

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Андреевой Юлии Юрьевны на диссертационную работу Тигай Юлии Олеговны «Молекулярно-генетические исследования малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности

3.3.2 Патологическая анатомия

Диссертационная работа Тигай Юлии Олеговны посвящена актуальной проблеме современной патологической анатомии – совершенствованию диагностики ранних этапов малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта на основании комплексного морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования.

Работа выполнена на кафедре патологической анатомии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Диссертация изложена на 122 страницах, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Тема, цель, задачи, методы исследования и основные положения работы соответствуют паспорту специальности 3.3.2 Патологическая анатомия.

Актуальность темы диссертации

Актуальность представленной диссертационной работы обусловлена высокой медико-социальной значимостью потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки полости рта и плоскоклеточного рака данной локализации. Несмотря на доступность слизистой оболочки полости рта для клинического осмотра, плоскоклеточный рак нередко выявляется на поздних стадиях, что ухудшает прогноз заболевания и снижает эффективность проводимого лечения.

Особую проблему представляет ранняя диагностика малигнизации эпителия, поскольку традиционная морфологическая оценка степени эпителиальной дисплазии, являясь основным диагностическим критерием, в ряде случаев имеет ограничения, связанные с субъективностью интерпретации, вариабельностью морфологической картины и недостаточной прогностической точностью. Поэтому поиск дополнительных объективных критериев, отражающих биологический потенциал поражения, является своевременным и научно обоснованным.

В диссертации рассматривается комплексный подход в оценке малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта с использованием маркеров Ki-67, P53, TERT и амплификации гена *TERC* методом FISH. Такой подход позволяет не только уточнить морфологический диагноз, но и оценить молекулярно-генетические признаки опухолевой трансформации. Цель исследования определена как выявление молекулярных и генетических маркеров для ранней диагностики малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта. Таким образом, актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется комплексным подходом к решению поставленной научной задачи, корректной формулировкой цели и задач исследования, использованием современных методов морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа, а также статистической обработкой полученных результатов.

Автором исследованы различные морфологические состояния слизистой оболочки полости рта, отражающие этапы патологического процесса: эпителиальная гиперплазия, веррукозная гиперплазия, эпителиальная дисплазия низкой и высокой степени, веррукозная карцинома и плоскоклеточный рак. Это позволило проследить закономерности изменения экспрессии исследуемых маркеров в динамике малигнизации эпителия.

Научные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов собственных исследований. Положение о нарастании экспрессии Ki-67, P53 и TERT по мере прогрессии патологического процесса подтверждается полученными иммуногистохимическими данными. Обоснованным является вывод о различной диагностической значимости клонов белка P53 (DO-7 и Y-5), поскольку автором показано, что экспрессия клона Y-5 становится более выраженной при эпителиальной дисплазии высокой степени и плоскоклеточном раке.

Достаточно аргументированным является положение об амплификации гена *TERC* как признаке геномной нестабильности, связанной с ранними этапами злокачественной трансформации. Практическая значимость данного положения состоит в возможности использования FISH-исследования как дополнительного критерия при сложных диагностических случаях.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, сформулированы четко, не выходят за пределы полученного фактического материала и отражают основные результаты исследования.

Практические рекомендации имеют прикладной характер и могут быть использованы в работе врача-патологоанатома при оценке биопсийного материала слизистой оболочки полости рта, особенно при необходимости дифференциальной диагностики предраковых и ранних злокачественных поражений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием достаточного объема клинико-морфологического материала, применением современных методов исследования, адекватным подбором диагностических маркеров и использованием статистического анализа.

В работе использованы методы гистологического исследования, иммуногистохимического анализа, технология тканевых матриц, флуоресцентная гибридизация *in situ*, а также статистическая обработка данных. Такой комплекс методов является современным и соответствует поставленным задачам исследования.

Научная новизна диссертации заключается в том, что автором проведен комплексный сравнительный анализ экспрессии молекулярных маркеров Ki-67, P53 с использованием клонов DO-7 и Y-5, TERT, а также амплификации гена *TERC* при малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта.

К наиболее значимым новым результатам следует отнести:

- установление закономерного повышения экспрессии Ki-67 и TERT при переходе от эпителиальной гиперплазии к плоскоклеточному раку;
- выявление диагностической значимости клона Y-5 белка P53 при эпителиальной дисплазии высокой степени, веррукозной карциноме и плоскоклеточном раке;
- определение роли амплификации гена *TERC* как признака геномной нестабильности при ранней малигнизации эпителия;
- обоснование молекулярно-генетических критериев дифференциальной диагностики веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы;
- разработку алгоритма ранней молекулярно-генетической диагностики малигнизации слизистой оболочки полости рта.

Полученные данные являются новыми для рассматриваемой области патологической анатомии и имеют значение как для теоретического понимания механизмов канцерогенеза, так и для практической диагностики.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертация представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, построенное по традиционной схеме научной работы.

Во введении убедительно обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы содержит анализ современных отечественных и зарубежных данных, посвященных потенциально злокачественным заболеваниям слизистой оболочки полости рта, плоскоклеточному раку, особенностям эпителиальной дисплазии, веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы, а также применению иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов в диагностике опухолевой трансформации.

Раздел материалов и методов изложен достаточно подробно. Автор описывает критерии отбора материала, методику гистологического исследования, иммуногистохимического анализа, FISH-исследования, оценку экспрессии белков и амплификации гена *TERC*, а также статистические методы обработки результатов.

В главах собственных исследований представлены результаты морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа. Автор демонстрирует закономерное изменение экспрессии исследуемых маркеров в зависимости от степени выраженности патологического процесса. Особое внимание уделено сопоставлению экспрессии P53 с использованием различных клонов, а также анализу амплификации гена *TERC*.

Обсуждение результатов проведено с учетом данных современной литературы. Автор сопоставляет полученные результаты с ранее опубликованными данными и формулирует собственное представление о диагностической значимости исследованных маркеров.

Заключение, выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию работы и отражают ее основные результаты. Диссертация является завершенной, самостоятельной и логически выстроенной научной работой.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует основным положениям диссертации. В нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, методология, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, результаты исследования, выводы и практические рекомендации. Принципиальных различий диссертации с авторефератом не обнаружено.

Содержание автореферата позволяет получить полное представление о диссертационной работе и ее научно-практическом значении.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в научной печати. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, индексируемых в Scopus, и 4 публикации в материалах российских и международных научных конференций.

Результаты диссертационного исследования были доложены на научно-практических конференциях, что подтверждает достаточную апробацию работы и обсуждение полученных результатов в научном сообществе.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет. В рамках обсуждения работы прошу пояснить следующее: в тексте работы и автореферата указано, что апоптотическую активность определяли по белку P53. Считаете ли Вы, что уровень и/или интенсивность белка P53 прямо указывает на активность апоптоза в клетках опухоли?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Тигай Юлии Олеговны на тему «Молекулярно-генетические исследования малигнизации эпителия слизистой оболочки полости рта» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи — выявление молекулярных и генетических критериев ранней диагностики малигнизации

эпителия слизистой оболочки полости рта, имеющей существенное значение для патологической анатомии, онкоморфологии, стоматологии и клинической онкологии.

По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, достоверности полученных результатов и полноте опубликования основных положений 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», утвержденного ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024 г.

Автор диссертации, Тигай Юлия Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 Патологическая анатомия.

«15» мая 2026 г.

Официальный оппонент:
профессор кафедры
патологической анатомии
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н.
(14.03.02 – Патологическая анатомия)

 Андреева Ю.Ю.

Подпись д.м.н. Андреевой Ю.Ю. удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., доцент

 Шестакова Е. А.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Контактный телефон: +7 (495) 680-05-99
E-mail: rmanpo@rmanpo.ru

