

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»

В патогенезе пролиферативных заболеваний огромную роль играет эпигенетический статус больного. Характерным признаком в геноме онкологических больных является широкая вариабельность метилирования ДНК. В значительной степени она обусловлена полиморфизмом генов, детерминирующих особенности фолатного метаболизма конкретного индивидуума. Исследование этих генетических детерминант позволяет определять индивидуальный прогноз онкологического заболевания, изучать его патогенез и потенциальные мишени для терапевтического вмешательства.

Имеющиеся на сегодня работы по изучению генетического полиморфизма молекул фолатного цикла отражают предрасположенность к различным заболеваниям. Однако лишь малая часть трудов, посвященных изучению онкопатологии идентифицируют молекулярно-генетические маркёры предрасположенности к группе пролиферативных заболеваний молочной железы.

В перспективе сведения о генетическом полиморфизме могут быть включены в генетический паспорт индивидуумов и использоваться для оценки индивидуального риска развития рака молочной железы и формирования его осложнений. Эти данные помогут в формировании нового уровня профилактической направленности и персонализации лечения пациентов.

В связи с этим работа Марковского А.В., посвященная изучению патогенетической роли полиморфизма генов фолатного цикла и аминотиолов при пролиферативных заболеваниях молочной железы, является весьма актуальной.

Цель и задачи исследования сформулированы четко. Объем, методы исследования и методология современны, статистический анализ полученных результатов убедителен.

Новизна работы не вызывает сомнений. Диссертант впервые выявил общее звено онкопатогенеза доброкачественных заболеваний и рака молочной железы, включающее систему SNP генов фолатного метаболизма и соответствующих аминотиолов.

Впервые установлено, что аллель *MTR2756A* и генотип *MTHFR1298AC*, в большей степени их комбинация *MTHFR1298ACxMTR2756A*, повышают риск развития доброкачественных образований молочной железы, а развитие смешанной, редких форм и

люминального В подтипа рака молочной железы имеет ассоциативную связь с носительством аллеля *MTHFR677T*, преимущественно в гомозиготном варианте. Описаны особенности содержания аминотиолов 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.

Кроме того, автором, выявлено влияние аддитивного эффекта носительства генетического полиморфизма генов метаболизма фолатов на уровень гомоцистеина, причем повышающее – в сыворотке у больных раком молочной железы 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.

Диссертационная работа А.В. Марковского бесспорно представляет большую теоретическую и практическую ценность. В ходе исследования диссертантом определены новые возможные звенья патогенеза доброкачественных образований и рака молочной железы, а также предложены практические рекомендации по использованию генетических полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* для разработки новых подходов к оценке риска, профилактике, прогнозированию развития данной патологии.

Выводы соответствуют поставленным цели и задачам исследования, отражают полученные результаты. По материалам диссертации имеется 11 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Содержание автореферата и опубликованные материалы в полном объеме отражают результаты диссертационной работы. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Заключение. Таким образом, диссертация А.В. Марковского на тему: «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 законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу - изучение роли полиморфизма генов фолатного цикла в развитии пролиферативных заболеваний молочной железы.

По своей актуальности, научной новизне, теоретический и практической

значимости диссертационная работа А.В. Марковского полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункт 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология».

«24» апреля 2020 г.

Профессор центра постдипломного
медицинского образования Института
медицины и психологии В.Зельмана ФГАОУ
ВО "Новосибирский национальный
исследовательский государственный
университет" Миннауки и ВО РФ, д.м.н.,
профессор

Стуров Виктор Геннадьевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Стурова В.Г. заверяю.

Начальник отдела кадров

ФГАОУ ВО НИИГУ МНИВО РФ

Подпись Стурова В.Г. заверяю
Специалист Управления кадров НИИГУ
Татьяна Н. Н. Савригина
« 24 » апреля 2020 г.



Стуров Виктор Геннадьевич, профессор центра постдипломного медицинского образования Института медицины и психологии В.Зельмана Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, доктор медицинских наук, профессор.

Почтовый адрес: 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Телефон: +7 (383) 363-42-80

e-mail: sturov@mail.ru