ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора, заслуженного работника здравоохранения Российской Федерации, советника генерального директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Франциянц Елены Михайловны 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 выбранной темы диссертационного исследования обусловлена как научной значимостью проблемы, так и практическими потребностями онкологической службы Крымского региона. Рак яичников – одна из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований у женщин, характеризующаяся поздней диагностикой, высокой летальностью и выраженной гетерогенностью, изучение и понимание которой лежит в основе выбора оптимального терапевтического подхода.

Для многонациональной России, где различные этнические группы демонстрируют значительное генетическое разнообразие, проведение регионарно-ориентированных исследований является критически важным. Особую значимость работа приобретает для Крымского региона, характеризующегося полиэтничным составом, где подобные исследования для выбранной нозологии ранее не проводились, а данные, полученные в европейских или общероссийских популяциях, не всегда применимы к населению Крыма. Комплексное изучение и понимание молекулярно-генетических особенностей патогенеза рака яичников, эпидемиологических, клинических и морфологических особенностей заболевания и их корреляцию с патогенетическими факторами является важной задачей фундаментальной и прикладной науки. С практической точки зрения, формирование единого представления о патогенезе рака яичников у пациентов различных этнических групп, постоянно проживающих на территории Крымского

полуострова, необходимо для усовершенствования и персонализации подхода к оказанию помощи пациентам с данной онкопатологией.

Цель проведенного исследования: установить особенности молекулярно-генетического патогенеза рака яичников в славянской и крымскотатарской популяции Крыма на основе анализа спектра мутаций в генах *BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2* и их связи с клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

На основании цели и для ее достижения сформулированы и решены пять взаимосвязанных задач, свидетельствующих о последовательности и комплексном подходе при проведении исследования.

Степень обоснованности выводов, заключений и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность выводов, заключений и практических рекомендаций, представленных в диссертационной работе, обеспечивается комплексом методологических решений, соответствующим современным научным стандартам и основывающимся на достаточном количестве наблюдений и выбором методов математического анализа.

Соискателем разработан корректный дизайн исследования, включающий несколько этапов – отбор пациенток для формирования основной группы, формирование контрольной группы, полностью соответствующей по размеру, этническим и возрастным характеристикам основной группе, забор биологического материала, проведение молекулярно-генетического исследования и поиска 16 целевых мутаций, сопоставление полученных результатов с клинико-морфологическими характеристиками и статистический анализ данных. Всего в исследовании изучены 120 образцов ДНК пациенток с диагнозом рака яичников и 100 образцов ДНК здоровых доноров.

Результаты проведенного исследования позволили соискателю выделить три положения, выносимых на защиту, каждое из которых полноценно раскрыто в тексте диссертации.

Личный вклад автора

При непосредственном участии автора выполнены все этапы диссертационного исследования. Соискателем совместно с научным руководителем разработаны концепция и дизайн работы, определены цели, задачи и методология.

Самостоятельно диссертантом проведены: анализ медицинской документации и отбор пациентов в группы исследования, забор и подготовка биологического материала, выделение ДНК, генотипирование методом ПЦР в режиме реального времени, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. Автором лично сформулированы научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Подготовка рукописи диссертации, автореферата и публикаций выполнена соискателем самостоятельно при консультационной поддержке научного руководителя.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается корректным выбором методов статистического анализа в строгом соответствии с характером распределения данных и поставленными задачами. Качественные показатели (частоты патогенных вариантов, этническая принадлежность, клинико-морфологические характеристики) анализировались с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Количественные показатели (возраст, лабораторные параметры) подвергались предварительной проверке на нормальность распределения, после чего применялись параметрические или непараметрические методы. Материал, представленный диссертантом, позволяет сделать верные статистические выводы.

Научная новизна исследования подтверждается рядом новых данных, существенно дополняющих существующие представления о молекулярно-генетическом патогенезе рака яичников в полиэтничных популяциях.

До настоящего времени Республика Крым оставалась неизученной территорией в контексте молекулярно-эпидемиологических исследований наследственных форм рака яичников. Результаты работы позволяют

сформировать понимание об особенностях молекулярно-генетического патогенеза, впервые представляя комплексный анализ распространённости и спектра мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* в двух этнических группах – славянской и крымскотатарской. Полученные данные демонстрируют, что экстраполяция общероссийских результатов на крымскую популяцию актуальна частично.

Автором обнаружен и описан феномен, имеющий не только научное, но и непосредственное практическое значение: в выборке пациенток славянской этнической группы ведущую роль в патогенезе рака яичников играют изменения гена *BRCA1*, в частности – *BRCA1*c.5266dupC и *BRCA1*c.4035delA. При этом для последней характерна частота, превышающая общероссийские показатели. Необходимо отметить вклад мутации *BRCA2*c.3749dupA, не входящая в стандартные диагностические панели, в патогенез рака яичников в регионе. Достаточно высокой распространенностью в исследованной выборке при минимальном вкладе в патогенез характеризовался полиморфизм *CHEK2*c.470T>C.

В работе впервые проведён сопоставительный анализ клинико-морфологических характеристик рака яичников у носительниц мутаций в крымской популяции. Показано, что мутационный статус ассоциирован с более агрессивным фенотипом. При этом этническая принадлежность сама по себе не определяет клинико-морфологическую картину заболевания: при различиях в генетическом патогенезе у крымских татар и славян фенотипические проявления рака яичников статистически не различаются.

Все перечисленные результаты получены впервые. Работа не дублирует ранее выполненные исследования, а её выводы имеют самостоятельную научную ценность. Наиболее значимым с практической точки зрения является обоснование необходимости регионарной адаптации панелей для молекулярно-генетического тестирования.

Соответствие паспорту специальности

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикация в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых научных базах

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 14 печатных трудах. Из них 5 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, включённых в Перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, что соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по медицинским специальностям. 2 работы размещены в изданиях, индексируемых в международной наукометрической базе Scopus. Кроме того, 9 публикаций представлены в виде тезисов и статей в сборниках материалов всероссийских и международных конференций, съездов и форумов. Все опубликованные работы в полном объёме отражают содержание проведённого исследования и полученных автором результатов.

Содержание и оформление работы

Диссертационная работа выполнена в классическом для медико-биологических исследований формате и насчитывает 136 страниц машинописного текста. Количество иллюстративного материала — 22 рисунка и 24 таблицы, что обеспечивает наглядность представленных данных. Библиографический указатель включает 158 источников, из которых 29 — отечественные публикации, остальные 129 — зарубежные.

Рукопись построена по традиционному принципу: введение, обзор литературы, глава с описанием материалов и методов, три главы, содержащие собственные результаты, глава с обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Такая структура полностью соответствует сложившимся требованиям к оформлению диссертационных работ по медицинским специальностям.

Введение. Во вступительной части соискатель обосновывает выбор темы, аргументирует её актуальность, чётко формулирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость, отражает сведения о личном вкладе, перечень публикаций и информация об апробации результатов. Определены цель и пять конкретных задач, которые предстояло решить в

ходе работы. Кратко охарактеризованы методологические подходы и дизайн исследования. Представлены три положения, выносимые на защиту. Отдельно отражены

Первая глава (Обзор литературы). В первом разделе диссертации автор анализирует современное состояние проблемы, рассматривая патогенез рака яичников, структурно-функциональные особенности генов системы гомологичной рекомбинации, а также ненаследственные факторы риска. Особое внимание уделено гетерогенности генетических изменений в зависимости от этнической и географической принадлежности пациентов. Анализ отечественных и зарубежных источников позволил автору убедительно продемонстрировать, что проблема остаётся недостаточно изученной применительно к Республике Крым, что и определяет актуальность предпринятого исследования.

Вторая глава (Материалы и методы). В главе подробно представлена характеристика материала и методики исследования, выбранные методы математического анализа. Приведена полная характеристика обследованных групп. В методическом разделе подробно изложены все этапы лабораторной работы. Количество наблюдений и методы достаточны для формулирования аргументированных заключения и выводов.

Третья глава содержит результаты молекулярно-генетического тестирования. Автор описывает данные, полученные в основной пациенток и контрольной группах, после чего проводит комплексный анализ. Представлена патофизиологическая интерпретация выявленных генетических вариантов с оценкой их патогенетической значимости. Ключевой вывод главы: для славянской части крымской популяции ведущую роль играют мутации в гене *BRCA1*, тогда как у крымских татар вклад исследованных мутаций в развитие рака яичников оказался минимальным.

Четвёртая глава посвящена изучению ненаследуемых детерминант риска развития рака яичников. Автор использует стратификацию исследованных факторов на две категории — модифицируемые и немодифицируемые. Такой подход позволил не только оценить распространённость каждого фактора в обследованных группах, но и

определить их потенциальный вклад в патогенез. Описанные результаты подчёркивают важность немедикаментозной профилактики в рамках персонализированного подхода к снижению онкологической заболеваемости.

В **пятой главе** автор анализирует различия в клинико-морфологических характеристиках рака яичников в зависимости от мутационного статуса и этнической принадлежности. Первый раздел посвящён сравнению течения заболевания у носительниц и неносительниц мутаций: показано, что наличие мутаций ассоциировано с более агрессивным фенотипом, более ранним возрастом дебюта, четкой ассоциацией с риском развития эндометриодных карцином и более высокими уровнями биохимических онкомаркеров до начала лечения. Во втором разделе проанализированы этнические особенности клинико-морфологической картины у крымских татар и славян. Третий раздел содержит сопоставление спорадических и герминальных форм заболевания.

Шестая глава. В заключительной главе автор сопоставляет полученные им результаты с данными отечественной и зарубежной литературы, даёт объяснение выявленным закономерностям и представляет обобщённую схему регионарных особенностей патогенеза рака яичников в Крыму.

Выводы и практические рекомендации. Диссертация завершается пятью выводами и тремя практическими рекомендациями. Все они логически вытекают из представленных результатов и находятся в полном соответствии с поставленными целью и задачами.

Работа написана грамотным научным языком, отличается чёткостью и логической связностью. Все разделы хорошо структурированы, таблицы и рисунки информативны и наглядно демонстрируют статистическую значимость выявленных различий. По своему объёму, структуре и полноте изложения представленная диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам подобного уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует тексту диссертационной работы, отражает цель, задачи, основные научные положения и выводы и в полной мере отвечает требованиям ВАК РФ.

Выявленные недостатки и замечания

Диссертация Салиевой Г.М. представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком уровне в соответствие с предъявляемыми требованиями. К недостаткам можно отнести лексические и стилистические неточности; методологически можно отметить использование одного метода молекулярно-генетической диагностики. Однако замечания дискутабельны и в целом не снижают ценности проведенного исследования.

В рамках научной дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Проводилось ли исключение ложноположительных результатов при проведении ПЦР, в частности при выявлении редких генетических вариантов?
2. В диссертации показано, что у носительниц мутаций уровни онкомаркеров СА-125 и НЕ4 статистически значимо выше, чем у пациенток без мутаций. Проводилась ли коррекция этих различий по возрасту и гистологическому типу? Каков, по Вашему мнению, молекулярный механизм этой связи?

Заключение

Принимая во внимание все вышесказанное, диссертационная работа 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 законченной, самостоятельно выполненной на высоком методологическом уровне научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи.

Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в последней редакции Постановления Правительства РФ №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Салиева Гюзель Мустафаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:
Советник генерального директора по науке
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
Заслуженный работник здравоохранения
Российской Федерации
доктор биологических наук (03.00.04 – биологическая химия,
14.00.16 – патологическая физиология),
профессор _____ Франциянц Елена Михайловна

«28» мая 2026 г.

Подпись д.б.н., проф. Франциянц Елены Михайловны «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России
д.б.н., профессор _____ Дженкова Елена Алексеевна

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)
Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63.
Тел. +7-863-200-10-00, +7-863-300-02-00, E-mail: onko-sekretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru.