

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ  
заведующей кафедрой патологической анатомии и клинической  
патологической анатомии детского возраста ИБПЧ ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)  
Тумановой Елены Леонидовны на диссертационную работу Фамильи  
Фриас Дианы Росины на тему: «Особенности метаболизма глюкозы и  
пролиферативной активности опухолей слюнных желез», представленную  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 3.3.2 Патологическая анатомия**

### **Актуальность темы**

Диссертационная работа Фамильи Фриас Дианы Росины посвящена одной из значимых и вместе с тем сложных проблем современной патологической анатомии – уточнению морфологических и молекулярно-генетических критериев диагностики опухолей слюнных желез.

Опухоли слюнных желез характеризуются выраженной гистологической неоднородностью, разнообразием клинического течения и нередко вызывают диагностические затруднения в повседневной патологоанатомической практике. Особенно актуальной остается проблема объективизации оценки злокачественного потенциала опухолей, в том числе мукоэпидермоидной карциномы, для которой используются различные системы гистологической градации, не всегда демонстрирующие полное совпадение между собой.

В современных условиях традиционное морфологическое исследование, несмотря на сохранение ведущей роли в диагностике, требует дополнения объективными иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими показателями. В связи с этим изучение пролиферативной активности,

метаболизма глюкозы и маркеров клеточной иммортализации в опухолях слюнных желез представляется весьма своевременным.

Выбор автором маркеров Ki-67, GLUT1, TERT и гена *TERC* является патогенетически обоснованным, поскольку данные показатели отражают ключевые биологические процессы опухолевой прогрессии: усиление клеточной пролиферации, метаболическое перепрограммирование и приобретение признаков «клеточного бессмертия». Таким образом, тема диссертации является актуальной, имеет научное значение, отвечает современным задачам патологической анатомии, может быть использована в практической работе.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется использованием адекватного комплекса методов, соответствующих поставленной цели и задачам. В работе применены морфологический анализ, иммуногистохимическое исследование, FISH-анализ, технология тканевых матриц и статистическая обработка полученных данных. Такой методический подход позволил автору провести комплексную оценку исследуемых опухолей на морфологическом, клеточном и молекулярно-генетическом уровнях.

В диссертационной работе была сформирована репрезентативная выборка, включающая 135 наблюдений новообразований слюнных желез, верифицированных в соответствии с критериями 5-го издания Классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (2022). В исследование вошли образцы от 75 женщин и 60 мужчин, средний возраста 48 лет.

Научная новизна работы состоит прежде всего в комплексном анализе маркеров Ki-67, GLUT1, TERT и амплификации гена *TERC* в опухолях слюнных желез различного биологического потенциала. Автором проведено

сопоставление доброкачественных и злокачественных новообразований, что позволило выявить различия в их пролиферативной, метаболической и молекулярно-генетической характеристике.

Особого внимания заслуживает анализ мукоэпидермоидной карциномы с учетом ее клеточной гетерогенности. Автор показала, что пролиферативная и метаболическая активность в данной опухоли распределяется неравномерно и преимущественно связана с эпидермоидными и промежуточными клетками. Указанное наблюдение имеет существенное значение, так как позволяет более точно оценивать биологический потенциал опухоли и избегать формальной оценки прогноза течения заболевания, без учета клеточного состава опухоли.

К числу новых результатов следует отнести и сопоставление различных систем градации мукоэпидермоидной карциномы с показателями Ki-67 и GLUT1. Автором обосновано, что системы AFIP и Modified Healey в большей степени соответствуют молекулярно-биологическому профилю опухоли. Также важным результатом является выявление диагностического значения амплификации гена *TERC*, которая, по данным исследования, ассоциирована со злокачественными опухолями и отсутствует в плеоморфной аденоме.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных 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 и их обсуждению.

Целью работы является комплексное изучение пролиферативной активности, экспрессии белков GLUT1 и TERT, а также амплификации гена *TERC* в различных типах опухолей слюнных желез для разработки морфологических и молекулярно-генетических критериев для улучшения их дифференциальной диагностики — полностью соответствует актуальным задачам патологической анатомии в современных условиях и соответствующих возможностях.

Поставленные задачи последовательно решены в ходе работы. Автором изучены особенности экспрессии Ki-67, GLUT1 и TERT в доброкачественных и злокачественных опухолях слюнных желез, проведен анализ клеточных компонентов мукоэпидермоидной карциномы, выполнено сопоставление полученных данных с системами гистологической градации, а также изучен статус гена *TERC* методом FISH.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и отражают основные положения исследования. В частности, обоснован вывод о том, что плеоморфная аденома отличается низкой пролиферативной активностью, отсутствием значимой экспрессии GLUT1 и отсутствием амплификации *TERC*. Напротив, злокачественные опухоли характеризуются более выраженными признаками пролиферативной, метаболической и молекулярной активности.

Практические рекомендации сформулированы на основании фактических данных исследования. Предложение оценивать Ki-67 преимущественно в GLUT1-позитивных участках мукоэпидермоидной карциномы является рациональным и может повысить точность определения степени злокачественности. Обоснованным представляется также применение панели Ki-67/GLUT1/TERT в сложных диагностических случаях и использование FISH-анализа *TERC* как дополнительного критерия оценки опухолевой агрессивности.

## **Ценность для науки и практики результатов работы**

Научная ценность диссертации заключается в том, что автором предложен комплексный подход к оценке опухолей слюнных желез с учетом фундаментальных признаков опухолевого роста. Работа дополняет существующие представления о биологической неоднородности данных новообразований и демонстрирует необходимость анализа не только общей морфологической картины, но и активности отдельных клеточных компонентов опухоли. Особенно ценным является положение о том, что при мукоэпидермоидной карциноме именно эпидермоидные и промежуточные клетки определяют основной биологический потенциал опухоли. Это имеет значение для дальнейшего совершенствования морфологической диагностики и может быть использовано при разработке более объективных критериев градации.

Практическая значимость работы состоит в возможности применения полученных результатов в патологоанатомической диагностике опухолей слюнных желез. Предложенные автором подходы могут быть использованы при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований, при уточнении степени злокачественности мукоэпидермоидной карциномы, а также при выделении пациентов с более высоким риском неблагоприятного течения заболевания. Кроме того, результаты исследования имеют образовательное значение и могут быть использованы в учебном процессе при преподавании патологической анатомии, клинической патологической анатомии и патологии головы и шеи.

## **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты диссертационного исследования прошли достаточную апробацию и опубликованы в научной печати. По теме диссертации

опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Scopus, 1 статья в издании, входящем в перечень ВАК, 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, GLUT1, TERT, анализу клеточных компонентов мукоэпидермоидной карциномы и диагностическому значению молекулярно-генетических показателей при опухолях слюнных желез. Таким образом, основные положения диссертационной работы в достаточной степени представлены в опубликованных трудах автора.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям 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

Результаты диссертационного исследования Фамильи Фриас Дианы Росины прошли апробацию на научных мероприятиях различного уровня и были представлены профессиональному сообществу в области медицины, патологической анатомии и онкоморфологии. Основные положения работы были доложены и обсуждены на ряде международных и всероссийских научных конференций. Материалы исследования были впервые представлены на FIRMST International Conference on Applied Anatomy, состоявшейся в Москве 11–12 февраля 2022 года. В дальнейшем результаты диссертационной работы докладывались на XIV International Scientific Conference «#SCIENCE4HEALTH2023» в РУДН, на Ежегодной медицинской конференции в Баку, а также на научных мероприятиях, посвященных актуальным вопросам клинической и теоретической медицины.

В 2023 году отдельные результаты исследования были представлены на VIII Всероссийской научной конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» и на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, проходивших в Российском университете дружбы народов имени Патриса Лумумбы. Кроме того, материалы работы были доложены на 78-й Международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации».

В 2025 году результаты диссертационного исследования были представлены на XX Международной/XXIX Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, а также на Международной научной конференции «SCIENCE4HEALTH» 2025.

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 пролиферативной активности, метаболизма глюкозы и клеточной иммортализации при опухолях слюнных желез.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Фамильи Фриас Дианы Росины построена по классическому принципу и имеет логичную, последовательную структуру, соответствующую цели и задачам исследования. Объем диссертации составляет 116 страниц. Работа включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Библиографический список содержит 259 источников отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 4 таблицами.

Во введении убедительно 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 эпидемиологии, классификации, морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухолей слюнных желез. Особое внимание

уделено роли пролиферативной активности, метаболического перепрограммирования опухолевых клеток и механизмов клеточной иммортализации в прогрессии новообразований. Отдельно рассмотрены современные подходы к гистологической градации мукоэпидермоидной карциномы и проблемы объективизации ее диагностической оценки. Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором современного состояния изучаемой проблемы.

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

В главах, посвященных результатам собственных исследований, представлены данные морфологического, иммуногистохимического и FISH-анализа опухолей слюнных желез. Автор последовательно рассматривает особенности плеоморфной аденомы, мукоэпидермоидной карциномы различных степеней злокачественности и полиморфной аденокарциномы. Подробно проанализированы показатели Ki-67, GLUT1, TERT и амплификации гена *TERC*, а также их связь с гистологическим строением опухолей и системами градации мукоэпидермоидной карциномы.

В разделе обсуждения результатов проведено сопоставление собственных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований. Автор обоснованно интерпретирует выявленные закономерности, подчеркивая значение комплексной оценки пролиферации, метаболизма глюкозы и клеточной иммортализации для понимания биологического поведения опухолей слюнных

желез. Особый интерес представляет предложенный подход к оценке Ki-67 в GLUT1-позитивных участках мукоэпидермоидной карциномы, что повышает объективность морфофункциональной характеристики опухоли.

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 опухолей слюнных желез, а также в образовательном процессе при подготовке специалистов медицинского профиля.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Фамильи Фриас Дианы Росины на тему «Особенности метаболизма глюкозы и пролиферативной активности опухолей слюнных желез», 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 оценке злокачественного потенциала опухолей слюнных желез.

По актуальности темы, научной новизне, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная 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 имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Фамилья Фриас Диана Росина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 Патологическая анатомия.

«19» мая 2026 г.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической анатомии детского возраста ИБПЧ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) доктор медицинских наук (14.03.02 - патологическая анатомия), профессор, заслуженный врач РФ

Туманова Е. Л.

Подпись д. м. н., профессора, заслуженного врача РФ Тумановой Е.Н. заверяю

Ученый секретарь совета Университета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) к.м.н., доцент



Демина О.М.

117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6  
Телефон: +7 (495) 434-03-29  
E-mail: rsmu@rsmu.ru