

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гузик Анастасии Андреевны на тему «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.23. Биология развития, эмбриология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность исследования определяется сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью от рака молочной железы, который занимает ведущее место в структуре онкологической патологии у женщин как в мире, так и в Российской Федерации. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) продолжает представлять особую клиническую проблему в силу своей биологической агрессивности, склонности к раннему метастазированию и ограниченных возможностей таргетной терапии, что обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания. Современные представления о патогенезе рака молочной железы все в большей степени связываются с молекулярно-генетическими и эпигенетическими механизмами, формирующимися в том числе под влиянием онтогенетических факторов. В этом контексте особый интерес представляет роль беременности как физиологического процесса, сопровождающегося глубокой гормональной перестройкой и выраженными изменениями пролиферативной активности, дифференцировки и апоптоза клеток эпителия молочной железы. Однако имеющиеся в литературе данные, отражающие влияние репродуктивного анамнеза на риск развития рака молочной железы, носят фрагментарный и во многом противоречивый характер, а их связь с морфологическими и молекулярными особенностями трижды негативного подтипа остается недостаточно изученной.

В последние годы возрастает интерес к изучению натрий-йод симпортера (NIS) как одного из ключевых маркеров функциональной дифференцировки

эпителия молочной железы. Его физиологическая экспрессия в период беременности и лактации, а также выявляемая гиперэкспрессия в опухолевых клетках свидетельствуют о возможной роли данного белка в механизмах канцерогенеза. Вместе с тем, вопросы, касающиеся взаимосвязи экспрессии NIS с онтогенетическими факторами, особенностями иммунного микроокружения и морфологическими характеристиками трижды негативного рака молочной железы, остаются недостаточно разработанными.

Таким образом, изучение взаимосвязи между экспрессией NIS, репродуктивным анамнезом и характеристиками опухолевого микроокружения представляется актуальным и научно обоснованным направлением, способным расширить существующие представления о патогенезе ТНРМЖ и способствовать развитию персонализированных подходов к лечению.

Исследование носит ретроспективный многоцентровый когортный характер с использованием значительного массива исходных данных (n=2719), из которых сформирована репрезентативная выборка пациенток (n=161) с применением стратифицированной рандомизации. Следует отметить использование широкого спектра современных методов: клинико-анамнестический анализ, гистологическое исследование, иммуногистохимия с расширенной панелью маркеров (NIS, ER, PR, HER/neu, Ki-67, GATA-3, маммаглобин, p53, TGF- β , CD4, CD8, FOXP3, CD31, CD68, CD163, триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3), морфометрический анализ, молекулярно-генетические методы, статистические подходы (включая коэффициент Кендалла-тау).

Научная новизна исследования заключается в установлении ранее не описанных взаимосвязей между онтогенетическими факторами и молекулярно-клеточными характеристиками ТНРМЖ. Впервые показано, что увеличение числа беременностей, завершившихся родами, ассоциировано со снижением экспрессии NIS в опухолевых клетках, что может отражать влияние процессов терминальной дифференцировки эпителия молочной железы на биологию опухоли. Установлены возраст-ассоциированные различия экспрессии NIS, а также выявлены особенности его ко-экспрессии с TGF- β при отсутствии

экспрессии p53. Получены новые данные о взаимосвязи экспрессии NIS с характеристиками иммунного микроокружения: показана зависимость количественного и субпопуляционного состава иммунных клеток от гравидарного анамнеза, включая увеличение CD8⁺-лимфоцитов, снижение доли регуляторных Т-клеток и опухоль-ассоциированных макрофагов, а также выявлены различия фенотипа тучных клеток. Впервые обоснована клиническая значимость NIS при ТНРМЖ: установлена его ассоциация с химиорезистентностью и снижением эффективности неoadъювантной химиотерапии. Полученные результаты расширяют представления о патогенезе заболевания и обосновывают перспективность использования NIS в качестве прогностического маркера.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в расширении современных представлений о патогенезе ТНРМЖ за счет уточнения роли онтогенетических факторов, в частности репродуктивного анамнеза и возраста, в регуляции экспрессии NIS и формировании иммунного микроокружения опухоли. Полученные данные углубляют понимание молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии.

Все этапы проведенного научного исследования: постановка цели и задач, выбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов, формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, а также новизны полученных результатов, выполнены автором самостоятельно. Все основные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично.

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 специальностей 1.5.23. Биология развития, эмбриология (пунктам 2, 3) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (пункт 2).

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам научной работы. Результаты исследований представлены на российских и международных научных форумах. Публикации материалов диссертационной работы соответствуют требованиям ВАК РФ (5 работ). Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, включает все необходимые разделы, что позволяет получить полную информацию о проведенном исследовании. Касательно оформления диссертации необходимо отметить высокое качество и наглядность иллюстративного материала – графиков, схем, диаграмм, микрофотографий.

Принципиальных замечаний к диссертации А.А. Гузик нет. В автореферате в полной мере изложены основные положения диссертации.

Заключение

Диссертационное исследование Гузик Анастасии Андреевны на тему «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – выявлено влияние возраста, количества беременностей, пролиферации эпителия на экспрессию NIS и элементы микроокружения, и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы, имеющей важное значение для биологии развития, эмбриологии и онкологии, лучевой терапии. 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 имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол

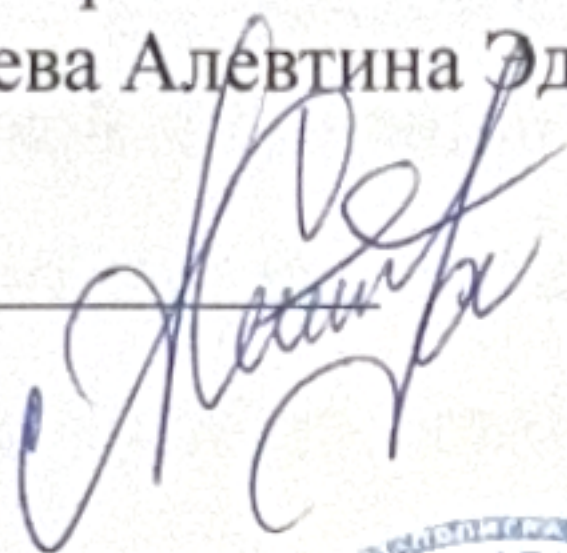
№ УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Гузик Анастасия Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

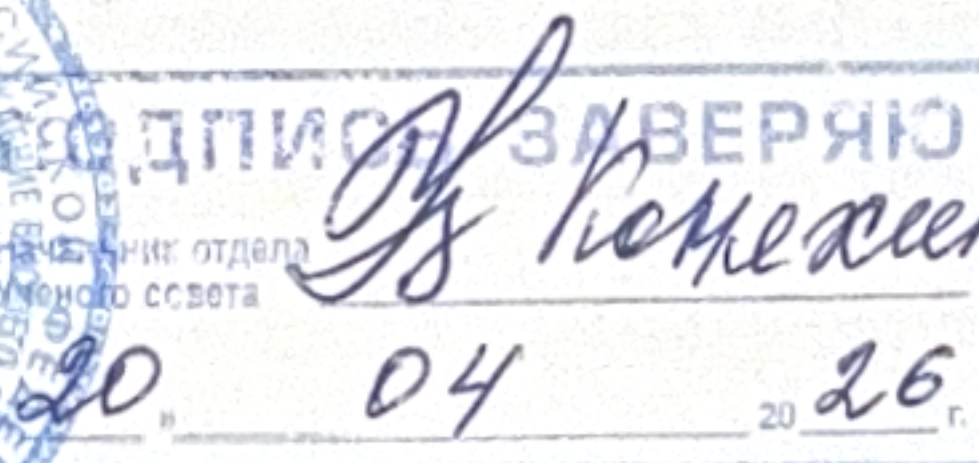
Рецензент:

Ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
к.м.н. Киселева Алевтина Эдуардовна

Подпись _____



«20» апреля 2026 г.



Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: Российская Федерация, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 (495) 609-14-00, E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гузик Анастасии Андреевны на тему «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.23. Биология развития, эмбриология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность исследования определяется высокой распространенностью рака молочной железы и клинической значимостью трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), характеризующегося агрессивным течением, ограниченными возможностями таргетной терапии и вариабельностью ответа на лечение. ТНРМЖ характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов гормонов и HER2/neu, что существенно ограничивает возможности применения таргетной терапии и делает химиотерапию основным методом системного лечения. В этом контексте особый интерес представляет натрий-йодный симпортер (NIS) – трансмембранный белок, физиологически участвующий в транспорте йодид-ионов и играющий важную роль в функциональной активности дифференцированных клеток, прежде всего щитовидной железы и эпителия молочной железы в период лактации. В норме экспрессия NIS в ткани молочной железы носит транзиторный характер и тесно связана с процессами дифференцировки и гормональной регуляции.

Особую значимость приобретает изучение NIS в контексте ТНРМЖ, поскольку данный подтип характеризуется выраженной молекулярной нестабильностью, высокой пролиферативной активностью и склонностью к развитию лекарственной устойчивости. Предполагается, что NIS может быть вовлечен в сигнальные пути, связанные с клеточной выживаемостью, стресс-ответом и взаимодействием опухолевых клеток с микроокружением. Важным и недостаточно изученным аспектом является влияние онтогенетических факторов, в частности беременности и возрастных изменений, на регуляцию экспрессии NIS. Известно, что процессы беременности и лактации сопровождаются глубокой перестройкой эпителия молочной железы, включая активацию генов, связанных с дифференцировкой и секрецией. Однако остается неясным, каким образом эти физиологические механизмы могут модифицировать экспрессию NIS в опухолевых клетках и влиять на биологию ТНРМЖ. Таким образом, изучение взаимосвязи между экспрессией NIS, репродуктивным анамнезом и характеристиками опухолевого микроокружения представляется актуальным и научно

обоснованным направлением, способным расширить существующие представления о патогенезе ТНРМЖ и способствовать развитию персонализированных подходов к лечению.

Исследование носит ретроспективный многоцентровый когортный характер с использованием значительного массива исходных данных (n=2719), из которых сформирована репрезентативная выборка пациенток (n=161) с применением стратифицированной рандомизации. Детально проработан дизайн исследования с учетом ключевого фактора — количества беременностей, завершившихся родами, что позволило выделить три сопоставимые группы и провести корректный сравнительный анализ. Следует отметить использование широкого спектра современных методов: клиничко-анамнестический анализ, гистологическое исследование, иммуногистохимия с расширенной панелью маркеров (NIS, ER, PR, HER/neu, Ki-67, GATA-3, маммаглобин, p53, TGF- β , CD4, CD8, FOXP3, CD31, CD68, CD163, триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3), морфометрический анализ, молекулярно-генетические методы, статистические подходы (включая коэффициент Кендалла-тау).

Новизна настоящего исследования обусловлена влиянием репродуктивного анамнеза на молекулярный профиль и биологические аспекты ТНРМЖ. В частности, выявлена статистически значимая обратная связь между уровнем экспрессии NIS и количеством беременностей, одновременно продемонстрировано, что более высокая экспрессия NIS характерна для пациенток старшей возрастной группы. Интересным представляется сравнительный анализ иммуногистохимических маркеров, в рамках которого показано, что частота экспрессии NIS превышает аналогичные показатели для GATA-3 и маммаглобина. Это позволяет рассматривать NIS не только как объект фундаментального исследования, но и как потенциально чувствительный маркер железистого эпителия молочной железы, особенно при его использовании в комбинации с другими антителами. Значительное внимание в работе уделено анализу опухолевого микроокружения. Показано, что у пациенток без беременностей преобладают регуляторные Т-лимфоциты, тогда как при наличии множественных беременностей наблюдается сдвиг в сторону цитотоксического иммунного ответа с увеличением популяции CD8⁺-клеток. Аналогичные изменения выявлены и в макрофагальном звене, а также в характеристиках ангиогенеза. Отдельного внимания заслуживает анализ тучных клеток, где описана смена фенотипического профиля с уменьшением доли

триптаза- и химаза-позитивных клеток и относительным увеличением популяции клеток, экспрессирующих карбоксипептидазу А3 при увеличении числа беременностей. Эти данные дополняют представления о сложной перестройке опухолевого микроокружения. Важным результатом является выявление взаимосвязи между уровнем экспрессии NIS и эффективностью неoadьювантной химиотерапии. Показано, что высокая экспрессия NIS ассоциирована с более выраженной остаточной опухолевой нагрузкой и меньшей частотой клинического ответа, что позволяет рассматривать данный белок в качестве потенциального предиктора химиорезистентности.

Все этапы проведенного научного исследования: постановка цели и задач, выбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов, формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, а также повизны полученных результатов, выполнены автором самостоятельно. Все основные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично.

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 специальностей 1.5.23. Биология развития, эмбриология (пунктам 2, 3) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (пункт 2).

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам научной работы. Результаты исследований представлены на российских и международных научных форумах. Публикации материалов диссертационной работы соответствуют требованиям ВАК РФ (5 работ). Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, включает все необходимые разделы, что позволяет получить полную информацию о проведенном исследовании. Касательно оформления диссертации необходимо отметить высокое качество и наглядность иллюстративного материала – графиков, схем, диаграмм, микрофотографий.

Принципиальных замечаний к диссертации А.А. Гузик нет. В автореферате в полной мере изложены основные положения диссертации.

Заключение

Диссертационное исследование Гузик Анастасии Андреевны на тему «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы» является законченной научно-квалификационной

работой, в которой содержится новое решение научной задачи – выявлено влияние возраста, количества беременностей, пролиферации эпителия на экспрессию NIS и элементы микроокружения, и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы, имеющей важное значение для биологии развития, эмбриологии и онкологии, лучевой терапии. 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 имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Гузик Анастасия Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

Профессор кафедры фундаментальной медицины
инженерно-физического института биомедицины
ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ,
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология,
3.3.2. Патологическая анатомия), доцент
Дерябина Ольга Николаевна



«09» «апреля» 2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ). Адрес: 115409, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31. Тел.: +7(495)788-5699. <https://mephi.ru/> E-mail: info@mephi.ru.



ПОДПИСЬ

ЗАВЕРЯЮ

НАЧАЛЬНИК ОТД. ЛА
АУП и УВН
МИКИРОВА Н.О.
И
ДАТА

09 АПР 2026

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гузик Анастасии Андреевны на тему «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.23. Биология развития, эмбриология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) относится к агрессивным злокачественным новообразованиям у женщин, характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и белка HER2/неу. Высокая частота возникновения неопластических процессов в молочной железе является проявлением циклических гормон-зависимых изменений уже с 4-й недели эмбриогенеза – когда происходит закладка млечных гребней, достигая наиболее значительных структурных преобразований после полового созревания, в периоды беременности и лактации, заканчивая свою дифференцировку в период менопаузы у женщины. Однако, особенности пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителия молочной железы, связанные с беременностью, приводят к физиологическим изменениям эпигенетических свойств лактоцитов, которые способны влиять на некоторые факторы канцерогенеза. Одним из ключевых проявлений дифференцировки клеток люминального эпителия молочной железы в ходе беременности, является экспрессия натрий-йод симпортера (NIS). Влияние беременности – как одного из ключевых онтогенетических факторов, на риск развития ТНРМЖ представляет собой сложный феномен с двойственным эффектом, зависящим от возраста женщины на момент первой беременности и временного интервала после родов. Не менее важным вопросом является качественно-количественная оценка элементов иммунного опухолевого окружения.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа А.А. Гузик является весьма своевременной и актуальной.

Для решения поставленной цели были определены 5 задач. Автором проведен комплексный анализ клинико-anamнестических данных пациенток и индивидуальных особенностей опухолей, включающих в себя клеточный состав, экспрессию белков и факторов роста, а также чувствительность к неoadьювантной химиотерапии, что позволяет расширить представление о влиянии онтогенеза человека на биологию ТНРМЖ. В диссертационной работе использовали следующие методы исследования:

а) анализ клинических данных б) гистологический – окраска гематоксилином и эозином; в) иммуногистохимическое окрашивание (NIS, ER, PR, HER/neu, Ki-67, GATA-3, маммаглобин, p53, TGF- β , CD4, CD8, FOXP3, CD31, CD68, CD163, триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3); г) морфометрический; д) статистический.

Новизна настоящего диссертационного исследования заключается в том, что в трижды негативном раке молочной железы репродуктивный анамнез пациенток оказывает многонаправленное комплексное влияние на различные биологические аспекты опухоли. Выраженность ко-экспрессии NIS и TGF- β позволяет рассматривать TGF- β как позитивного межклеточного регулятора экспрессии NIS в раковых клетках. Беременность модулирует элементы иммунного микроокружения: увеличивая количество CD8 клеток; соотношение CD68 и CD163 макрофагов было наименьшим у женщин с 1–3 беременностями, в группах без беременностей и с множественными беременностями было сопоставимым. В то же время, выявлены качественные изменения секрета тучных клеток: с триптаза-позитивного (1 – 3 беременности в анамнезе или их отсутствие) на карбоксипептидаза А3-позитивный (при 4 и более беременностей). Это раскрывает комплексный механизм формирования биологической гетерогенности ТНРМЖ, где наблюдается сочетанное действие как внутренних автономных сигналов, так и внешних – гравидарного статуса.

Все этапы проведенного научного исследования: постановка цели и задач, выбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов, формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, а также новизны полученных результатов, выполнены автором самостоятельно. Все основные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично.

Теоретическая значимость научной работы основана на дополнении существующих данных о морфологических и молекулярно-биологических изменениях в раковых клетках трижды негативного рака молочной железы под влиянием некоторых онтогенетических факторов (возраст, беременность, пролиферация). В клинической практике при сборе репродуктивного анамнеза (количество беременностей) у 22 пациенток с трижды негативным раком молочной железы необходимо сопоставить эти данные с уровнем экспрессии NIS, поскольку у женщин с 4 и более беременностями в анамнезе отмечается снижение экспрессии NIS, ассоциированное с меньшей агрессивностью опухоли. Перед назначением неoadьювантной химиотерапии пациенткам с трижды негативным раком молочной

железы можно рекомендовать иммуногистохимическую оценка экспрессии NIS, так как его повышенный уровень коррелирует с химиорезистентностью (по индексу остаточной опухолевой нагрузкой по системе RCB и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1), что позволяет оптимизировать лечебную стратегию и рассмотреть альтернативные подходы, включая таргетную терапию.

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 специальностей 1.5.23. Биология развития, эмбриология (пунктам 2, 3) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (пункт 2).

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам научной работы. Результаты исследований представлены на российских и международных научных форумах. Публикации материалов диссертационной работы соответствуют требованиям ВАК РФ (5 работ). Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, включает все необходимые разделы, что позволяет получить полную информацию о проведенном исследовании. Касательно оформления диссертации необходимо отметить высокое качество и наглядность иллюстративного материала – графиков, схем, диаграмм, микрофотографий.

Принципиальных замечаний к диссертации А.А. Гузик нет.

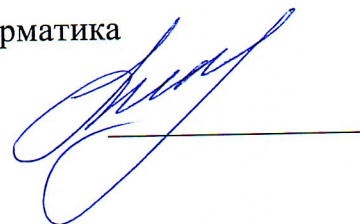
Заключение

Диссертационное исследование Гузик Анастасии Андреевны на тему «Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – выявлено влияние возраста, количества беременностей, пролиферации эпителия на экспрессию NIS и элементы микроокружения, и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы, имеющей важное значение для биологии развития, эмбриологии и онкологии, лучевой терапии. 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 имени Патриса Лумумбы», утвержденного

ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Гузик Анастасия Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям: 1.5.23. Биология развития, эмбриология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

Заведующий кафедрой гистологии,
кандидат медицинских наук
по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика
доцент
Шишкина Виктория Викторовна



«09» «апреля» 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России). Адрес: 394036, г. Воронеж, улица Студенческая, дом 10. Тел.: +7(473)259-89-90; <https://vrngmu.ru/>; E-mail: mail@vrngmu.ru

Подпись к.м.н., доц. В.В. Шишкиной заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
доктор медицинских наук



Л.А. Титова