

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой патологической анатомии и клинической анатомии детского возраста ИБПЧ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) Тумановой Елены Леонидовны на диссертационную работу Тигай Юлии Олеговны «Молекулярно-генетические исследования малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 Патологическая анатомия

Актуальность темы

Тема диссертационного исследования Тигай Юлии Олеговны посвящена актуальному направлению современной патологической анатомии – молекулярно-генетическому изучению малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта.

Актуальность диссертационного исследования несомненна, поскольку проблема ранней диагностики малигнизации слизистой оболочки полости рта остается одной из наиболее сложных и социально значимых в современной морфологии и онкологии. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта характеризуется неблагоприятным клиническим течением, высоким риском прогрессирования и значительной летальностью, особенно в случаях позднего выявления заболевания.

Несмотря на то, что слизистая оболочка полости рта доступна для визуального осмотра и клинического наблюдения, ранние стадии злокачественной трансформации нередко остаются нераспознанными. Это связано с многообразием клинических проявлений, отсутствием специфических симптомов на начальных этапах, а также со сложностью морфологической интерпретации предраковых и ранних опухолевых изменений. В результате плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости

рта часто диагностируется уже на стадиях, когда лечебные возможности ограничены, а прогноз для пациента значительно ухудшается.

Особую диагностическую трудность в диагностике представляют потенциально злокачественные заболевания слизистой оболочки полости рта, эпителиальная дисплазия различной степени выраженности, веррукозная гиперплазия и веррукозная карцинома. Эти состояния могут иметь сходные морфологические признаки, однако существенно различаются по биологическому потенциалу, риску прогрессирования и клинической тактике ведения пациентов. В связи с этим возрастает необходимость поиска дополнительных объективных критериев, позволяющих повысить точность диагностики путем объективизации морфологической оценки.

Традиционное гистологическое исследование остается основой диагностики патологических процессов слизистой оболочки полости рта, однако его возможности не всегда достаточны для раннего выявления малигнизации. Оценка степени эпителиальной дисплазии во многом зависит от выраженности морфологических признаков, качества биопсийного материала и опыта специалиста. Поэтому использование иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов является важным дополнением к классической морфологической диагностике.

Высокая заболеваемость плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, поздние сроки его выявления и высокая летальность определяют необходимость поиска объективных молекулярно-генетических критериев прогнозирования злокачественной трансформации. В этом отношении исследование экспрессии Ki-67, P53, TERT, а также амплификации гена *TERC* методом FISH представляется научно обоснованным и практически значимым.

Выбранные автором маркеры отражают ключевые биологические процессы, сопровождающие малигнизацию эпителия: усиление

пролиферативной активности, нарушение регуляции клеточного цикла, активацию теломеразной активности и развитие геномной нестабильности. Комплексная оценка этих изменений позволяет более глубоко охарактеризовать этапы опухолевой трансформации и выявить признаки, которые могут иметь диагностическое значение на ранних стадиях патологического процесса.

Следует отметить, что особую практическую ценность имеет направленность исследования на дифференциальную диагностику веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы. Эти поражения вызывают значительные затруднения в рутинной патологоанатомической практике, особенно при ограниченном объеме биопсийного материала. Разработка дополнительных молекулярно-генетических критериев для их разграничения является важной задачей, имеющей непосредственное значение для выбора дальнейшей клинической тактики.

Представленная работа полностью соответствует актуальным научным и практическим запросам современной медицины. Ее результаты способствуют повышению точности ранней диагностики малигнизации эпителия слизистой полости рта, объективизации патологоанатомического заключения с целью оптимизации ведения пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки полости рта.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования Тигай Ю.О. является очевидной, а выбранное направление исследования имеет важное значение как для развития патологической анатомии, так и для практического здравоохранения.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется использованием комплекса методов диагностики, полностью

соответствующих поставленной цели и задачам. В работе применены морфологический анализ, иммуногистохимическое исследование, метод тканевых матриц, FISH-анализ и статистическая обработка полученных данных. Такой методический подход позволил автору провести комплексную оценку исследуемого материала на морфологическом, клеточном и молекулярно-генетическом уровнях.

В диссертационной работе исследованы биоптаты слизистой оболочки рта 166 пациентов, в том числе 73 женщин и 93 мужчин. Материал был распределен по клинико-морфологическим группам, включающим эпителиальную гиперплазию, веррукозную гиперплазию, эпителиальную дисплазию низкой степени, эпителиальную дисплазию высокой степени, веррукозную карциному и плоскоклеточный рак. Такой дизайн исследования позволил автору проследить последовательные изменения молекулярного профиля эпителия при переходе от доброкачественных и предраковых изменений к злокачественной опухоли.

Научная новизна работы состоит прежде всего в комплексном анализе экспрессии Ki-67, P53 с использованием клонов DO-7 и Y-5, TERT, а также амплификации гена *TERC* при различных стадиях малигнизации эпителия СОПР. Автором проведено сопоставление морфологических изменений с иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими показателями, что позволило выявить закономерности опухолевой трансформации на разных этапах патологического процесса.

Особого внимания заслуживает сравнительная оценка различных клонов белка P53. Автор показала, что экспрессия клона DO-7 выявляется при гиперплазии эпителия и на различных этапах малигнизации, тогда как экспрессия клона Y-5 приобретает особую диагностическую значимость при эпителиальной дисплазии высокой степени, веррукозной карциноме и

плоскоклеточном раке. Данное наблюдение имеет важное практическое значение, поскольку позволяет повысить информативность иммуногистохимического исследования в сложных диагностических случаях.

К числу новых результатов следует отнести и выявление диагностической значимости амплификации гена *TERC*. По данным исследования, амплификация *TERC* отражает развитие геномной нестабильности и может рассматриваться как дополнительный критерий ранней малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта. Важным является также положение о молекулярно-генетическом сходстве веррукозной карциномы с эпителиальной дисплазией высокой степени, что имеет значение для уточнения диагностической оценки веррукозных поражений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации

Основные научные положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и подтверждаются результатами проведенного исследования. Структура работы логична: от анализа литературы и обоснования проблемы автор переходит к описанию материала и методов, затем к изложению собственных результатов, их статистической обработке и обсуждению.

Цель работы – выявление молекулярных и генетических маркеров для ранней диагностики малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта – полностью соответствует актуальным задачам современной патологической анатомии. Поставленные задачи последовательно решены в ходе диссертационного исследования.

Автором изучена пролиферативная активность эпителиальных клеток по экспрессии Ki-67, оценена активность теломеразной обратной

транскриптазы TERT, проведено сравнительное исследование различных клонов белка P53, выявлены особенности амплификации гена *TERC* при различных морфологических вариантах поражений слизистой оболочки полости рта. Кроме того, автором разработаны молекулярно-генетические критерии дифференциальной диагностики веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и отражают основные положения исследования. В частности, обоснован вывод о том, что малигнизация эпителия слизистой оболочки полости рта сопровождается нарастанием экспрессии маркеров пролиферации, нарушением регуляции клеточного цикла, усилением теломеразной активности и появлением признаков геномной нестабильности.

Практические рекомендации сформулированы на основании фактических данных исследования. Обоснованным представляется применение панели Ki-67, P53, TERT и FISH-анализа *TERC* в сложных диагностических случаях, особенно при необходимости дифференциальной диагностики веррукозной гиперплазии, веррукозной карциномы, эпителиальной дисплазии высокой степени и ранних форм плоскоклеточного рака.

Предложенные автором подходы могут повысить объективность патологоанатомического заключения, способствовать более раннему выявлению признаков злокачественной трансформации и улучшить диагностическую тактику при исследовании биопсийного материала слизистой оболочки полости рта.

Ценность для науки и практики результатов работы

Научная ценность диссертации заключается в том, что автором предложен комплексный подход к оценке малигнизации эпителия слизистой

оболочки полости рта с учетом фундаментальных критериев опухолевого роста. Работа дополняет существующие представления о многоступенчатом канцерогенезе эпителия полости рта и демонстрирует необходимость анализа не только морфологической картины, но и молекулярно-генетического статуса эпителиальных клеток.

Особенно ценным является положение о том, что нарастание экспрессии Ki-67, изменение характера экспрессии P53, активация TERT и амплификация *TERC* отражают последовательные этапы опухолевой трансформации. Это имеет значение для дальнейшего совершенствования морфологической диагностики потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Практическая значимость работы состоит в возможности применения полученных результатов в рутинной патологоанатомической диагностике. Предложенная автором панель маркеров может быть использована при оценке биопсийного материала, особенно в случаях неоднозначной морфологической картины, малого объема материала или необходимости разграничения веррукозных поражений.

Отдельного внимания заслуживает возможность использования полученных данных при дифференциальной диагностике веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы. Эти состояния вызывают затруднения в практической работе патологоанатомов, а применение дополнительных иммуногистохимических и молекулярно-генетических критериев может повысить точность диагностики.

Кроме того, результаты исследования имеют образовательное значение и должны быть использованы в учебном процессе при преподавании патологической анатомии, клинической патологической анатомии, патологии головы и шеи, включая подготовку ординаторов и врачей-патологоанатомов.

Подтверждение опубликования основных результатов

Основные результаты диссертационного исследования прошли достаточную апробацию и опубликованы в научной печати. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, индексируемых в Scopus, а также 4 публикации в материалах российских и международных научных конференций.

Результаты работы были представлены на российских и международных научных конференциях, что свидетельствует об их апробации в профессиональном научном сообществе. Материалы диссертации отражены в публикациях, посвященных особенностям экспрессии Ki-67, P53, TERT, амплификации гена *TERC* и диагностическому значению молекулярно-генетических показателей при малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта. Таким образом, основные положения диссертационной работы в достаточной степени представлены в опубликованных трудах автора.

Соответствие содержания автореферата диссертации

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные разделы. В нем представлены актуальность темы, степень ее разработанности, цель и задачи исследования, методология, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации и публикациях, а также основные результаты и выводы.

Содержание автореферата позволяет получить полное представление о характере выполненного исследования, его научной направленности и практической значимости. Расхождений между авторефератом и текстом диссертации не выявлено.

Апробация результатов работы

Основные результаты диссертационного исследования прошли достаточную апробацию и были представлены автором на российских и международных научных мероприятиях. Материалы работы докладывались и обсуждались на X Ежегодной Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» и IV спутниковом форуме по общественному здоровью и политике здравоохранения, состоявшихся 27–28 апреля 2023 г. в г. Баку; на XI Ежегодной Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» и V спутниковом форуме по общественному здоровью и политике здравоохранения, состоявшихся 27–28 марта 2024 г. в г. Баку; на 78-й Международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации», проходившей 17 мая 2024 г. в г. Самарканде; а также на XX Международной / XXIX Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, состоявшейся 20 марта 2025 г. в Москве.

Представление результатов исследования на указанных научных форумах подтверждает достаточную апробацию работы, ее актуальность и научно-практическую значимость. Обсуждение материалов диссертации в профессиональной научной среде свидетельствует о заинтересованности специалистов в предложенном комплексном подходе к оценке молекулярно-генетических признаков малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Тигай Юлии Олеговны построена по классическому принципу и имеет логичную, последовательную структуру. Работа включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов

исследования, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Объем диссертации составляет 122 страницы; список литературы включает 221 источник отечественных и зарубежных авторов; работа иллюстрирована 50 рисунками и 7 таблицами.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, отражена степень разработанности научной проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Также представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, сведения о внедрении и апробации результатов исследования.

В обзоре литературы автором систематизированы современные данные, касающиеся потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки полости рта, плоскоклеточного рака, эпителиальной гиперплазии, эпителиальной дисплазии, веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы. Особое внимание уделено роли молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров в диагностике опухолевой трансформации. Рассмотрены Ki-67 как маркер пролиферативной активности, P53 как показатель нарушения регуляции клеточного цикла, TERT как маркер теломеразной активности, а также амплификация гена TERC как признак геномной нестабильности.

В главе «Материалы и методы» подробно изложены принципы формирования исследуемой группы, дана характеристика архивного операционного и биопсийного материалов, подробно описаны примененные гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические и статистические методы. Использованные методы адекватны поставленным задачам и позволяют обеспечить достоверность полученных результатов.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, представлены данные морфологического, иммуногистохимического и FISH-анализа поражений слизистой оболочки полости рта. Автор последовательно рассматривает особенности эпителиальной гиперплазии, веррукозной гиперплазии, эпителиальной дисплазии низкой и высокой степени, веррукозной карциномы и плоскоклеточного рака. Подробно проанализированы показатели Ki-67, P53, TERT и амплификации гена *TERC*, а также их связь с морфологическими проявлениями малигнизации эпителия.

В разделе обсуждения результатов проведено сопоставление собственных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований. Автор обоснованно интерпретирует выявленные закономерности, подчеркивая значение комплексной оценки пролиферативной активности, регуляции клеточного цикла, теломеразной активности и геномной нестабильности для понимания механизмов малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта.

Особый интерес представляет предложенный подход к дифференциальной диагностике веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы. Автор показывает, что комплексная оценка Ki-67, P53, TERT и *TERC* позволяет получить дополнительные диагностические признаки, повышающие объективность морфологической оценки указанных поражений.

Заключение диссертации обобщает основные результаты проведенного исследования. Выводы сформулированы четко, логично вытекают из представленного материала и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют прикладное значение и могут быть использованы в патологоанатомической диагностике предраковых и злокачественных поражений слизистой оболочки полости рта, а также в

образовательном процессе при подготовке специалистов медицинского профиля.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Тигай Юлии Олеговны на тему «Молекулярно-генетические исследования малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта», представленное в диссертационный совет ПДС 0300.006 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и важной для науки и практического здравоохранения задачи — разработка и обоснование комплексного морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического подхода к ранней диагностике малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта.

Диссертационное исследование Тигай Юлии Олеговны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по кандидатской диссертации, имеющей важное значение для практики в работе врача-патологоанатома. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Тигай Юлия Олеговна, заслуживает присуждения

