



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 рисков 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 иммуногистохимической 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 последиplomного 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, учитывающего 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 –



