

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор Научно-исследовательского института

медицинских проблем Севера, заместитель

директора ФГБНУ «Федеральный

исследовательский центр «Красноярский научный

центр СО РАН», д.м.н., профессор



Э.В. Каспиров

«23» апреля 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Актуальность исследования

Рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, являясь социальной и клинически значимой проблемой. По данным онкологической базы данных GLOBOCAN, ежегодная ожидаемая смертность в мире составляет более 450.000 человек. Контролировать рост данной патологии достаточно сложно по причине отсутствия эффективных путей первичной профилактики, в том числе по причине высокой генетической гетерогенности РМЖ характеризующейся специфическими молекулярными, биохимическими, а также клинико-морфологическими профилями. В связи с этим большой интерес представляет исследование генетического полиморфизма белков фолатного обмена (*MTHFR*, *MTR* и *MTRR*), участвующих в синтезе и репарации, а также метилировании ДНК. Нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин ферментов, приводит к накоплению его в клетках и сыворотке. Данные процессы могут лежать в основе канцерогенеза, посредством гипер- или гипометилирования промоторных регионов проонкогенов или генов-супрессоров опухолей, соответственно, что может вызывать селективный рост и трансформацию клеток. При этом уровень гомоцистеин-зависимых метabolитов (цистеина, глутатиона и др.) также претерпевает сдвиги и состояние процессов метаболизма аминотиолов может сопутствовать развитию опухолевой прогрессии при РМЖ. Полученные данные о патогенетической роли молекулярно-генетических маркеров нарушений фолатного обмена и аминотиолов могут использоваться для поиска и формирования новых алгоритмов диагностики и прогноза пролиферативных заболеваний молочной железы.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования соискателя не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования и полученных результатов не вызывает сомнений. Автором впервые обозначены генетические предикторы доброкачественных образований молочной железы, которыми являются аллель *MTR2756A* и генотип *MTHFR1298AC*, а также предиктор развития смешанной, редких форм и люминального В подтипа рака молочной железы – аллель *MTHFR677T*, преимущественно в гомозиготном варианте. Автором установлено, что комплексное носительство генотипов *MTHFR1298AAxMTR2756AG*, *MTHFR677TTxMTHFR1298AAxMTRR66GG* ассоциировано с развитием доброкачественных образований молочной железы, а *MTR2756AGxMTRR66AG*, *MTHFR677CTxMTHFR1298AAxMTR2756AGxMTRR66AG* – с развитием рака молочной железы. В то же время отмечено, что количество рисковых аллелей *MTHFR(C677T)*, *MTHFR(A1298C)*, *MTR(A2756G)* и *MTRR(A66G)* в геноме не влияет на развитие пролиферативных заболеваний молочной железы.

Описаны особенности содержания аминотиолов в сыворотке крови и в опухолевой ткани у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы, в том числе с учетом носительства генетического полиморфизма генов фолатного метаболизма, а также морфологической и имmunогистохимической верификации опухоли. Показано, что концентрация глутатиона и глутамилцистеина в опухолевой ткани молочной железы зависит от стадии РМЖ. Отмечено, что максимальное повышение концентрации сывороточных тиолов наблюдается в группе с редкими формами рака и *HER2neu+* подтипом РМЖ, а в опухолевой ткани молочной железы при смешанном гистотипе и базальном типе РМЖ.

Впервые обнаружено, что увеличение содержания глутатиона в крови и снижение гомоцистеина в опухолевой ткани при доброкачественных образованиях молочной железы зависит от присутствия в геноме *MTRR66G*-аллеля, а увеличение концентрации гомоцистеина как в ткани молочной железы, так и в сыворотке крови при РМЖ связано с носительством *MTR2756G*-аллеля. Носительство выявленных предиктивных генотипических комплексов при пролиферативных заболеваниях молочной железы значительно увеличивает концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови и в опухолевой ткани молочной железы.

Описано влияние аддитивного эффекта носительства генетического полиморфизма генов метаболизма фолатов на уровень гомоцистеина, причем повышающее – в сыворотке у больных РМЖ и понижающее – в опухолевой ткани пациенток с доброкачественными образованиями молочной железы, а также ассоциация между экспрессией иммуногистохимических маркеров (*HER2-neu* и *Ki-67*) и уровнем сывороточных

аминотиолов, что, несомненно, имеет практическую направленность, которая может быть реализована в прогнозировании течения опухолевого процесса.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов диссертации

Результаты исследования имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Автором были получены новые сведения, расширяющие фундаментальные представления о роли генетического полиморфизма фолатного метаболизма и аминотиолов в патогенезе доброкачественных образований и рака молочной железы. Полученные данные дадут возможность для использования обнаруженных молекулярно-генетических маркеров генетической предрасположенности к доброкачественным образованиям и некоторым формам рака молочной железы, и положат основу в разработке новых подходов к прогнозированию и ранней диагностики данных заболеваний посредством поиска новых прогностических маркеров и предикторов, что в свою очередь повлияет на лечение и исход заболевания.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Объем представленных в работе материалов достаточен для статистической обработки и обсуждения результатов, формулировки выводов и положений, выносимых на защиту. Исследования проведены у 182 больных пролиферативными заболеваниями молочной железы и у 142 относительно здоровых женщин соответствующего возраста. Характеристика клинической и контрольной групп, критерии включения (исключения), материалы и методы исследования представлены в полном объеме.

Статистический анализ проведен корректно с применением общепринятых статистических методов. Работа выполнена на высоком методическом уровне. Результаты отражены в 49 таблицах. Представлены 2 схемы патогенеза. Основные результаты работы доложены на региональных, всероссийских и международных научных конференциях и обсуждены в 11 печатных работах, 5 из них в журналах, включённых в перечень, утверждённый Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Таким образом, диссертационная работа Марковского А.В. выполнена на достаточном клинико-экспериментальном материале с применением адекватных, современных методов исследования и статистической обработке данных, что подтверждает обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит решающая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задачи исследования, обоснования выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно выполнен набор клинического материала,

согласно критериям включения и исключения из групп, лично проведены такие лабораторные методы как молекулярно-генетические исследования, биохимические исследования крови и опухолевой ткани молочной железы во всех группах наблюдения. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, списка сокращений и литературы. Диссертация содержит 160 страниц машинописного текста, включает 49 таблиц и 5 рисунков. Оформление текста, таблиц и списка литературы соответствует рекомендациям действующего ГОСТ.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание представленной диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследований Марковского А.В. могут быть рекомендованы к внедрению в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии и онкологии высших учебных заведений здравоохранения, программ циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации в организациях последипломного образования. Кроме того, материалы данной диссертации могут служить теоретической основой для разработки приемлемого в повседневной клинической практике алгоритма оценки риска развития доброкачественных образований молочной железы, учитывавшего совокупность генетических и биохимических факторов. Результаты диссертационной работы Марковского А.В. могут быть использованы в качестве дополнительных критериев оценки риска развития добро- и злокачественных опухолей молочной железы, которые рекомендуются изложить в виде методических рекомендаций.

Основные научные теоретические положения и практические рекомендации, сформулированные в результате выполненного исследования, внедрены в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии и онкологии ФГБОУ ВО ЧГМА, а также в лечебно-диагностическую работу ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» г. Чита.

Заключение

Диссертационная работа Марковского Александра Викторовича «Патогенетическая роль полиморфизма генов фолатного цикла и аминотиолов при пролиферативных заболеваниях молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология», является научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача –

установление патогенетического значения носительства аллельного полиморфизма генов предрасположенности к нарушениям фолатного цикла и их комбинаций, а также закономерностей изменения содержания аминотиолов при пролиферативных заболеваниях молочной железы, имеющая существенное значение для патологической физиологии пролиферативных заболеваний и медицины в целом. По актуальности, объему, новизне и значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г.), пунктам 2, 5, 6 и 9 паспорта специальности 14.03.03 - патологическая физиология, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология».

Отзыв на диссертацию Марковского Александра Викторовича «Патогенетическая роль полиморфизма генов фолатного цикла и аминотиолов при пролиферативных заболеваниях молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - «патологическая физиология», заслушан и утвержден на дистанционном заседании лаборатории клеточно-молекулярной физиологии, протокол № 14 от «22» апреля 2020 г.

23.04.2020

Руководитель лаборатории клеточно-молекулярной
физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера
ФИЦ КНЦ СО РАН,

д.м.н., профессор

Савченко Андрей Анатольевич



Савченко Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук (14.03.03 – патологическая физиология), профессор (по специальности «Патологическая физиология»), руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, тел. +7 (391) 228-06-62, web-сайт: <http://www.impn.ru>, e-mail: clinic@imrn.ru.

Контактные данные автора отзыва: тел. +7 (391) 212-52-63, +7 (905) 971-37-15;
e-mail: immun@imrn.ru, aasavchenko@yandex.ru.