

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СПбГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Д.О. Иванов

2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости 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 темы выполненной работы

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей экспрессии натрий-йодного симпортера (NIS) и характеристик микроокружения при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) с учетом онтогенетических факторов, связанных с репродуктивной функцией женщины. Рассматриваемая проблема является актуальной как с фундаментальной, так и с клинической точки зрения. В последние годы значительный интерес вызывают исследования, направленные на выявление молекулярных и клеточных факторов, связанных с процессами дифференцировки и функционирования эпителия молочной железы. Особенности развития этого органа тесно связаны с гормонально обусловленными этапами онтогенеза женщины – пубертатом, беременностью, лактацией и последующей инволюцией. Установлено, что во время беременности происходят выраженные структурно-

функциональные изменения эпителия дольково-протоковых единиц молочной железы, сопровождающиеся перестройкой процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Эти процессы сопровождаются изменениями эпигенетической регуляции и могут оказывать влияние на механизмы канцерогенеза.

Одним из маркеров дифференцировки эпителия молочной железы в период беременности и лактации является NIS. Наиболее выраженная экспрессия данного белка наблюдается в ткани щитовидной железы, где он играет ключевую роль в синтезе тиреоидных гормонов. В молочной железе экспрессия NIS носит физиологический характер преимущественно в период лактации, обеспечивая поступление йода в грудное молоко и, тем самым, участие в формировании гормонального гомеостаза новорожденного.

Вместе с тем в ряде исследований показано, что NIS может экспрессироваться и в опухолевой ткани молочной железы. Парадоксальность данного феномена заключается в том, что гиперэкспрессия белка выявляется даже в низкодифференцированных опухолевых клетках и, вероятно, связана с aberrантной активацией сигнальных путей и транскрипционных программ, характерных для ранних этапов онтогенеза. Эти особенности позволяют рассматривать NIS не только как потенциальный диагностический или прогностический маркер, но и как возможную мишень для терапевтических подходов. Несмотря на это, биологическая роль данного транспортного белка в развитии и прогрессии трижды негативного рака молочной железы до настоящего времени остается недостаточно изученной.

Дополнительный интерес представляет изучение влияния онтогенетических факторов, прежде всего беременности, закончившихся родами, на риск развития рака молочной железы. Известно, что беременность оказывает сложное и неоднозначное воздействие на канцерогенез молочной железы.

Особенно ограничены сведения о том, каким образом репродуктивный анамнез влияет на морфологические и молекулярные характеристики ТНРМЖ, включая особенности экспрессии NIS и параметры опухолевого микроокружения. В научной литературе практически отсутствуют данные о взаимосвязи количества беременностей с характеристиками иммунного инфильтрата опухоли, представленностью лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток и показателями микрососудистой плотности при данном молекулярном подтипе РМЖ.

В связи с изложенным тема диссертационного исследования является актуальной, научно обоснованной и соответствует современным направлениям развития онкоморфологии и молекулярной онкологии.

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

Научная новизна диссертационного исследования определяется получением новых данных о роли онтогенетических факторов в регуляции молекулярных и морфологических характеристик ТНРМЖ. Впервые проведён комплексный анализ взаимосвязи возраста пациенток и репродуктивного анамнеза с уровнем экспрессии NIS, параметрами иммунного микроокружения и показателями опухолевой прогрессии при данном молекулярном подтипе рака молочной железы.

В ходе исследования впервые установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между количеством беременностей, завершившихся родами, и уровнем экспрессии NIS в атипичных клетках ТНРМЖ ($\tau = -0,369$; $p < 0,05$). Показано, что увеличение числа беременностей сопровождается снижением экспрессии NIS в опухолевых клетках, что может свидетельствовать о подавлении его проонкогенных свойств вследствие терминальной дифференцировки эпителия молочной железы.

Впервые выявлена связь между экспрессией NIS и возрастом пациенток. Установлено, что доля NIS-положительных опухолевых клеток статистически значимо различается в возрастных группах пациенток, что указывает на участие возрастных факторов в регуляции экспрессии данного белка и формировании биологических особенностей опухоли. Получены новые данные о молекулярных взаимодействиях NIS с регуляторами опухолевого роста. Установлена ко-экспрессия NIS с трансформирующим фактором роста TGF- β при отсутствии экспрессии p53, что может свидетельствовать о вовлеченности данного транспортного белка в сигнальные пути, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и прогрессию опухолевых клеток.

Впервые показана зависимость количественного и субпопуляционного состава иммунных клеток опухолевого микроокружения от экспрессии NIS и репродуктивного анамнеза пациенток. Установлено, что при увеличении количества беременностей, завершившихся родами, в опухолевой ткани наблюдается увеличение числа CD8⁺-лимфоцитов при одновременном снижении доли регуляторных Т-лимфоцитов и уменьшении количества CD68⁺ опухоль-ассоциированных макрофагов. Выявлены также особенности распределения тучных клеток: при наличии менее трёх беременностей в анамнезе преобладают триптаза⁺ клетки, тогда как при четырёх и более беременностях – карбоксипептидаза A3⁺ клетки.

Кроме того, в работе впервые установлена взаимосвязь между уровнем экспрессии NIS и эффективностью противоопухолевой терапии. Показано, что высокая экспрессия NIS в клетках ТНРМЖ ассоциирована с более выраженной химиорезистентностью, что подтверждается показателями остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 ($\tau = 0,481$; $p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня

экспрессии NIS сопровождается снижением чувствительности опухоли к неoadьювантной химиотерапии.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Теоретическая значимость работы заключается в расширении современных представлений о механизмах канцерогенеза при трижды негативном раке молочной железы. В исследовании показано, что ключевые онтогенетические факторы – возраст пациенток, репродуктивный анамнез и пролиферативная активность эпителия – способны модулировать экспрессию NIS и, тем самым, оказывать влияние на биологические свойства опухолевых клеток. Полученные результаты подтверждают участие NIS в регуляции пролиферативной активности опухолевых клеток и формировании химиорезистентности, а также демонстрируют связь его экспрессии с маркерами клеточной пролиферации и дифференцировки эпителия молочной железы (Ki-67, GATA-3, маммаглобин). Установлено, что беременность, приводящая к терминальной дифференцировке эпителия молочной железы, в отдалённые сроки сопровождается снижением экспрессии NIS, что может ограничивать проявление его проонкогенных свойств. В то же время у пациенток молодого возраста отмечается более высокая активность данного белка, ассоциированная с повышенной пролиферативной активностью и выраженностью механизмов лекарственной устойчивости опухоли. Показано, что уровень экспрессии NIS связан с количеством перенесённых беременностей и возрастом пациенток, а также ассоциирован с особенностями молекулярной регуляции опухолевых клеток, включая ко-экспрессию с трансформирующим фактором роста TGF- β и отсутствие экспрессии p53. Полученные результаты позволяют рассматривать NIS как один из факторов, вовлечённых в сигнальные пути, регулирующие опухолевую прогрессию и формирование химиорезистентности, в том числе посредством активации транскрипционных механизмов, связанных с FOXA1.

Существенное значение для понимания биологии опухоли имеют результаты, характеризующие изменения иммунного микроокружения ТНРМЖ в зависимости от репродуктивного анамнеза пациенток. Показано, что количество беременностей связано с перестройкой иммунного ландшафта опухоли, включая изменение плотности Т-лимфоцитарных популяций, макрофагального инфильтрата и функционального состава тучных клеток. Установлено, что у пациенток с наличием беременностей наблюдается усиление цитотоксического звена иммунитета за счёт увеличения популяции CD8-лимфоцитов и относительного снижения доли регуляторных Т-клеток. Наряду с этим выявлены особенности ангиогенного и макрофагального компонентов микроокружения опухоли, отражающие влияние физиологических процессов беременности и последующей инволюции молочной железы на формирование стромального компонента опухоли.

Практическая значимость работы обусловлена возможностью использования полученных результатов в диагностической и клинической практике. Показано, что экспрессия NIS в опухолевых клетках ТНРМЖ может рассматриваться в качестве перспективного иммуногистохимического маркера. При сравнительном анализе чувствительности маркеров установлено, что частота выявления NIS-позитивных опухолевых клеток значительно превышает показатели экспрессии маммаглобина и сопоставима с GATA-3, что позволяет рассматривать NIS как дополнительный маркер при иммуногистохимической верификации опухолей молочной железы и определении их органной принадлежности.

Таким образом, результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для развития фундаментальных представлений о биологии ТНРМЖ и расширяют возможности морфологической и молекулярной характеристики данной группы опухолей. Показано, что свойства опухоли в значительной степени детерминированы

онтогенетическими факторами, прежде всего возрастом и репродуктивным анамнезом пациенток, тогда как экспрессия натрий-йодного симпортера может рассматриваться как перспективный прогностический биомаркер, имеющий значение при планировании лечения и оценке чувствительности опухоли к химиотерапии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты имеют значение для дальнейшего развития морфологической диагностики и клинического прогнозирования течения ТНРМЖ и могут быть использованы в практической деятельности врачей-патологоанатомов, онкологов и специалистов в области клинической морфологии.

В диагностической практике при морфологической верификации ТНРМЖ целесообразно использовать иммуногистохимическое определение экспрессии NIS в сочетании с маркером GATA-3. Применение данной комбинации маркеров позволяет повысить информативность иммуногистохимического исследования и может способствовать более точной дифференциальной диагностике опухолей молочной железы и определению их органной принадлежности.

При клинико-морфологической оценке трижды негативного рака молочной железы рекомендуется учитывать особенности репродуктивного анамнеза пациенток, в частности количество перенесённых беременностей, завершившихся родами. Установленная взаимосвязь между числом беременностей и уровнем экспрессии NIS в опухолевых клетках позволяет рассматривать данный фактор как один из возможных модификаторов биологического поведения опухоли. В частности, у пациенток с четырьмя и более беременностями отмечается тенденция к снижению экспрессии NIS, что может быть связано с процессами терминальной дифференцировки

эпителия молочной железы и потенциально ассоциировано с менее агрессивным течением опухолевого процесса.

В клинической практике при планировании лечения пациенток с ТНРМЖ целесообразно учитывать уровень экспрессии NIS в опухолевой ткани. Проведение иммуногистохимической оценки данного маркера до начала неoadьювантной химиотерапии может иметь прогностическое значение, поскольку повышенная экспрессия NIS ассоциирована со снижением чувствительности опухоли к химиотерапевтическому воздействию, что подтверждается показателями остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Учет данного показателя может способствовать более обоснованному выбору терапевтической тактики и, при необходимости, рассмотрению альтернативных лечебных подходов, включая использование таргетных методов терапии.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и в учебный процесс НОРЦ «Молекулярная морфология» ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы.

Замечания по работе

Диссертационная работа представляет собой рукопись на русском языке объемом 146 страниц машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, главы описания материала и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования, обсуждения результатов исследования и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 33 рисунками. Список цитируемой литературы включает 182 источника, из которых 22 отечественных, 160 – зарубежных.

Во введении автором подчеркнута актуальность и степень разработанности темы, сформулирована цель и поставлены задачи,

показаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе – обзор литературы, автор проводит тщательный анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых молекулярно-биологическим и морфологическим особенностям ТНРМЖ, роли онтогенетических факторов в канцерогенезе молочной железы, а также современным представлениям о функциях NIS в нормальных и опухолевых тканях. В обзоре последовательно рассмотрены вопросы эмбриогенеза и онтогенетического развития молочной железы, особенности гормональной регуляции её морфофункциональных изменений, а также влияние репродуктивных факторов на риск развития злокачественных новообразований. Особое внимание уделено современным данным о молекулярных механизмах регуляции экспрессии NIS, его возможной роли в биологии опухолевых клеток и перспективам использования данного белка в диагностике и терапии рака молочной железы.

Во второй главе автором подробно представлены исчерпывающие сведения о материалах и методах диссертационного исследования, где отдельно следует подчеркнуть использование автором передовых методик морфологического исследования – мультиплексного иммуногистохимического анализа для исследования маркеров внутриклеточной и межклеточной регуляции, количественной оценки тучных клеток, исследования маркеров сосудистого и макрофагального микроокружения опухоли, Т-клеточного компонента опухоли.

Далее следуют главы, посвященные собственным результатам и их обсуждению. Диссертация проиллюстрирована 33 рисунками (микрофотографиями, фотоколлажами, рисунками-графиками), 14 таблицами.

В заключении автор приводит итог выполненного диссертационного исследования.

Диссертация Гузик А.А. характеризуется высокой научной новизной, целостностью и логичностью изложения материала, комплексным подходом к изучению биологии ТНРМЖ с учётом влияния онтогенетических факторов и репродуктивного анамнеза пациенток. Работа отличается тщательным анализом отечественных и зарубежных данных, сочетанием морфологического, иммуногистохимического и статистического подходов, а также обоснованными выводами, имеющими теоретическое и практическое значение. Особо отмечается системность исследования: автор последовательно выявляет влияние возраста и количества беременностей на экспрессию натрий-йодного симпортера (NIS), состояние иммунного микроокружения опухоли и чувствительность к химиотерапии. Диссертация содержит научно значимые результаты, которые расширяют современные представления о биологии ТНРМЖ и могут быть использованы для совершенствования диагностики, прогнозирования и индивидуализации лечения пациенток.

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию диссертационной работы 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.

Отзыв на диссертационную работу Гузик А.А. подготовлен профессором кафедры гистологии и эмбриологии им. проф. А. Г. Кнорре, доктором биологических наук, доцентом Столяровой М. В. и заведующей кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, доктором медицинских наук, доцентом Кулёвой С.А.


Отзыв обсужден и одобрен на совместной научной конференции кафедры гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре и кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (протокол №8 от 25.03.2026 г.).

Профессор кафедры гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, доктор биологических наук (1.5.22. Клеточная биология), доцент


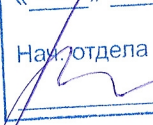
 М.В. Столярова

Заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, доктор медицинских наук (3.1.6. Онкология, лучевая терапия), 3.1.25. Лучевая диагностика), доцент



 С.А. Кулёва

«26» «марта» 2026 г.

Подпись  удостоверяется
«26» марта 2026 г.
Нак. отдела делопроизводства СПб ГПМУ
 Е.Н. Майорова