

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России,  
академик РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор

\_\_\_\_\_ А.Д. Каприн

\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на основании решения заседания совместной конференции отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи и отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; лаборатории экспериментальной морфологии и цифровой патологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательного ресурсного центра (НОРЦ) «инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (молекулярной морфологии) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Диссертация «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и лаборатории экспериментальной морфологии и цифровой патологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Гузик Анастасия Андреевна, 1992 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело» в 2016 году.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1262 от 19.09.2025 г. выдана в федеральном государственном автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

С 2023 г. по настоящее время А.А. Гузик является соискателем ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Научный руководитель – Демяшкин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной морфологии и цифровой патологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Научный руководитель – Шегай Пётр Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Гузик Анастасии Андреевны на тему «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы» выполнена в соответствии с планом научно-практических работ и представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, посвященную решению актуальной задачи в области биологии развития, эмбриологии и онкологии – показано соотношение гравидарного статуса, возраста, герминальной мутации в гене *BRCA1/2* и натрий-йодного симпортера при трижды негативном раке молочной железы обозначена зависимость экспрессии NIS с химиорезистентностью. Диссертация обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

• **Актуальность темы диссертационного исследования**

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женского населения. Согласно данным ВОЗ, в 2020 году было зарегистрировано более 2,3 миллиона новых случаев РМЖ, а смертность от этого заболевания превысила 670 тысяч человек. Особую проблему представляет трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), который встречается в 10 – 20% от всех случаев РМЖ и отличается высокой агрессивностью, склонностью к раннему метастазированию и плохим прогнозом.

На всем протяжении развития, эпителий молочной железы демонстрирует особенную гормонально-зависимой пластичность, характеризующуюся

эмбриональным, ранним и поздним постнатальным морфогенезом, основная фаза которых (формирование секреторных долек) манифестирует при беременности. Эта обуславливает многократные циклы пролиферации, дифференцировки и инволюции эпителиальных клеток-предшественников в репродуктивном периоде под действием циклических и резких гормональных сдвигов. В тоже время данные физиологические преобразования могут создавать условия для накопления генетических повреждений и эпигенетических изменений. Нарушение закономерностей пролиферации и апоптоза в ключевые моменты индивидуального развития женского организма (пубертат, менструальные циклы, беременность, инволюция), на фоне дисрегуляции сигнальных путей – регуляторов жизненного цикла стволовых и прогениторных клеток, является основой для формирования гиперплазии и неоплазии эпителия. Регуляция развития молочной железы обеспечивается влиянием различных гормонов, факторов роста и других биологические активных веще в том числе таких как натрий-йодный симпортер (NIS). Однако, дискуссионным остается вопрос о его биологической роли в атипичных клетках ТНРМЖ.

На данный момент также отсутствуют работы по изучению влияния онтогенетических факторов, таких как возраст, количество перенесенных беременностей и наличие мутаций BRCA 1,2 на степень экспрессии NIS в ТНРМЖ, что представляет особенный интерес ввиду колоссальных морфофункциональных изменений в организме, сопровождающих данный процесс. Также не представлено работ по анализу степени корреляции между уровнем экспрессии NIS в атипичных клетках ТНРМЖ и ответом на неoadьювантную химиотерапию. Особый интерес представляет углубление представлений о молекулярном патогенезе ТНРМЖ, а именно взаимодействие сигнального пути трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ), мутантного белка p53 и NIS в атипичных клетках в зависимости от количества беременностей, как детерминанты агрессивного фенотипа; роль элементов микроокружения. Прежде всего – активированных лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток.

Резюмируя вышесказанное, обозначенная проблема носит многогранный характер, а ее решение находится на стыке нескольких фундаментальных дисциплин, таких как – патологическая анатомия и клеточная биология. При изучении механизмов реализации клеточной пластичности, клеточных и молекулярно-генетических механизмов дифференцировки и регенерации, необходимо учитывать фундаментальные закономерности онтогенетических процессов.

**• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:**

Все основные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично. Автором самостоятельно выполнен анализ литературы, разработка дизайна исследования, сбор и анализ клинического материала (n=161), проведение гистологического и иммуногистохимического исследований, статистическая обработка данных, формулировка выводов и практических рекомендаций. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме диссертационной работы.

**• Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается использованием современных методов исследования (иммуногистохимический, в том числе мультиплексный с флуоресцентной микроскопией), достаточным объемом клинического материала (n=161), а также статистической обработкой полученных данных. Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины, с ретроспективным анализом биопсийных образцов. Выполнено сопоставление собственных данных с результатами, полученными другими исследователями изучаемой проблемы. Статистический анализ выборки проводился с использованием программного обеспечения Statistica 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc.). Описание количественных данных включало определение медианы и межквартильного размаха (IQR; 25–75-й перцентили) или среднего значения и стандартного отклонения (SD) в зависимости от нормальности распределения (тест Лиллиефорса:  $p > 0,20$ ),

значение  $p \leq 0,05$  считалось статистически значимым. Степень корреляции между переменными оценивалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Kendall-tau. Коэффициенты корреляции Kendall-tau ( $\tau$ ) интерпретировались на основе стандартных рекомендаций:  $\tau < 0,2$  – слабая,  $0,2-0,4$  – слабая/умеренная,  $0,4-0,6$  – умеренная,  $0,6-0,8$  – сильная и  $>0,8$  – очень сильная. При необходимости также применяли: однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA); апостериорные (post-hoc) попарные сравнения на основании критерия Тьюки; непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони.

#### • Научная новизна результатов проведенных исследований

Научная новизна исследования заключается в выявлении влияния онтогенетических факторов (беременности, возраста, наличие герминальных мутаций в гене *BRCA1/2*) на экспрессию натрий-йодного симпортера в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы, пространственные изменения ключевых элементов микроокружения и опухолевую прогрессию.

Впервые обнаружена корреляция между количеством беременностей и экспрессией NIS: с увеличением количества беременностей, завершившихся родами, уменьшается экспрессия NIS в атипичных клетках ТНPMЖ, что свидетельствует о подавлении проонкогенных свойств NIS за счет терминальной дифференцировки эпителия молочной железы ( $\tau = -0,369$ ,  $p < 0,05$ ). Установлена корреляция между частотой экспрессии NIS в *BRCA1/2*-неассоциированных ТНPMЖ и возрастом пациенток: доля NIS<sup>+</sup> позитивных атипичных клеток выше в группе более возрастных пациенток. При анализе опухоли и ее микроокружения в контексте возрастных изменений обнаружено, что воспалительная реакция сопровождается одномоментным повышением экспрессии TGF- $\beta$  и NIS, особенно у женщин старшей группы. В *BRCA1/2*-неассоциированом ТНPMЖ определяется ко-экспрессия NIS и TGF- $\beta$  при отсутствии накопления мутантного белка p53. Установлена зависимость количественного состава и пространственной со-локализации иммунных клеток

опухолевого микроокружения и NIS-позитивных атипичных клеток при ТНРМЖ от количества беременностей, завершившихся родами: отмечается снижение численности CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, при одновременном увеличении доли регуляторных Т-клеток, что отражает ослабление адаптивного противоопухолевого иммунитета; увеличивается количество CD68<sup>+</sup> и CD163<sup>+</sup> опухоль-ассоциированных макрофагов, приводящее к подавлению противоопухолевых реакций и усилению инвазивного потенциала опухоли; количество тучных клеток коррелирует с гравидарным статусом пациенток – при  $\leq 3$  беременности в анамнезе – преобладают триптаза-позитивные клетки, а при  $\geq 4$  – CPA3<sup>+</sup> клетки. Согласно индексам Residual Cancer Burden и Response evaluation criteria in solid tumours обнаружили, что высокая экспрессия NIS коррелирует с химиорезистентностью ( $\tau = 0,481$ ,  $p < 0,01$ ): чем выше уровень экспрессии NIS в клетках ТНРМЖ, тем менее выражен патоморфологический регресс.

#### • Практическая значимость проведенных исследований

Практическая значимость работы определяется тем, что полученные данные о степени экспрессии натрий-йодного симпортера (NIS) в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы под влиянием онтогенетических факторов (беременности, возраста, наличие герминальных мутаций в гене *BRCA1/2*) расширяют возможности его применения в клинической практике в качестве одного из потенциальных маркеров прогнозирования химиорезистентности. Иммуногистохимическая оценка экспрессии NIS в атипичных клетках ТНРМЖ, в том числе в отдаленные сроки после проведенной противоопухолевой терапии, может быть использована в рутинной практике врача-патологоанатома для комплексной морфологической и прогностической характеристики опухоли, а также при принятии клинических решений врачами-онкологами.

#### • Ценность научных работ соискателя ученой степени

В представленных работах в рамках одного исследования на основании систематизации и анализа собственных данных и данных международных

исследований реальной клинической и морфологической практики даны ответы на ряд вопросов, активно обсуждаемых в мировой научной литературе, посвященных влиянию онтогенетических факторов (гравидарный статус, возраст, наличие герминальных мутаций в гене *BRCA1/2*) и натрий-йодного симпортера при трижды негативном раке молочной железы, а также зависимости его экспрессии на химиорезистентность. Ценность научных работ заключается в установлении клинических, гистологических и молекулярно-биологических особенностей ТНPMЖ и элементов опухолевого микроокружения в зависимости от гравидарного статуса, возраст, наличия герминальных мутаций в гене *BRCA1/2* и экспрессии NIS.

На основании результатов проведенного диссертационного исследования решена актуальная научная задача – выявлены корреляционные изменения влияния гравидарного статуса пациенток с трижды негативным раком молочной железы и экспрессии NIS, элементами опухолевого микроокружения, раскрыты механизмы мобилизации реактивных и адаптационных факторов, участвующих в опухолевой прогрессии; обозначена зависимость с химиорезистентностью.

**• Соответствие пунктам паспорта научной специальности**

Диссертация на тему «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует шифру специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам: 2 и 3 паспорта научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология: пункту 2. Исследования биохимических, клеточных и молекулярно-генетических механизмов дифференцировки в онтогенезе и регенерации. Изучение механизмов реализации клеточной пластичности в онтогенезе, при регенерации и при патологических состояниях; пункту 3. Изучение молекулярных, клеточных и гистологических механизмов морфогенеза, роста, межклеточных взаимодействий и индукционных механизмов в индивидуальном развитии, регенерации и при патологических

состояниях. Области исследования диссертационной работы соответствует пункту: 2 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия: пункт 2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.).

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 1 научная статья в издании из базы данных RSCI, 1 статья в журнале, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе цитирования (Scopus), 1 публикация в сборнике материалов научной конференции.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в журналах, включенных в базу RSCI:

1) Демяшкин Г. А., Белокопытов Д. В., **Гузик А. А.** Экспрессия Ki-67 при трижды негативном раке молочной железы, возрастные особенности // **Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer.** – 2025. – Т. 6, № 3. – С. 53–62. [ВАК]

2) Демяшкин Г. А., Гузик А. А., Белокопытов Д. В., Пятигорская Н. В., Ростовская В. В., Цомартова Д. А., Миронцев А. В., Тарасов В. В., Затолокина М. А., Бичерова И. А., Шестопапов А. В., Игнатко И. В. NIS – как диагностический маркер тройного негативного рака молочной железы: электрон. ресурс / Г. А. Демяшкин [и др.]. – 12 с. – УДК 616.01/-099. [RSCI]

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу цитирования Scopus:

1) Demyashkin, G.; **Guzik, A.**; Parshenkov, M.; Belokopytov, D.; Shchekin, V.; Batov, M.; Shegai, P.; Kaprin, A. Elevated NIS Expression Correlates with

Chemoresistance in Triple-Negative Breast Cancer: Potential Link to FOXA1 Activity. **Med. Sci.** 2025, 13, 250. [Scopus]

2) Demyashkin, G.; Kogan, E.; Demura, T.; **Guzik, A.**; Belokopytov, D.; Batov, M.; Shchekin, V.; Bicherova, I.; Shegai, P.; Kaprin, A. Parity and NIS Expression in Atypical Cells of Triple-Negative Breast Cancer, and Prognosis. **Int. J. Mol. Sci.** 2025, 26, 9947. [Scopus]

Материал научной конференции по теме диссертационного исследования:

1) **Гузик А.А.** Экспрессия NIS в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы / А.А. Гузик, Д.В. Белокопытов, Г.А. Демяшкин // Донецкие чтения – 2025: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: Материалы X Международной научной конференции, посвященной 60-летию создания Донецкого научного центра, Донецк, 05 – 07 ноября 2025 года. – Донецк: Донецкий национальный университет, 2025. – С. 228 – 229.

Текст диссертации «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы» был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Гузик Анастасии Андреевны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заключение принято на заседании совместной конференции отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи и отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения

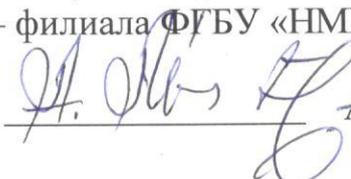
Российской Федерации; лаборатории экспериментальной морфологии и цифровой патологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательного ресурсного центра (НОРЦ) «инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (молекулярной морфологии) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Присутствовало на заседании: 18 человека.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., 12 декабря 2025 года, протокол № 14.

**Председательствующий на заседании:**

Ведущий научный сотрудник научно-образовательного отдела МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

 А.С. Мамонтов

**Секретарь заседания**

Старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной морфологии и цифровой патологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
кандидат биологических наук

 И.Э. Ингель

Подпись д.м.н. А.С. Мамонтова и к.б.н. И.Э. Ингель

**ЗАВЕРЯЮ**

Учёный секретарь Объединенного ученого совета  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, к.б.н.

  Е.П. Жарова