

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ заведующего кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Казачкова Евгения Леонидовича 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 исследования**

Диссертационная работа Фамильи Фриас Дианы Росины посвящена одной из актуальных проблем современной патологической анатомии человека – изучению пролиферативной активности, метаболизма глюкозы и механизмов клеточной иммортализации опухолей слюнных желез.

Опухоли слюнных желез представляют собой редкую, но чрезвычайно гетерогенную группу новообразований головы и шеи, отличающихся выраженным морфологическим, клиническим и молекулярно-генетическим разнообразием. Несмотря на то, что гистологическое исследование по-прежнему остается основой диагностики данных опухолей, в ряде случаев, особенно при оценке степени злокачественности мукоэпидермоидной карциномы, возникают значительные трудности, связанные с субъективностью интерпретации морфологических критериев и вариабельностью клинического течения.

В этой связи особую значимость приобретает поиск новых сочетаний объективных морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, позволяющих уточнить биологический потенциал опухолей слюнных желез, повысить точность их дифференциальной диагностики и улучшить прогностическую стратификацию пациентов. В свете вышеизложенного, изучение маркеров Ki-67, GLUT1, TERT и амплификации гена *TERC* является своевременным и научно обоснованным, поскольку данные показатели отражают ключевые процессы опухолевой прогрессии, к

которым традиционно относят пролиферацию, метаболическую адаптацию и клеточную иммортализацию.

Таким образом, тема диссертационного исследования является актуальной как в теоретическом, так и в практическом отношении, а полученные результаты безусловно значимы для развития современной патологоанатомической диагностики опухолей слюнных желез.

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

Работа выполнена на базе лаборатории патологической анатомии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. Дизайн исследования представлял собой ретроспективный анализ архивного операционного и биопсийного материала за десятилетний период (с 2014 года по 2023 год). Из общего архива 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 (55,6%) и 60 мужчин (44,4%) с медианой возраста 48 лет (диапазон 18–82 года).

Достоверность результатов диссертационной работы базируется на использовании современного комплекса морфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования. В работе применены гистологический анализ, иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров Ki-67, GLUT1 и TERT, FISH-анализ амплификации гена *TERT*, технология тканевых матриц, а также адекватные методы статистической обработки полученных количественных результатов.

Научная новизна исследования заключается в комплексной оценке трех фундаментальных биологических процессов, определяющих характер опухолевой прогрессии в новообразованиях слюнных желез: пролиферативной активности, метаболизма глюкозы и клеточной иммортализации. Автором впервые проведен сравнительный анализ экспрессии Ki-67 и GLUT1 в отдельных клеточных компонентах мукоэпидермоидной карциномы, что позволило убедительно продемонстрировать

неравномерность распределения пролиферативной и метаболической активности внутри опухоли.

Важным результатом исследования является установление того факта, что основной вклад в биологический потенциал мукоэпидермоидной карциномы вносят эпидермоидные и промежуточные клетки, тогда как мукоциты характеризуются низкой пролиферативной и метаболической активностью. Данный вывод имеет принципиальное значение для объективизации морфологической оценки опухоли, предупреждения ложно заниженной степени злокачественности, а значит и правильного ориентирования клинициста на целесообразные мероприятия. Другими словами, в этой ситуации патологоанатомическое заключение становится стратегической основой адекватной терапевтической (хирургической) тактики

Новизной также обладает сравнительная оценка различных систем градации мукоэпидермоидной карциномы с учетом молекулярно-биологического профиля опухоли. Установлено, что системы AFIP и Modified Healey демонстрируют наибольшую биологическую обоснованность и корреляцию с показателями уровня экспрессии Ki-67 и GLUT1.

Отдельного внимания заслуживает исследование амплификации гена *TERC* методом FISH. Показано, что амплификация *TERC* выявляется в карциномах слюнных желез и отсутствует в плеоморфной аденоме, что позволяет рассматривать данный показатель как дополнительный маркер злокачественности и прогностической стратификации.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются достаточно обоснованными и логически вытекают из поставленных цели и задач исследования.

Цель работы — комплексное изучение пролиферативной активности, экспрессии белков GLUT1 и TERT, а также амплификации гена *TERC* в различных типах опухолей слюнных желез для разработки морфологических и молекулярных критериев с целью

улучшения их дифференциальной диагностики и прогностической оценки — полностью соответствует актуальным задачам современной патологической анатомии. Поставленные задачи последовательно раскрывают основные направления исследования: оценку маркеров в доброкачественных и злокачественных опухолях, анализ клеточной гетерогенности мукоэпидермоидной карциномы, сопоставление биомаркеров с системами градации и изучение статуса гена *TERC*.

Выводы диссертации соответствуют фактическому материалу и отражают основные результаты проведенного исследования. Автором убедительно показано, что плеоморфная аденома характеризуется низким уровнем Ki-67, отсутствием значимой экспрессии GLUT1 и отсутствием амплификации *TERC*, что отличает ее от злокачественных опухолей слюнных желез. Кроме того, убедительно обосновано положение о том, что в структурной характеристике мукоэпидермоидной карциномы наиболее информативной является оценка пролиферативной активности в солидных эпидермоидных и промежуточных участках опухоли.

Практические рекомендации сформулированы корректно, имеют прикладное значение и могут быть использованы в патологоанатомической практике. Особенно значимыми являются рекомендации по применению панели Ki-67/GLUT1 для дифференциальной диагностики сложных случаев, прицельной оценке Ki-67 в GLUT1-позитивных зонах, использованию систем AFIP и Modified Healey для градации мукоэпидермоидной карциномы, а также применению FISH-анализа *TERC* для уточнения прогноза при карциномах средней степени злокачественности.

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

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в расширении представлений о молекулярно-клеточных механизмах прогрессии опухолей слюнных желез. Работа демонстрирует, что биологическое поведение данных новообразований определяется не только морфологическим типом опухоли, но и особенностями распределения пролиферативной, метаболической и иммортализационной активности в отдельных клеточных популяциях.

Особую научную ценность представляет предложенная автором интегративная модель оценки опухолевой прогрессии, основанная на сочетанном анализе Ki-67, GLUT1, TERT и *TERC*. Такой подход соответствует современным тенденциям персонализированной медицины и позволяет перейти от исключительно описательной морфологической диагностики к более объективной комплексной морфофункциональной оценке опухоли.

Практическая значимость работы состоит в возможности использования полученных результатов в диагностической деятельности патологоанатомических отделений. Предложенный алгоритм оценки мукоэпидермоидной карциномы, включающий выявление GLUT1-позитивных зон с последующим подсчетом Ki-67 в этих участках, может способствовать повышению точности гистологической градации и прогностической оценки опухоли.

Кроме того, результаты исследования имеют значение для учебного процесса, поскольку могут использоваться при преподавании патологической анатомии, клинической патологической анатомии, патологической анатомии головы и шеи, а также важны в системе подготовки ординаторов, аспирантов и последиplomного дополнительного профессионального образования.

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

Основные положения диссертационного исследования достаточно полно отражены в опубликованных научных работах автора. 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.

Опубликованные работы отражают основные результаты диссертации, включая оценку пролиферативной активности и метаболизма глюкозы в клетках мукоэпидермоидной карциномы, сравнительный анализ клеточных компонентов опухоли, а также значение иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров в диагностике опухолей слюнных желез.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования. В нем отражены актуальность темы, степень ее разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, методология и методы исследования, степень достоверности результатов, сведения об апробации и публикациях.

Содержание автореферата адекватно передает структуру, основные результаты и выводы диссертации. Представленные в автореферате положения соответствуют материалам диссертационной работы и позволяют получить целостное представление о проведенном исследовании, его научной значимости и практической направленности.

### **Апробация результатов работы**

Основные положения и результаты диссертационного исследования Фамильи Фриас Дианы Росины прошли достаточную апробацию и были представлены на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Результаты исследования были представлены и обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях, включая FIRMST International Conference on Applied Anatomy, проходившей в Москве 11–12 февраля 2022 года. В 2023 году автор выступила с докладом и публикацией тезисов на Ежегодной Медицинской Конференции в Баку (27–28 апреля 2023 г.), а также на XIV International Scientific Conference «#SCIENCE4HEALTH2023», состоявшейся в РУДН 14–15 апреля 2023 года. В том же году результаты исследования были представлены на VIII Всероссийской научной конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (РУДН, 15–16 декабря 2023 г.), на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (РУДН им. П. Лумумбы, 22 декабря 2023 г.), на 78-й Международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации», на XX Международной (XXIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых и на Международной научной конференции «SCIENCE4HEALTH» 2025.

Апробация результатов работы на указанных научных мероприятиях подтверждает их научную значимость, актуальность и интерес для специалистов в области патологической анатомии, онкоморфологии и диагностики опухолей головы и шеи.

#### **Оценка содержания диссертации**

Объем диссертации составляет 116 страниц. Работа включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, две главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы представлен 259 источниками отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 4 таблицами.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, представлена степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также сведения об апробации и внедрении результатов исследования.

В обзоре литературы проведен анализ современных отечественных и зарубежных научных данных, посвященных эпидемиологии, классификации, морфологическим особенностям и молекулярно-биологическим механизмам прогрессии опухолей слюнных желез. Особое внимание уделено вопросам пролиферативной активности, метаболической трансформации опухолевых клеток, механизмам клеточной иммортализации, а также существующим системам гистологической градации мукоэпидермоидной карциномы. Обзор литературы написан последовательно, логично и демонстрирует хорошее знание автором современного состояния изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» подробно представлен дизайн исследования, охарактеризован исследуемый материал, определены критерии включения и исключения, описаны использованные морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические и статистические методы. Примененные методы исследования соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют получить достоверные результаты.

В главе «Результаты исследования» изложены данные комплексного анализа опухолей слюнных желез, включающие оценку пролиферативной активности по экспрессии Ki-67, метаболической активности по экспрессии GLUT1, экспрессии TERT, а также анализа амплификации гена *TERC* методом FISH. Представлены результаты сравнительной оценки доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез, а также особенности распределения изученных маркеров в различных клеточных компонентах мукоэпидермоидной карциномы.

В главе «Обсуждение результатов» автор проводит сопоставление полученных данных с современными литературными источниками, обосновывает научную и практическую значимость выявленных закономерностей, а также формулирует интегрированный подход к оценке биологического потенциала опухолей слюнных желез. Особое внимание уделено значению комплексной оценки маркеров Ki-67, GLUT1, TERT и *TERC* для улучшения дифференциальной диагностики и прогностической стратификации опухолей слюнных желез.

Выводы диссертации логичны, обоснованы представленными результатами и в полной мере отражают решение поставленных цели и задач исследования. Практические рекомендации закономерно вытекают из полученных данных и могут быть использованы в деятельности патологоанатомических отделений и медицинских организаций онкологического профиля.

#### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе, касающихся сущности исследованных явлений, 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

