МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ
Уральского отделения Российской академии наук
(ИИФ УрО РАН)
Первомайская ул., 106,
г. Екатеринбург, 620078
Тел./факс (343) 374-00-70
e-mail:secretar@iip.uran.ru

01.06.2026 № 16381/01-187

На №_____от_____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
член-корреспондент РАН,
доктор физико-математических наук,
профессор
Соловьёва О. Э.

«01» июня 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук о научно-практической ценности диссертации Гюзель Мустафаевны Салиевой на тему «Молекулярно-генетические особенности этиопатогенеза рака яичников у пациентов различных этнических групп Республики Крым», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки) в диссертационный совет 24.2.318.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Актуальность темы диссертационной работы

Рак яичников остаётся одной из наиболее сложных и клинически значимых проблем онкогинекологии. Рак яичников занимает первое место по летальности среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Это обусловлено, прежде всего, поздней диагностикой: у 2/3 пациенток заболевание выявляется на III–IV стадиях. Особую актуальность выбора рака яичников в качестве объекта исследования придаёт его молекулярно-генетическая гетерогенность и относительно высокая частота встречаемости наследственных форм, что открывает возможности для подбора таргетной терапии и проведения превентивных

мероприятий у здоровых носителей мутаций. Кроме того, проблема химиорезистентности свидетельствует в пользу необходимости поиска новых прогностических маркеров и терапевтических мишеней. В связи с вышеизложенным, комплексное изучение патогенеза рака яичников, его генетических детерминант и клинико-морфологических, этнических и регионарных особенностей является актуальной задачей фундаментальной и практической медицины.

Автором проведен всесторонний анализ современных научных данных, результаты которого подтверждают актуальность избранной темы. Молекулярно-генетический патогенез канцерогенеза подчинен единому алгоритму, заключающемуся в накоплении ошибок клеточного цикла и нарушении своевременной элиминации трансформированных клеток в результате нарушения функционирования проонкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста. Однако природа молекулярно-генетических нарушений разнообразна и вариабельна не только для опухолей разного происхождения, но и для опухолей одной локализации. В частности, опухоли яичников характеризуются выраженной гетерогенностью, в том числе и молекулярно-генетических характеристик, что отражено в современной патогенетической классификации опухолей на два типа.

В контексте рака яичников наиболее изучен вклад патологии генов гомологичной рекомбинации в канцерогенезе, однако частота встречаемости и эффекты различных молекулярно-генетических вариантов характеризуются популяционной, географической и этнической специфичностью. Принятая для диагностики на территории Российской Федерации генетическая панель все чаще показывают свою неактуальность в отдельно взятых регионах, что проявляется в преобладающем патогенетическом значении других патогенетических вариантов или других генов, не включенных в диагностическую панель. Недостаточное понимание регионарных особенностей молекулярно-генетических основ патогенеза онкологических

заболеваний и применение стандартизированных и унифицированных протоколов диагностики является серьезной проблемой и может приводить к росту количества ложноотрицательных результатов при проведении молекулярно-генетических исследований пациенткам или здоровым женщинам группы повышенного риска. Крымский регион представляет собой особый интерес в контексте изучения молекулярно-генетического патогенеза с учетом наличия коренного населения – крымских татар.

С учетом вышеизложенного, комплексное изучение этнических и регионарных особенностей патогенеза, клинико-морфологических характеристик и их патогенетической обусловленности в Республике Крым является важной и актуальной задачей.

Научная новизна диссертационного исследования

В результате проведенного исследования автором впервые предложен алгоритм оптимизации проведения молекулярно-генетических исследований пациенткам славянской и крымскотатаркой части популяции Крыма с диагнозом рака яичников на основе изучения вклада мутаций в генах *BRCA1, BRCA2, CHEK2* и *PALB2* в патогенез рака яичников. Предложена четкая маршрутизация с использованием упрощенного метода диагностической панели с включением дополнительных мутаций на первом этапе и направлением на более точные методы на втором; с учетом этнических и клинико-морфологических особенностей сформированы критерии отбора пациенток для приоритетного направления. Автором впервые проведен и описан анализ частоты встречаемости молекулярно-генетических вариантов генов *BRCA1, BRCA2, CHEK2* и *PALB2* на территории полуострова. Наибольшей встречаемостью характеризуются мутации гена *BRCA1* и *CHEK2*, не включенного в панель диагностики, принятую в России. При оценке вклада варианта *CHEK2*c.470T>C автор делает вывод о минимальном его значении в инициации опухолевого роста, однако необходимость его включения в диагностику крымских пациенток справедливо объясняется

потенциальной возможностью использования положительного результата генотипирования при выборе наиболее оптимального терапевтического подхода и назначения таргетной терапии. Отдельно отмечено патогенетическое значение мутации *BRCA2*c.3749dupA, которая также не входит в панель «8 горячих точек», и *BRCA1*c.4035delA, характеризующейся более значимым влиянием в патогенез рака яичников для крымских пациентов по сравнению с российской популяцией в целом.

Кроме того, подробно описаны и патогенетически обоснованы клинические и морфологические характеристики опухолей у пациенток славянской и крымскотатарской подгруппы, а также в случаях положительного и отрицательного результата генотипирования. Проведен комплексный анализ эпидемиологических характеристик рак яичников у крымских пациенток.

В совокупности описанные результаты демонстрируют отличительные особенности изученных характеристик рака яичников, подчеркивая значимость проведенного исследования.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации, обеспечиваются репрезентативным объёмом материала, значительным числом проведённых наблюдений, а также четко и лаконично сформулированными критериями включения и исключения. Исследование выполнено с применением современных высокоинформативных методов молекулярно-генетического анализа и корректных подходов к статистической обработке данных.

В ретроспективной части исследования, основанной на изучении клинико-морфологических характеристик опухолей, учтены наиболее важные характеристики злокачественных новообразований, включая гистологический

тип, степень дифференцировки и злокачественности, стадию установления диагноза, оценку уровней биохимических онкомаркеров. Анамнестические данные, использованные в исследовании, включали наличие или отсутствие отягощенного семейного анамнеза с подробным анализом структуры заболеваемости, а также влияние ненаследственных факторов риска.

Практическая часть исследования выполнена в лицензированных отделах молекулярной онкологии и лаборатории генетики Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, что подчеркивает методическую компетентность и достоверность полученных результатов. Выбранный метод молекулярно-генетического исследования с использованием расширенного набора праймеров позволило получить более полную картину особенностей генетических изменений патогенеза рак яичников.

Полученные соискателем результаты в полной мере отражают решение поставленных в диссертации задач и подтверждают обоснованность научных положений, выносимых на защиту. Выводы работы закономерно вытекают из проведённых исследований, логически завершают их и находятся в строгом соответствии с задачами, сформулированными во введении. Результаты работы широко представлены в публикациях в рецензируемых изданиях, а также на профильных конференциях с участием специалистов в области патофизиологии и онкологии.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Салиевой Г. М. обладает значимостью для фундаментальной и клинической медицины, поскольку расширяет понимание и представление о молекулярно-генетическом патогенезе рака яичников и его влиянии на формирование фенотипических характеристик опухоли на

Крымском полуострове, а также обосновывает необходимость учета выявленных особенностей при оказании помощи онкологическим больным.

Полученные результаты служат основанием для дальнейшего исследования молекулярно-генетических особенностей рака яичников у крымских пациентов с использованием более специфичных методов диагностики и внедрения предложенного алгоритма в клиническую практику врачей-онкологов для совершенствования диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование объёмом 136 страниц, иллюстрированных 22 рисунками и 24 таблицами. В библиографическом списке отражены 158 наименований работ (29 русскоязычных, 129 — на английском). Структура рукописи включает введение, литературный обзор, главу с описанием материалов и методов, 3 главы, посвященные результатам исследований, их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. В приложениях приведена анкета, которая была предложена для заполнения пациентам и здоровым донорам при согласии на участие в исследовании.

Введение работы содержит актуальность темы, формулирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Чётко определены цель и пять последовательных задач, представлена методология исследования, приведены три положения, выносимые на защиту. Кроме того, в этом разделе отражены сведения о личном вкладе автора, публикациях по теме диссертации, апробации результатов.

В I главе «Обзор литературы» автор подробно раскрывает современное положение проблемы изучение этноспецифических особенностей патогенеза рака яичников путем анализа отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых гетерогенности генетических изменений при раке яичников в

зависимости от этнической и географической принадлежности пациентов. В главе подробно описаны структура и функции генов гомологичной рекомбинации, описана роль их инактивации в канцерогенезе рака яичников

Во II главе «Материалы и методы» описан дизайн работы с описанием проспективной и ретроспективной части. Приведены исчерпывающие сведения об основной и контрольных группах: критерии включения и исключения, количество наблюдений, средний возраст и этнический состав. Важно отметить, что автором доказано отсутствие статистически значимых различий между группами по возрастным и этническим параметрам, что служит гарантией достоверности полученных результатов. Биологическим материалом для исследования послужили образцы венозной крови, забор которых осуществляли в период с 2021 по 2025 года; процедура забора и условия хранения материала описаны в главе. Подробно изложены этапы экспериментальной работы с разделением ее на два основных этапа – выделение ДНК и генотипирование методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с оценкой кривых плавления. Описан каждый этап амплификации и интерпретация полученных результатов, приведены примеры графиков плавления при положительном и отрицательном результатах. Завершает главу обоснование выбранных методов статистического анализа качественных и количественных данных.

III глава посвящена результатам генотипирования. Отдельно описаны результаты молекулярно-генетического тестирования пациенток основной группы и здоровых женщин контрольной групп, с последующим синтезом полученных данных и комплексным анализом. Представлена патофизиологическая интерпретация полученных данных с оценкой патогенетического эффекта каждого обнаруженного варианта. В главе подчеркнуты патогенетические отличия пациенток разных этнических групп, а также общие особенности, характерные для Крыма.

В IV главе представлен анализ вклада ненаследственных факторов риска в патогенез рака яичников. Исследованные факторы риска условно разделены на модифицируемые и немодифицируемые; четко указаны критерии учета этих факторов при проведении анализа.

V глава представляет результаты сравнения клинико-морфологических характеристик рака яичников у пациенток, разделенных на подгруппы по разным критериям. В первом разделе проведено сравнение проявлений заболевания у носительниц мутаций и пациенток без выявленных генетических нарушений; отмечено, что наличие мутаций ассоциировано с более агрессивным течением опухолевого процесса. Второй раздел посвящён этническим особенностям клинико-морфологических проявлений рака яичников. В третьем разделе выполнено сопоставление и патофизиологическая интерпретация клинических и биологических различий между случаями со спорадическими и герминальными мутациями.

В главе VI «Обсуждение результатов и заключение» соискатель объясняет и сопоставляет полученные результаты с данными литературы; представлены обобщенные итоги исследования. В завершение предметной части автором сформулировано 5 выводов и 3 практические рекомендации, которые закономерно следуют из полученных результатов исследования и логично связаны с поставленной целью и задачами исследования.

Выявленные недостатки и замечания

Вместе с отмеченными достоинствами, следует указать на отдельные недостатки работы. В процессе анализа текста диссертации и автореферата выявлены некоторые стилистические неточности, а также единичные орфографические и пунктуационные погрешности. Однако указанные

замечания носят частный характер, не снижают научной и практической ценности проведённого исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

В рамках научной дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта по возможности использования положительного результата генотипирования на предмет носительства варианта *CHEK2*c.470T>C в качестве критерия выбора терапевтической тактики у пациенток с раком яичников? Является ли факт выявления данного полиморфиза показанием к проведению превентивного хирургического вмешательства с учетом указанного минимального вклада в патогенез?

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения диссертационной работы внедрены в образовательный процесс студентов, аспирантов и ординаторов кафедры общей и клинической патофизиологии, а также патологической анатомии с секционным курсом Ордена Трудового Красного знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», г. Симферополь. Предложенная модифицированная диагностическая панель используется в клинической практике врачей-онкологов ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова», г. Симферополь.

В рамках апробации работы опубликовано 14 печатных работ, 5 из которых – в научных изданиях, рекомендованных ВАК. Результаты исследования также широко представлены на научно-практических конференциях и форумах, в том числе – международных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации выполнен в строгом соответствии с требованиями ВАК РФ, предъявляемыми к оформлению данного вида научных изданий. В нём полноценно отражены основные результаты проведённого исследования. Содержание автореферата полностью идентично содержанию диссертационной работы и позволяет составить исчерпывающее представление о её объёме, научной новизне и практической значимости.

Заключение

Диссертация Гюзель Мустафаевны Салиевой на тему «Молекулярно-генетические особенности этиопатогенеза рака яичников у пациентов различных этнических групп Республики Крым», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой имеется решение важной научно-практической задачи – формирование понимая регионарных особенностей патогенеза клинико-морфологических характеристик рака яичников.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Салиевой Г.М. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 № 168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор

Салиева Г.М. заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Института иммунологии и физиологии УрО РАН, протокол № 5 от 28 мая 2026 года.

Заведующий лабораторией
иммунофизиологии и иммунофармакологии
Института иммунологии и
физиологии УРО РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Юшков Борис Германович

Подпись д.м.н., профессора,
члена-корреспондента РАН Юшкова Б.Г. заверяю
учёный секретарь ИИФ УРО РАН к.б.н., доцент

Храмцова Ю.С.

29.05.2026

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, 620078, г. Екатеринбург ул. Первомайская, стр.106. Электронная почта iip@iip.uran.ru, тел. 8 (343)374-00-70.