ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

Колобовниковой Юлии Владимировны

на диссертационную работу Салиевой Гюзель Мустафаевны 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)

Актуальность темы исследования

Рак яичников находится в центре внимания исследователей на протяжении многих лет, однако многие вопросы, касающиеся молекулярно-генетических основ патогенеза данного заболевания, характеризующегося выраженной гетерогенностью клинико-морфологических характеристик, по-прежнему, остаются невыясненными. Диссертационное исследование соответствует фронтирному направлению персонализированной медицины, ориентированному на изучение молекулярно-генетических механизмов заболеваний с учетом определенного региона и/или этноса. Результаты регионарных и популяционных молекулярно-генетических исследований, в том числе, в пределах Российской Федерации демонстрируют значимую дивергенцию не только в распространенности мутаций в различных регионах и этнических группах России, но и роли этих мутаций в патогенезе заболеваний. Комплексный анализ молекулярно-генетических факторов патогенеза рака яичников в сопоставлении с клинико-морфологическими проявлениями заболевания и этно-специфическими особенностями является основной оптимизации оказания помощи данной категории пациентов в Крымском регионе.

Основываясь на изложенном, диссертационная работа Г. М. Салиевой, направленная на выявление взаимосвязи мутационных изменений в генах *BRCA1, BRCA2, CHEK2* и *PALB2* с клинико-морфологическими характеристиками рака яичников у пациенток различных этнических групп Республики Крым, является своевременной, научно обоснованной и соответствует приоритетному направлению развития современной патологической физиологии.

Научная новизна исследования

Работа обладает высокой степенью научной новизны. Впервые проанализирована частота и спектр мутаций в генах *BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2,* а также вклад идентифицированных мутаций в патогенез рака яичников у пациенток различных этнических групп, принадлежащих к славянской и крымскотатарской популяции Республики Крым. Впервые показана взаимосвязь между носительством мутаций и клинико-морфологическими характеристиками рака яичников у женщин крымской популяции. Впервые установлены особенности патогенеза рака яичников у пациенток различных этнических групп в Республике Крым. Так в группе коренного населения полуострова (крымских татар) вклад мутаций в генах (*BRCA1*, *BRCA2, CHEK2*, *PALB2)* в механизмы канцерогенеза минимальный. В то же время, для славянской когорты пациенток, проживающих в Республике Крым, выявлены наиболее значимые молекулярно-генетические варианты – *BRCA1*c.5266dupC и *BRCA1*c.4035delA. Установлен минимальный вклад полиморфизма *CHEK2*c.470T>C в патогенез заболевания при достаточно высокой его распространенности в исследованной выборке. Впервые выявлена герминальная мутация *BRCA2*c.3749dupA, не входившая в стандартные диагностические панели, что обосновывает необходимость региональной адаптации и расширения молекулярно-генетического тестирования пациенток крымского региона.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Диссертационное исследование Салиевой Гюзель Мустафаевны проведено на высоком методическом уровне. Полученные автором результаты свидетельствуют о выполнении поставленных цели и задач в полном объеме. Новые данные, полученные в работе, сопоставлены с известными теоретическими положениями. Выводы и выносимые на защиту положения основаны на оригинальных экспериментальных данных, аргументированы, статистически проанализированы и соответствуют поставленным задачам исследования.

Использование современных молекулярно-генетических методов исследования, привлечение информации из открытых источников для интерпретации полученных данных, а также корректное использование современных методов статистического анализа обеспечивают высокий уровень достоверности полученных данных.

Значимость выводов, полученных в диссертации, для науки и практики

Работа выполнена на базе кафедры общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Набор пациентов осуществляли в ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический онкологический диспансер имени В. М. Ефетова» и центре клинической онкологии и гематологии (г. Симферополь).

Полученные в диссертационной работе Салиевой Гюзель Мустафаевны результаты существенно дополняют современные представления о роли молекулярно-генетических факторов в патогенезе рака яичников у пациенток славянской и крымскотатарской популяций Республики Крым. Выявлены уникальные характеристики молекулярно-генетического профиля рака яичников в Крыму: в славянской когорте пациентов рак яичников

ассоциирован с герминальными мутациями в генах *BRCA1 (c.5266dupC, c.4035delA, c.181T>G, c.68_69del)* и *BRCA2 (c.3749dupA)*, тогда как в крымскотатарской подгруппе мутации в генах *BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2* не выявлены. Полиморфизм гена *CHEK2*c.470T>C не вносит свой вклад в патогенез рака яичников как в славянской, так и в крымскотатарской подгруппах.

Практическая значимость работы заключается в предложенных автором рекомендациях по модификации существующей панели ПЦР-маркеров, используемой для диагностики рака яичников, а также определении критериев отбора пациенток для проведения более чувствительных методов диагностики данного заболевания.

Выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации, сформулированные Г.М. Салиевой, могут быть внедрены в образовательный процесс студентов, ординаторов, аспирантов и программ повышения квалификации для врачей-онкологов.

Результаты диссертационного исследования неоднократно представлялись на научно-практических мероприятиях в России и за рубежом, что подчеркивает их актуальность, значимость и востребованность для мирового научного сообщества и клинических специалистов.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация Салиевой Гюзель Мустафаевны изложена на 136 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня условных обозначений и сокращений, списка использованной литературы и приложения. Работа проиллюстрирована 22 рисунками и 24 таблицами. Библиографический указатель содержит 158 источников, из них 29 отечественных и 129 зарубежных.

Во введении раскрывается актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту, отражается личный вклад автора, приводятся данные о публикациях.

Глава 1 представляет собой обзор литературы со систематизированным анализом современных представлений о патогенезе рака яичников, роли генов и ненаследственных факторов риска. В разделе подробно рассмотрена гетерогенность генетических изменений, ассоциированных с патогенезом рака яичников с точки зрения этнического и географического факторов. Автор приводит аргументы в пользу недостаточной изученности проблемы патогенеза рака яичников в Республике Крым, подчеркивая актуальность избранной темы.

В главе 2 (материал и методы исследования) приведены дизайн исследования и подробная характеристика исследованных выборок, включая критерии включения и исключения, количество наблюдений, средний возраст и этнический состав. В главе указаны основные этапы экспериментальной части с подробным описанием методов взятия материала для исследования и условий хранения, методики выделения образцов ДНК и непосредственно генотипирования. В заключительной части приведены и обоснованы методы статистической обработки качественных и количественных данных.

Глава 3 состоит их трех разделов и включает описание результатов проведенного генотипирования основной и контрольных групп, качественного и частотного анализов спектра выявленных молекулярно-генетических вариантов. В последнем разделе автором представлена интерпретация полученных результатов молекулярно-генетического исследования с обозначением патогенетической значимости каждого выявленного варианта. Отмечена ведущая роль мутаций в гене *BRCA1* для славянской когорты

женской популяции Крымского полуострова и минимальный вклад исследованных мутаций в патогенез рака яичников для крымских татар.

В главе 4 представлен анализ потенциального вклада ненаследственных факторов риска в патогенез рака яичников. Описан вклад курения и избыточной массы тела как наиболее значимых модифицируемых факторов риска у пациенток с раком яичников (с наличием мутаций и без таковых).

Глава 5 включает три подраздела с описанием результатов анализа вариабельности клинико-морфологических характеристик рака яичников. В первом подразделе автором приведено сравнение проявлений заболевания в случае ассоциации с молекулярно-генетическими изменениями и без них; во втором – проанализированы этнические различия характеристик рака яичников; третья часть посвящена патофизиологической интерпретации клинических и биологических различий рака яичников у носительниц спорадических и герминальных мутаций.

В главе 6 представлено описание и обсуждение собственных результатов, подводится итог выполненного исследования, иллюстрированный обобщенной схемой патогенеза рака яичников с учетом регионарных особенностей.

Результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно.

В заключении автор в краткой форме подводит итог всего исследования и резюмирует ключевые положения диссертационной работы. Выводы диссертационного исследования четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат диссертации включает 22 страницы текста с иллюстрациями и соответствует содержанию основных разделов диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями актуального ГОСТ.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из них 5 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в базах Russian Science Citation Index, 2 статьи в научных изданиях базы Scopus и 9 тезисов в материалах российских и международных научно-практических мероприятий. Опубликованные работы в полной мере отражают основные положения и результаты диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

При ознакомлении с диссертацией к соискателю возникли вопросы уточняющего характера:

1. Учитывали ли Вы внутреннюю неоднородность этносов среди пациенток с раком яичников, включенных в диссертационное исследование?

2. Насколько, по Вашему мнению, целесообразна рекомендация о включении мутации *CHEK2*c.470T>C в диагностическую панель для проведения исследований в Крымском регионе?

Заключение

Диссертация Салиевой Гюзель Мустафаевны на тему: «Молекулярно-генетические особенности этиопатогенеза рака яичников у пациентов различных этнических групп Республики Крым», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению особенностей молекулярно-генетических механизмов рака яичников у пациенток, принадлежащих к славянской и крымскотатарской популяциям крымского региона, имеющей существенное значение для развития патологической физиологии и медицинской науки в целом.

Диссертационная работа Салиевой Гюзель Мустафаевны по своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов отвечает критериям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 16.10.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Салиева Гюзель Мустафаевна заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры патофизиологии

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор Колобовникова Юлия Владимировна

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь
М.В. Терехова
26 05 2026

Дата: 26.05.2026 г.

Колобовникова Юлия Владимировна, доктор медицинских наук (14.00.16 – патологическая физиология), профессор (3.3.3. Патологическая физиология), профессор кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России).

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, телефон: +7 (3822) 90-11-01, добавочный 1742 (кафедра патофизиологии), электронная почта: kolobovnikova.yv@ssmu.ru, официальный сайт: https://ssmu.ru.