

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения онкоцитологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Славновой Елены Николаевны 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

Актуальность диссертационного исследования Фамильи Фриас Дианы Росины обусловлена выраженной морфологической и биологической гетерогенностью опухолей слюнных желез, вызывающих трудности их диагностики и определения факторов прогноза. Согласно последней классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (5-е издание, 2022), выделяют более 30 различных гистологических типов доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез, каждый из которых обладает уникальными морфологическими, иммунофенотипическими и молекулярно-генетическими характеристиками.

Несмотря на то, что гистологическая оценка остается «золотым стандартом» в диагностике опухолей слюнных желез, рутинная гистологическая диагностика в силу субъективности не всегда способна в полной мере отразить биологический потенциал опухоли, особенно при наличии градаций злокачественных опухолей, что обуславливает актуальность поиска и внедрения в практику объективных молекулярно-генетических маркеров.

Диссертационная работа направлена на решение этой актуальной задачи путем комплексного исследования ключевых процессов, лежащих в основе канцерогенеза, – пролиферации, метаболической адаптации и клеточной иммортализации – в некоторых доброкачественных и злокачественных опухолях слюнных желез. Оценка пролиферативной активности опухолей слюнных желез проводилась на основе иммуногистохимического исследования ядерного белка пролиферативной активности Ki-67. Метаболическая трансформация злокачественных опухолевых клеток оценивалась с помощью транспортера глюкозы GLUT1. Теломеразная функция, контролирующая процессы клеточного старения,

оценивалась путем анализа числа копий гена РНК-компонента теломеразы *TERC* методом FISH.

Диссертация отражает современные тенденции в онкоморфологии – интеграцию морфологических, биологических и генетических данных для повышения точности диагностики и стратификации больных с опухолями слюнных желез. Актуальность научной задачи состоит в комплексном изучении маркеров, отражающих фундаментальные биологические процессы, лежащие в основе канцерогенеза, детальном анализе их корреляций с гистологической градацией опухоли, биологическим поведением опухолей слюнных желез и, в итоге, в возможности персонализации лечения.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность полученных автором результатов обосновывается комплексным методологическим подходом к решению поставленных задач, использованием современных методик сбора и обработки исходной и итоговой информации, продолжительным периодом ретроспективного анализа архивного операционного и биопсийного материала, использованием современных информативных методов исследования и современными методами статистической обработки, соответствующими целям и задачам работы.

В общей сложности проанализированы:

– данные гистологического исследования 135 пациентов после оперативных вмешательств с опухолями слюнных желез с категоризацией заключений в соответствии с критериями классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (5-е издание, 2022 г.);

– данные 58 пациентов с мукоэпидермоидной карциномой, категоризированных по трем градациям с использованием четырех общепринятых систем классификации AFIP, Brandwein, Modified Healey и MSKCC;

– данные комплексного иммуногистохимического исследования белка пролиферативной активности Ki-67, транспортера глюкозы GLUT1, белка с активностью обратной транскриптазы TERT у 135 пациентов;

– данные анализа числа копий гена РНК-компонента теломеразы *TERC* методом FISH на тканевых матрицах у 135 пациентов.

В диссертационной работе использовались адекватные поставленным задачам методы исследования, позволившие достичь конечной цели.

Впервые на репрезентативной выборке пациентов проведен комплексный анализ маркеров, характеризующих три фундаментальных аспекта в опухолях слюнных желез: пролиферацию, метаболизм глюкозы и механизмы иммортализации. Ключевым элементом новизны является детальный сравнительный анализ экспрессии Ki-67 и GLUT1 в отдельных клеточных популяциях мукоэпидермоидной карциномы. Доказано, что основной вклад в биологический потенциал опухоли вносят эпидермоидные и промежуточные клетки, тогда как мукоциты остаются относительно инертными. Впервые проведен сравнительный анализ статуса гена *TERC* методом FISH при плеоморфных аденомах и карциномах, что позволило подтвердить гипотезу об амплификации гена *TERC* как события, ассоциированном со злокачественностью.

Таким образом, новизна исследования заключается не просто в констатации экспрессии отдельных маркеров, а в их комплексном анализе и установлении корреляций с гистологической структурой и системами градации, что создает основу для более глубокого понимания патогенеза опухолей слюнных желез. Полученные данные могут лечь в основу разработки диагностических панелей, позволяющих улучшить стратификацию пациентов с опухолями слюнных желез и персонализировать подход к лечению.

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

Научное исследование Фамильи Фриас Дианы Росины выполнено на высоком методическом уровне. Диссертантом в полном объеме реализованы поставленная цель и задачи исследования. Работа демонстрирует современное понимание необходимости повышения эффективности гистологической диагностики опухолей слюнных желез. Полученные результаты могут лечь в основу объективной гистологической стратификации опухолей слюнных желез, улучшить алгоритмы диагностики и способствовать выбору более персонализированной тактики лечения больных.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации заслуживают высокой оценки. Сделанные автором выводы логичны и подкреплены полученными данными. Практические рекомендации информативны и имеют существенное значение для практического здравоохранения. Степень достоверности результатов, выводов и положений диссертационного исследования обеспечена достаточным объемом статистического материала, применением широкого

спектра методов исследования, использованием современных методов статистического анализа, иммуногистохимии и FISH-диагностики.

Автором лично разработан дизайн исследования, самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулирована цель исследования, требующая решения, обоснована степень ее разработанности, определен методологический подход, выполнен сбор и анализ данных.

Личный вклад автора заключался в планировании и проведении исследования, обработке полученных результатов и их представлении, подготовке публикаций и написании текста диссертации.

Самостоятельно выполнена основная часть работы – изучение гистологических и иммуногистохимических препаратов, анализ статистических данных, анализ медицинской документации (истории болезни, протоколы гистологических исследований), анализ данных проведенных исследований, проведение расчетов, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов для публикаций по теме диссертационной работы, внедрение результатов исследования в деятельность медицинских и образовательных организаций. Автор лично докладывал результаты исследования на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Область настоящего диссертационного исследования соответствует п. 3 «Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики» паспорта специальности 3.3.2 Патологическая анатомия.

Ценность для науки и практики результатов работы

Практические результаты работы состоят в возможности использования полученных результатов для совершенствования патоморфологической диагностики опухолей слюнных желез.

На основании полученных в исследовании данных, базирующихся на результатах ретроспективного анализа архивного операционного и биопсийного материала 135 пациентов с новообразованиями слюнных желез за десятилетний период (с 2014 по 2023 год), проведено комплексное изучение пролиферативной активности (Ki-67), экспрессии белков GLUT1, TERT и амплификации гена *TERC* в различных типах опухолей слюнных желез с целью разработки морфологических и молекулярных критериев для

улучшения их дифференциальной диагностики и прогностической оценки. Результаты диссертационной работы Фамильи Фриас Дианы Росины являются научно значимыми и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Комплексный анализ трех ключевых процессов – пролиферации (Ki-67), метаболической адаптации (GLUT1) и клеточной иммортализации (TERT, *TERC*) – позволил сформировать интегрированную модель прогрессии опухолей слюнных желез.

При низкой степени злокачественности (ПА с подозрением на злокачественную трансформацию, мукоэпидермоидная карцинома G1) опухоли слюнных желез характеризовались низкой экспрессией Ki-67, отсутствием белка GLUT1 и амплификации гена *TERC*, а также слабой или отсутствующей экспрессией TERT, что соответствовало индолентному течению. При средней степени злокачественности (мукоэпидермоидная карцинома G2) опухолей слюнных желез наблюдалось резкое увеличение экспрессии Ki-67 и GLUT1, сопровождаемое умеренной активацией TERT и амплификацией гена *TERC*. Этот биологический сдвиг отражал переход к агрессивному фенотипу. При высокой степени злокачественности (мукоэпидермоидная карцинома G3) опухолей слюнных желез выявлялась максимальная экспрессия всех маркеров, включая амплификацию гена *TERC*, что свидетельствовало о полной активации теломеразной системы и закреплении агрессивного клона.

Одним из ключевых методологических достижений настоящей работы стало внедрение пошагового подхода: первичная локализация экспрессии GLUT1 использовалась для выявления метаболически активных зон опухоли, после чего в этих зонах проводился подсчет индекса Ki-67. Такой алгоритм обеспечивает топографически точную и биологически обоснованную оценку пролиферативной активности, исключая влияние клеток с низкой активностью (мукоцитов), и может быть рассмотрен как новая модель морфофункциональной градации МЭК.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых Scopus научных изданий, и 1 статья в журнале из перечня ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 4 публикации в материалах российских и международных научных конференций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, целям и выводам, сформулированным в диссертации. В автореферате отражены актуальность темы, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы, публикациях, выводах и практических рекомендациях.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационной работы и позволяет получить целостное представление о характере выполненного исследования, его научной новизне, достоверности и практической значимости.

Апробация результатов работы

Значимость работы подтверждается тем, что основные идеи и материалы были представлены на ведущих научных конференциях в виде докладов и тезисов на ряде международных и всероссийских научных конференций. Впервые материалы исследования были представлены на 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.) и 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.

Оценка содержания диссертации

Работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТа, предъявляемыми к рукописям диссертаций, написана в классическом стиле и

является завершенным научным исследованием. Объем диссертации составляет 116 страниц и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы представлен 259 источниками отечественных и иностранных авторов. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 4 таблицами.

Во введении обозначена актуальность исследования и степень разработанности темы, сформулирована цель, которую позволяют раскрыть поставленные задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, и данные об апробации работы.

В первой главе, изложенной на 29 страницах, проведен обзор литературы отечественных и зарубежных авторов. Проведенный анализ литературы демонстрирует, что, несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза опухолей слюнных желез, диагностика и прогнозирование их биологического поведения по-прежнему сопряжены со значительными трудностями. Основополагающая роль гистологического исследования неоспорима, однако его ограничения, связанные с субъективностью оценки ряда критериев и наличием опухолей с пограничным потенциалом злокачественности, очевидны. Современные исследования убедительно показывают, что поведение опухоли определяется не только ее морфологией, но и лежащими в ее основе молекулярно-генетическими процессами. На сегодняшний день отсутствуют комплексные работы, в которых бы одновременно на большой и репрезентативной выборке оценивалась взаимосвязь всех трех ключевых путей — пролиферации, метаболизма и иммортализации — в широком спектре опухолей слюнных желез, от доброкачественных до высокозлокачественных. Такой интегрированный подход необходим для создания целостной картины патогенеза опухолевого роста. Обзор написан хорошим литературным языком, состоит из 3 подразделов и заключения. Каждый раздел построен логично и последовательно.

Во второй главе, изложенной на 6 страницах, представлен и обоснован дизайн работы. Определены критерии включения и исключения. Методы современны и адекватны поставленным задачам. Объем исследований достаточен для решения поставленных задач.

В третьей главе, изложенной на 34 страницах, содержащей 3 подраздела по результатам исследования, на основании ретроспективного анализа архивного операционного и биопсийного материала 135 пациентов с новообразованиями слюнных желез проведено комплексное изучение

пролиферативной активности (Ki-67), экспрессии белков GLUT1, TERT и амплификации гена *TERC* в различных типах опухолей слюнных желез.

В «Заключении» обсуждаются полученные результаты исследования. Главы результатов исследования и их обсуждения содержат подробную информацию о результатах проводимого исследования, хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и результатов.

Выводы, сделанные по результатам диссертационной работы, отражают решение поставленных цели и задач. Практические рекомендации обоснованы, закономерно вытекают из представленного материала и позволяют применять их в деятельности медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь по профилю, онкология, и в деятельности патологоанатомических отделений.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет. В рамках обсуждения работы прошу пояснить следующее: каким образом технически осуществлялось пошаговое выявление локализации экспрессии GLUT1 в метаболически активных зонах опухоли, а затем в этих зонах осуществлялся подсчет индекса Ki-67. Использовалась ли одна и та же система ИГХ детекции, либо две различные системы.

Указанные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают научной и практической значимости диссертационной работы.

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 научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача комплексного изучения пролиферативной активности (Ki-67), экспрессии белков GLUT1, TERT и амплификации гена *TERC* в различных типах опухолей слюнных желез с целью разработки морфологических и молекулярных критериев для улучшения их дифференциальной диагностики и прогностической оценки.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью 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.

Дата: «20» мая 2026 г.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отделения онкоцитологии
Московского научно-исследовательского
онкологического института им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.01.12 – онкология)

Славнова Е.Н.

Подпись д.м.н. Славновой Елены Николаевны заверяю:

Ученый секретарь Московского научно-исследовательского
онкологического института им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
кандидат биологических наук



Е.П. Жарова

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3,
+7 (499) 150-11-22; e-mail: mnioi@mail.ru