

## ОТЗЫВ

на автореферат Марковского Александра Викторовича «Патогенетическая роль полиморфизма генов фолатного цикла и аминотиолов при пролиферативных заболеваниях молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.14. – патологическая физиология

**Актуальность работы.** Известно, что риск большинства спонтанных опухолей зависит от генетического полиморфизма, который модифицирует эффект канцерогенного фактора, усиливает или ослабляет его. Исходя из современных представлений о патогенезе пролиферативных заболеваний, в качестве возможных генетических маркеров данной патологии можно выделить полиморфные варианты генов, приводящих к нарушению метаболизма фолиевой кислоты - важнейшего поставщика одноуглеродных фрагментов для жизненно важных клеточных процессов, в том числе метилирования и синтеза ДНК, что может лежать в основе канцерогенеза. Поиск и изучение роли генов-кандидатов и биомаркеров для онкологических заболеваний является актуальной научной проблемой, имеющей большое практическое и социальное значение. В этой связи, диссертационное исследование Марковского Александра Викторовича «Патогенетическая роль полиморфизма генов фолатного цикла и аминотиолов при пролиферативных заболеваниях молочной железы» представляет особый интерес.

Цель работы заключается в определении прогностически неблагоприятных маркеров развития пролиферативных заболеваний молочной железы, углубленном анализе закономерностей изменения концентрации аминотиолов в зависимости от вида пролиферации. Задачи исследования сформулированы четко, соответствуют заявленной цели. Результаты диссертационного исследования базируются на оптимальной выборке пациентов (182 пациента с пролиферативными заболеваниями молочной железы, 142 человека контрольной группы). В работе применяются современные методы статистического анализа данных.

Основные положения научного исследования и выводы объективны и обоснованы. Впервые установлено, что аллель *MTR2756A* и генотип *MTHFR1298AC*, в большей степени их комбинация *MTHFR1298ACxMTR2756A*, повышают риск развития доброкачественных образований молочной железы (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. 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 заболеваниях молочной железы. 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.

Диссертация Марковского А.В. содержит подробный анализ содержания аминотиолов (гомоцистеина и его производных) в сыворотке крови и опухолевой ткани молочной железы. Проведён корреляционный анализ достаточно большой выборки генетических, биохимических и клинических показателей. Автором разработана математическая модель прогнозирования развития доброкачественных образований молочной железы в зависимости от изучаемого полиморфизма генов белков фолатного обмена, что, безусловно, имеет свою практическую значимость для клинической медицины. Полученные результаты диссертационной работы рекомендуется использовать при обучении студентов и ординаторов медицинских ВУЗов.

Полученные сведения имеют важное значение для патологической физиологии, поскольку позволяют углубить знания и обнаружить различия в патогенезе доброкачественных образований и рака молочной железы с учетом носительства SNP генов фолатного цикла. Установленные ассоциации отдельных SNP с развитием доброкачественных образований молочной железы являются важными прогностическими критериями, а также определение полиморфизма генов *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) может служить дополнительным критерием диагностики рака молочной железы, его морфологического или молекулярного подтипа, обоснования патогенетических подходов в проведении превентивных и лечебных мероприятий.

Диссертантом по теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Исследования А.В. Марковского широко представлялись на международных, российских и краевых научных конференциях.

Содержание диссертационной работы отражено в автореферате в полном объеме. Автореферат оформлен правильно, дает ясное представление о законченном исследовании. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

**Заключение.** Согласно представленному автореферату, диссертация Марковского Александра Викторовича «Патогенетическая роль полиморфизма генов фолатного цикла и аминотиолов при пролиферативных заболеваниях молочной железы», является завершённой научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу по установлению роли полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) при



пролиферативных заболеваниях молочной железы. Диссертационная работа имеет практический и научный интерес, соответствует требованиям пункта 9 Постановления Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г № 842 с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», доктор медицинских наук, профессор

*Г.М.*  
Галина Михайловна Бодиенкова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Г.М. Бодиенковой заверяю:

Начальник отдела кадров  
ФГБНУ ВСИМЭИ

*Е.А.*  
Мандрик Е.А.

### Информация об авторе отзыва:

Бодиенкова Галина Михайловна, заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», доктор медицинских наук, профессор

Почтовый адрес - 665827, Иркутская область, г. Ангарск, 12а микрорайон  
тел: +7(3955) 58-69-10

e-mail: [immun11@yandex.ru](mailto:immun11@yandex.ru)

«20» апреля 2020 года