

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор –
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН



2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Кометовой Влады Владимировны на тему «Комплексная патоморфологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая оценка факторов риска регионарного метастазирования рака молочной железы», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность диссертационной темы

Диссертационное исследование В. В. Кометовой посвящено актуальной проблеме патологической анатомии – разработке комплексного подхода к предоперационной оценке риска регионарного метастазирования рака молочной железы.

Рак молочной железы относится к числу наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин и остается значимой причиной онкологической смертности. Смещение диагностики в сторону ранних стадий повышает значение обоснованного выбора хирургической тактики в отношении

регионарных лимфатических узлов. В этой связи особую актуальность приобретает поиск дооперационных морфологических и молекулярно-генетических параметров первичной опухоли, позволяющих индивидуально оценивать вероятность регионарного метастазирования. Регионарное метастазирование представляет собой результат сложного взаимодействия морфологических, иммуногистохимических, транскриптомных и эпигенетических характеристик опухоли. Традиционные параметры первичной опухоли имеют ограниченную прогностическую ценность при их изолированном использовании, а Ноттингемский прогностический индекс не может использоваться как дооперационный предиктор, поскольку включает статус лимфатических узлов. Поэтому создание интегративной модели, основанной на характеристиках первичной опухоли и пригодной для использования в материале трепан-биопсии, является актуальной научно-практической задачей.

Учитывая изложенное, актуальность диссертационной работы В. В. Кометовой не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна исследования заключается в последовательном построении модели лимфогенного метастазирования от микроскопической оценки опухолевого узла к ее молекулярной характеристике и математической интеграции наиболее информативных признаков. Автор показала, что регионарное поражение лимфатических узлов связано не с одним универсальным показателем, а с совокупностью морфологических, иммуногистохимических, транскриптомных и эпигенетических признаков, отражающих различные биологические программы опухоли.

Существенным результатом работы является переосмысление диагностических возможностей Суммарного балла злокачественности. Установлено, что данный индекс, рассчитываемый на основании морфологии первичной опухоли, имеет самостоятельное значение в оценке риска регионарного метастазирования и коррелирует с объемом метастатического поражения лимфатических узлов. Это принципиально отличает его от Ноттингемского прогностического индекса, включающего информацию о pN-статусе.

Расширенная иммуногистохимическая панель позволила выделить функционально неоднородные группы маркеров: показатели инвазивного и метаболического потенциала опухоли – MMP-2, HTF9C, SLC7A5 и NDRG1 – связаны с увеличением риска лимфогенной диссеминации, тогда как FOXA1 и SOX10 ассоциированы с меньшей вероятностью поражения регионарных лимфатических узлов. Транскриптомный этап дополнил эту характеристику выявлением генов *FOXA1*, *EXO1*, *PTTG1*, *UBE2T*, *CCNB1*, *CCND1*, *MIA*, *AR*, *ANLN* и *TMEM45A*, изменения экспрессии которых отражают особенности метастатического фенотипа первичной опухоли. Впервые для люминального В HER2-негативного подтипа показано значение метилирования гена *WIF1* как эпигенетического признака риска регионарного метастазирования.

Практически значимым итогом стало создание номограммы, сочетающей размер и локализацию опухоли, Суммарный балл злокачественности, экспрессию MMP-2, SLC7A5, AR и PgR. Достигнутые показатели точности (AUC = 0,934, чувствительность 92,5% и специфичность 79,4%) демонстрируют преимущества комплексной модели перед оценкой отдельных морфологических или иммуногистохимических параметров рака молочной железы.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов определяется объемом исследованного материала, продуманным дизайном и применением комплекса современных методов. Основная когорта включала 1150 пациенток с первично-операбельным инвазивным раком молочной железы I–III стадий, сопоставимо распределенных по наличию и отсутствию регионарного метастатического поражения: 571 случай pN1–3 и 579 случаев pN0.

В работе использованы гистологический, иммуногистохимический, молекулярно-генетический и эпигенетический методы. Выполнены оценка 17 дополнительных иммуногистохимических маркеров, анализ экспрессии 48 генов методом мультиплексной ОТ-ПЦР и изучение метилирования пяти генов методом MS-HRM.

Для статистической обработки применены методы одно- и многофакторного анализа, бинарная логистическая регрессия, ROC-анализ, методы машинного обучения, включая нейронные сети, а также внутренняя валидация прогностических моделей. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации логически следуют из полученных результатов, соответствуют задачам исследования и не вызывают сомнений в их обоснованности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы определяется систематизацией патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов, связанных с регионарным метастазированием рака молочной железы. Полученные результаты уточняют представления о том, что лимфогенная диссеминация формируется в результате сочетания особенностей гистоархитектоники опухоли, характера инвазивного роста, клеточной дифференцировки, метаболической активности и эпигенетической регуляции. Выявленная иерархия предикторов расширяет

доказательную базу для выделения опухолей с различным потенциалом лимфогенного метастазирования.

Научно-практическая ценность работы состоит в обосновании расширенной патологоанатомической характеристики первичной опухоли. Показано, что наряду с рутинными морфологическими параметрами информативны Суммарный балл злокачественности, дополнительные иммуногистохимические маркеры и отдельные молекулярные параметры. Их комплексная оценка может повысить прогностическую информативность патологоанатомического заключения в отношении регионарного метастазирования.

Практическая значимость исследования связана с разработкой номограммы, переводящей совокупность параметров первичной опухоли в индивидуальную оценку риска. Поскольку включенные в модель показатели потенциально доступны при исследовании трепан-биопсии, она может быть использована как дополнительный инструмент предоперационного междисциплинарного обсуждения. После независимой внешней и проспективной валидации применение модели может способствовать дифференцированному выбору объема хирургического вмешательства на аксиллярной области у больных раком молочной железы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационной работы целесообразно учитывать при совершенствовании алгоритмов патологоанатомического исследования операционного и биопсийного материала при раке молочной железы. Суммарный балл злокачественности и выявленные иммуногистохимические предикторы могут быть использованы для расширенной оценки метастатического потенциала первичной опухоли.

Разработанная номограмма заслуживает дальнейшего изучения на независимых клинических когортах с последующей оценкой возможности ее внедрения в практику онкологических и патологоанатомических подразделений. Материалы исследования могут быть использованы также в программах последиplomной подготовки врачей-патологоанатомов, онкологов и специалистов в области молекулярно-генетической диагностики.

Личное участие автора

Диссертантом сформулированы концепция и дизайн исследования, выполнены сбор и анализ клинического материала, проведены морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухолей, статистическая обработка и интерпретация результатов. Автор принимала непосредственное участие в анализе молекулярно-генетических и эпигенетических данных, подготовке публикаций и оформлении диссертационной работы. Личный вклад Кометовой В.В. прослеживается на всех этапах исследования – от формирования базы данных и верификации морфологического материала, до разработки прогностической модели и обобщения полученных результатов.

Оформление, публикации и апробация

Диссертация изложена на 399 страницах машинописного текста, содержит 121 таблицу и 188 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 471 источник, в том числе 80 отечественных и 391 зарубежный.

Выводы логично вытекают из текста диссертации, соответствуют полученным результатам и поставленным задачам. Автореферат и публикации отражают основные положения исследования. По теме диссертации опубликовано 59 научных работ, в том числе 18 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК по специальности 3.3.2. Патологическая

анатомия; в том числе 2 работы опубликованы в изданиях, индексируемых в Web of Science. Получено 7 патентов на изобретения и свидетельств о государственной регистрации базы данных и программы для ЭВМ. Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены, обсуждены и получили положительную оценку на российских и международных научных форумах, включая конгрессы Европейского общества патологов (ЕСР), Международной академии патологии (IAP), Российского общества онкопатологов, Российского онкологического конгресса, Российского общества онкомаммологов и конференции «Мать и дитя». Апробация результатов на профильных научных площадках подтверждает их актуальность, достоверность и значимость для патологической анатомии.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Кометовой Влады Владимировны на тему «Комплексная патоморфологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая оценка факторов риска регионарного метастазирования рака молочной железы», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена значимая научно-практическая проблема патологической анатомии – обоснована система комплексной оценки первичной опухоли для индивидуального определения вероятности регионарного метастатического поражения при раке молочной железы.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

наук, а ее автор, Кометова Влада Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.3.2. Патологическая анатомия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой патологической анатомии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки РФ, Бабиченко Игорем Ивановичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры патологической анатомии медицинского института РУДН. Протокол № 1 от «26» августа 2026 г.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой патологической анатомии
медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук
(14.00.15 Патологическая анатомия),
профессор, заслуженный деятель науки РФ



И.И. Бабиченко

Директор медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук, профессор



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru