmail.com