

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Бессонова Александра Алексеевича «Особенности «наследственных форм» рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 (онкология) и 03.01.04 (биохимия).

Значимость исследований в области онкологии не вызывает сомнений. То, что такого рода исследования актуальны для медицинской науки и здравоохранения, также не требует доказательств. Предлагаемая работа посвящена важному направлению в онкологии – изучению особенностей клинического течения и чувствительности к терапии опухолей, обусловленных наследственными причинами, в частности генетическими факторами риска. Эта тема в последнее время приобретает все большее значение, так как результаты исследований позволяют по новому взглянуть на механизмы канцерогенеза, а также и изыскать пути эффективной направленной терапии.

Диссертация А.А. Бессонова посвящена именно этой тематике, применительно главным образом к злокачественным опухолям молочной железы. Автор попытался сопоставить результаты молекулярно-генетического анализа генов предрасположенности и клинические проявления заболевания. В сферу интересов автора вошли 2 гена: *BRCA1* и *CHEK2*. Мутации этих генов, как показано многочисленными исследованиями, существенно повышают риск развития рака молочной железы (и яичников) и являются генами, определяющими большую часть семейных случаев рака.

Диссертация представлена в традиционной форме и содержит все рекомендуемые разделы: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список цитированных источников». Диссертация изложена на 115 страницах

машинописного текста рекомендуемого формата, включает 17 таблиц и 3 рисунка, список цитированной литературы включает 228 источников. В главе «Обзор литературы» достаточно полно охарактеризованы современные представления о роли генов (аллелей) риска в развитии рака молочной железы и возможная взаимосвязь носительства определенных вариантов генов и особенностей клинических проявлений заболевания, а также чувствительность к современной неoadьювантной терапии (химиотерапии до операционного вмешательства). Единственным не очень существенным замечанием может быть некоторое преобладание объемов обзора над экспериментальной частью (5:3). С другой стороны, если обзор достаточно полно характеризует ситуацию в науке, а экспериментальная часть содержит значимые результаты, этим дисбалансом можно пренебречь. Разделы «Материалы и методы», «Результаты» и «Обсуждение» дают полное представление о выполненной работе.

Приведенные в диссертации результаты отчетливо демонстрируют взаимосвязь определенных изменений в генах *BRCA1* и *CHEK2* с клиническими проявлениями рака молочной железы. Показаны отличительные особенности поражения каждого из этих генов. Наиболее важным и новым результатом является факт выявления различий чувствительности опухолей к неoadьювантной терапии в зависимости от природы мутации. Этот факт заставляет принимать во внимание данные молекулярно-генетического тестирования при выборе тактики терапии.

Как и в любой работе, текст не лишен некоторых неточностей и скорее всего опечаток. Вместе с тем в превентивных целях о них следует упомянуть. В оглавлении пункт 3.5 отсутствует часть текста и номера страницы. Страница 20 (последний абзац) «развитие мутаций», лучше говорить о возникновении мутаций или просто о мутациях в генах-супрессорах. Выражение «труктурирующие протеины», которое достаточно часто встречается в тексте, должно звучать как «укороченные белки». Фаундер-эффект лучше называть эффектом основателя. В соответствии с этим на

странице 24 этот эффект не есть «потеря генетического разнообразия», а возрастание частоты одного (часто редкого) аллеля в силу случайных событий. На странице 28 автор характеризует одну из киназ как ген. На странице 28 и 51 потеря «гетерозигонности» и «горомнозависимая» опухоль, странице 56 «ксилен» (ксилол) для экстракции парафина, на странице 57 глиекоген и «геномическая» (ядерная) ДНК. На страницах 56 и 81 говорится о «популяция» пациенток. Термин «популяция» в генетике означает закрытую систему с панмиксисом. Естественно, что ни о каком хаотичном спаривании в данном случае речь идти не может. Там же говорится о «генотипировании» мутаций. Дело в том, что генотипировать, то есть определить генетический статус (набор аллелей) можно только индивидуума, а не мутации. На странице 65 выражение «описание характеристик случаев» явно не удачно. Естественно, все эти огрехи не влияют на общее положительное впечатление от работы. Каких-либо существенных замечаний или вопросов при знакомстве с текстом не возникает.

Главным результатом работы является факт установления связей между природой мутации и клиническими особенностями заболевания. Различие в ответах на адьювантную терапию является прямым указанием на необходимость генотипирования больных, возможно, и клеток опухолей. Кроме того, генотипированию следует подвергать больных и при спорадических случаях. Идентификация мутаций в генах риска должна способствовать при этом выбору более эффективной химиотерапии.

Выводы базируются на полученных результатах и полностью их отражают. В практических рекомендациях приводятся обоснованные заключения о целесообразности типирования генов риска при выборе схем терапии. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Число опубликованных материалов, в которых представлены результаты работы, соответствует требованиям.

Таким образом, диссертация Бессонова Александра Алексеевича «Особенности «наследственных форм» рака молочной железы» является

законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получены новые знания о генетически обусловленных формах рака молочной железы и предложены практические рекомендации по выбору наиболее эффективных и адекватных схем терапии. По актуальности, объему материала, соответствию биохимических и молекулярно-генетических подходов задачам исследования, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Бессонова Александра Алексеевича «Особенности «наследственных форм» рака молочной железы» полностью соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 (онкология) и 03.01.04 (биохимия).

30 мая 2017 г.

Руководитель лаборатории
молекулярной генетики человека
Отдела молекулярной генетики
ФГБНУ «ИЭМ»
д.м.н., проф. Шавловский М.М.

Подпись *Шавловского М.М.*
Удостоверяется
Нач.отд.кадров ФГБНУ «ИЭМ»



Е.И. Крюков