

Гузик Анастасия Андреевна

**ВЛИЯНИЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭКСПРЕССИЮ NIS И
ОПУХОЛЕВУЮ ПРОГРЕССИЮ ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

1.5.23. – Биология развития, эмбриология

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Демяшкин Григорий Александрович, доктор медицинских наук

Шегай Петр Викторович, кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Ермощенкова Мария Владимировна, доктор медицинских наук, заведующий I-го онкологического отделения (онкомамологии и реконструктивно-пластической хирургии) онкологического центра №1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 2105.001 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиотечном центре и на сайте ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; URL: <https://www.rudn.ru/science/dissovet>).

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 2105.001
кандидат медицинских наук

Людуп Алексей Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году было зарегистрировано более 2,3 миллиона новых случаев РМЖ из них – 83,4 тысячи в Российской Федерации, а смертность от этого заболевания превысила 670 тысяч человек (А.Д. Каприн и др., 2023; М.В. Ермощенко и др., 2023). Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и белка HER2/neu. Он обладает высокой агрессивностью, склонен к раннему метастазированию и отличается низкой 5-летней выживаемостью пациентов (А. Ю. Вторушин и др., 2025; Г. А. Франк и др., 2020).

Высокая частота возникновения неопластических процессов в молочной железе является проявлением циклических гормон-зависимых изменений, берущих начало с 4-й недели эмбриогенеза – как 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 долек молочной железы, связанные с беременностью, приводят к физиологическим изменениям эпигенетических свойств галактоцитов, которые способны влиять на некоторые факторы канцерогенеза (G. Demyashkin et al., 2025; O. Oftedal et al., 2020).

Одним из ключевых проявлений дифференцировки клеток люминального эпителия молочной железы в ходе беременности, является экспрессия натрий-йод симпортера (NIS). NIS – это трансмембранный белок, обеспечивающий активный транспорт йод-аниона в клетку (K. Voelaert et al., 2003) Наибольшая степень экспрессии NIS наблюдается в фолликулярных клетках щитовидной железы, где йод необходим для биосинтеза тиреоидных гормонов (S. Concilio et al., 2021). Помимо того, NIS экспрессируется в структурах плаценты, эпителии поднижнечелюстных и околоушных слюнных желез (A. De la Vieja et al., 2018). Следует отметить, что в физиологических условиях, вне периодов беременности и лактации, экспрессия NIS в эпителии млечного протока молочной железы практически отсутствует, так как основной его функцией является насыщение молока йодид-ионами, необходимым для адекватной работы щитовидной железы новорожденного. Парадоксальным феноменом, связанным с экспрессией NIS, является его гиперэкспрессия в опухолях, связанная с мутационной aberrантной активацией сигнальных путей и транскрипционных механизмов, заложенных еще в эмбриогенезе. Обращает на себя внимание тот факт, что его экспрессия не угасает по мере дедифференцировки атипичных клеток.

Влияние беременности – как одного из ключевых онтогенетических факторов, на риск развития РМЖ представляет собой сложный феномен с двойственным эффектом, зависящим от возраста женщины на момент первой беременности и временного интервала после родов. Данные из единичных работ указывают на кратковременное повышение риска РМЖ в период 5 – 10 лет после беременности, однако при первой беременности до 30 лет риск снижается на 50% по сравнению с нерожавшими женщинами, а каждая последующая уменьшает его дополнительно в среднем на 10% (P. Slepicka et al., 2019). Однако, в специализированной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи между онтогенетическими факторами, такими как количество перенесенных беременностей в анамнезе, возрастом и морфологическими характеристиками ТНРМЖ, иммунного ландшафта опухоли, степени экспрессии NIS, что в свою очередь может иметь фундаментальное, клиническое или прогностическое значение.

Степень разработанности темы исследования

Исследования NIS в молочной железе ведутся уже около двух десятилетий. В то же время, работы, посвященные влиянию онтогенетических факторов на течение ТНРМЖ и значению в этом процессе, продукции NIS, отсутствуют или недостаточно детализированы. ТНРМЖ является наиболее гетерогенным подтипом РМЖ, и исследования чаще фокусируются на виротерапии, иммунных мишенях, ДНК-репарации и метаболических уязвимостях, а не на транспортерных белках, а связь между стадиями развития молочной железы (эмбриогенез→ пубертат→ беременность→ лактация→ инволюция) и экспрессией/регуляцией NIS редко подвергается комплексному анализу (B. Yu et al., 2025).

Практически не разработанной темой для исследования является изучение влияния количества перенесенных беременностей на элементы микроокружения трижды негативного рака молочной железы. Анализ научных работ указывает на отсутствие данных о влиянии количества беременностей, завершившихся родами, на количество лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, микрососудистую плотность ТНРМЖ.

Резюмируя вышесказанное, онтогенетические изменения эпителия долек молочной железы – последовательные этапы пролиферации, дифференцировки, секреции и инволюции – формируют не только структуру органа, но и определяют ее биологическую уязвимость к опухолевой трансформации. Данная проблема носит многогранный характер, а ее решение находится на стыке нескольких фундаментальных дисциплин. Однако, учитывая, что раскрытие механизмов регуляции жизненного цикла, реализации клеточной пластичности и регенерации, напрямую зависит от изучения фундаментальных закономерностей онтогенетических процессов в женском организме, в этой связи приоритетным является понимание особенностей биологии

развития раковых клеток и элементов микроокружения, в совокупности с экспрессией NIS в трижды негативном раке молочной железы.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявление влияния возраста, количества беременностей, пролиферации эпителия на экспрессию натрий-йодного симпортера и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы.

Задачи исследования:

1. Проанализировать экспрессию NIS в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы, сопоставить с количеством беременностей, завершившихся родами; сопоставить степени экспрессии NIS, GATA-3 и маммаглобина.
2. Оценить экспрессию NIS в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы в зависимости от возраста женщин и пролиферации эпителия.
3. Оценить ко-локализацию TGF- β , p53 и NIS-позитивных атипичных клеток трижды негативного рака молочной железы в зависимости от количества беременностей, завершившихся родами.
4. Провести количественную оценку лимфоцитов (CD4, CD8, FOXP3), макрофагов (CD68, CD163) и эндотелиоцитов кровеносных сосудов (CD31), тучных клеток (триптаза, химаза, карбоксипептидаза A3), и NIS-позитивных атипичных клеток трижды негативного рака молочной железы в зависимости от количества беременностей, завершившихся родами.
5. Проанализировать степень корреляции между уровнем экспрессии NIS в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы и ответом на неоадьювантную химиотерапию по индексу остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в выявлении влияния онтогенетических факторов (беременности, возраст) на экспрессию натрий-йодного симпортера в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы, количественные изменения ключевых элементов иммунного микроокружения и опухолевую прогрессию.

Впервые обнаружена корреляция между количеством беременностей и экспрессией NIS: с увеличением количества беременностей, завершившихся родами, уменьшается экспрессия NIS в раковых клетках ТНРМЖ, что свидетельствует о подавлении проонкогенных свойств NIS за счет терминальной дифференцировки эпителия молочной железы ($t = -0,369$, $p < 0,05$). Установлена корреляция между частотой экспрессии NIS в ТНРМЖ и возрастом пациенток: доля NIS-позитивных клеток при ТНРМЖ выше в группе более возрастных пациенток и наоборот – в группе у молодых женщин уменьшается экспрессия NIS ($p < 0,05$). Определяется ко-экспрессия

NIS и TGF- β при отсутствии экспрессии p53. Установлена зависимость количественного и субпопуляционного состава иммунных клеток опухолевого микроокружения и NIS-позитивных атипичных клеток при ТНРМЖ от количества беременностей, завершившихся родами: отмечается увеличение численности CD8⁺-лимфоцитов, при одновременном уменьшении доли регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшении количества CD68⁺-опухоль-ассоциированных макрофагов. Количество тучных клеток коррелирует с гравидарным статусом пациенток – при менее чем 3-х беременностях в анамнезе – преобладают триптаза⁺-клетки, а при 4 и более – карбоксипептидаза A3⁺-клетки.

Согласно индексу остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1 обнаружили, что высокая экспрессия NIS коррелирует с химиорезистентностью ($r = 0,481$, $p < 0,01$): чем выше уровень экспрессии NIS в клетках ТНРМЖ, тем ниже ответ на неoadьювантную химиотерапию.

Теоретическая и практическая значимость работы

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). Результатами проведенного исследования подтверждены проонкогенные свойства NIS, а именно – его роль в пролиферации раковых клеток, особенности химиорезистентности, а также снижение рисков опухолевой прогрессии за счет терминальной дифференцировки эпителия молочной железы при беременности. Ключевые онтогенетические факторы способны модулировать экспрессию NIS, влияя на регуляцию пролиферации (Ki-67) и дифференцировки (GATA-3, маммаглобин). NIS способен ингибировать пути опухолевой прогрессии, связанные с возрастом и количеством беременностей, ответственных за сохранение агрессивности опухоли и регуляцию жизненного цикла раковых клеток, а также активатор химиорезистентности – путь FOXA1.

Беременность в отдаленные сроки приводит к снижению экспрессии NIS, что предотвращает развитие проонкогенных свойств. В то же время, максимальную активность NIS проявляет у молодых пациенток, что ассоциировано с повышенной пролиферативной активностью и химиорезистентностью, увеличивающих агрессивность опухоли.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные результаты о степени экспрессии NIS в раковых клетках ТНРМЖ, учитывая возраст и количество беременностей, не исключают использования NIS как маркера прогнозирования химиорезистентности, что можно учитывать при проведении химиотерапии и радиойодтерапии ТНРМЖ. Кроме того, морфологическая оценка состояния экспрессии NIS в опухолевых клетках,

в том числе – в отдаленные сроки после терапии, может быть использована в работе врача-патологоанатома.

В результате проведенного исследования **решена актуальная научная задача** – выявлено влияние возраста, количества беременностей, пролиферации эпителия на экспрессию NIS и элементы микроокружения, и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы.

Методология и методы исследования

В ходе данной ретроспективной работы использовали клинико-anamnestический, гистологический, морфометрический, иммуногистохимический, молекулярно-генетический и статистические методы анализа. Пациенты – женщины с впервые установленным диагнозом трижды негативного рака молочной железы (n=161), которым проводили неoadьювантную химиотерапию с последующей мастэктомией.

Все манипуляции выполняли в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013) и одобрены Независимым советом по этике при МНИОИ им. П. А. Герцена – ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 125 от 30 мая 2025 г.).

Личный вклад автора

Все основные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично. Автором самостоятельно выполнены анализ литературы, разработка дизайна исследования, сбор и анализ медицинской документации; проведение гистологического и иммуногистохимического исследований (NIS, TGF- β , p53, CD4, CD8, FOXP3, CD68, CD163, CD31, триптаза, химаза, карбоксипептидаза A3); статистическая обработка данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Положения выносимые на защиту

1. В трижды негативном раке молочной железы натрий-йодный симпортер (NIS) является высокочувствительным маркером, сопоставимым с GATA-3 и превосходящим маммаглобин. Уровень экспрессии NIS отрицательно коррелирует с количеством беременностей у пациенток (коэффициент τ -Кендалла -0,369, $p < 0,05$) и более молодым возрастом, что оказывает влияние на молекулярный профиль этой опухоли.

2. 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 секретома 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.

3.Повышение экспрессии NIS в раковых клетках трижды негативного рака молочной железы является биомаркером биологической агрессивности опухоли, что подтверждается ее прямой корреляцией с неблагоприятными объективными критериями ответа на терапию и резидуальной опухолевой нагрузкой, оцениваемыми по индексу остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1. (коэффициент Kendall-tau 0,481, $p < 0,01$), что служит предиктором химиорезистентности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальностей

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 и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам: 2, 3 паспорта научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология. Область исследования диссертационной работы соответствуют пункту: 2 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и в учебный процесс НОРЦ «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (Молекулярная морфология) ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается использованием современных методов исследования, достаточным объемом клинического материала ($n=161$), а также статистической обработкой полученных данных с использованием современных программных продуктов (Statistica 13.5.0.17 software, TIBCO Software Inc.). Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины, с ретроспективным анализом биопсийных образцов, иммуногистохимическим окрашиванием на Ventana Benchmark XT и молекулярно-генетическим тестированием. Корреляционные связи оценивались с применением коэффициента Кендалла-тау при уровне значимости $p \leq 0,05$, что

подтверждает надежность выявленных зависимостей между экспрессией NIS, онтогенетическими факторами и опухолевой прогрессией.

Публикации по теме диссертации

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 рецензируемых научных изданий Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе (Scopus), 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика исследования

Данное исследование является ретроспективным многоцентровым когортным неинтервенционным. В исследование включены архивные данные медицинской документации и парафиновые блоки пациенток (n=2719), находившихся на лечении в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва) с верифицированным диагнозом трижды негативного рака молочной железы в период с 2020 по 2023 гг.

Отбор финальной когорты пациенток проводился с использованием стратифицированной рандомизации для максимального обеспечения репрезентативности выборки с учетом специфики исследуемых параметров. В зависимости от количества перенесенных беременностей, завершившихся родами, были сформированы следующие группы пациенток (n=161): 1) Группа I (n=9, 5%) – отсутствие беременностей в анамнезе; 2) Группа II (n=88, 55%) – 1 – 3 беременности в анамнезе; 3) Группа III (n=64, 40%) – 4 и более беременностей в анамнезе.

Проведен комплексный анализ клинико-анамнестических 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

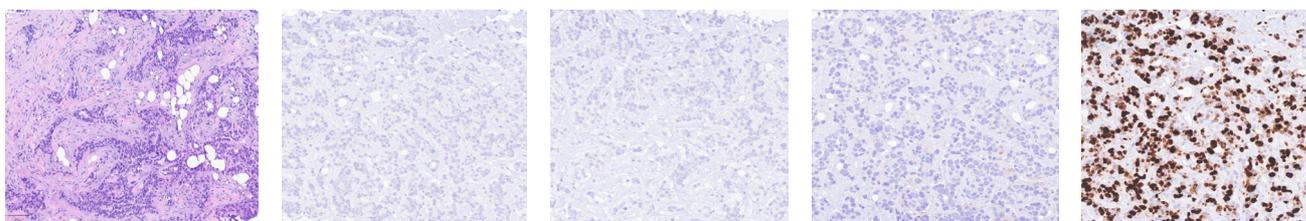
Сравнительный анализ экспрессии NIS и компонентов микроокружения в ТНРМЖ раскрывает динамику клеточных популяций и индивидуальных биологических особенностей опухоли в зависимости от числа перенесенных беременностей. Применение корреляционного анализа при сопоставлении данных об экспрессии NIS и ответе опухоли на неoadьювантную химиотерапию позволяет рассматривать NIS в качестве биомаркера химиорезистентности ТНРМЖ.

Клинико-анамнестические данные когорты

Средний возраст пациенток составил 51,6 лет (стандартное отклонение: $\pm 12,56$). В выборке преобладали пациентки старше 45 лет – 75,8% (n=122), тогда как доля пациенток моложе 45 лет составила 24,2% (n=39). На момент поступления большинство пациенток имели стадию ПА (53,09%) по TNM. Первая группа была представлена исключительно пациентками молодого возраста (до 45 лет), тогда как во второй группе подавляющее большинство составили женщины старшей возрастной категории (45 лет и старше). Третья группа занимала промежуточное положение: несмотря на доминирование пациенток старшего возраста, доля молодых женщин в ней была заметно выше по сравнению со второй группой. При оценке распространенности первичной опухоли (категория cT) во всех исследуемых когортах наиболее часто встречалась стадия T2. У большей части пациенток статус регионарных лимфоузлов был негативным (69,6%). Также статус регионарных лимфатических узлов коррелировал с лимфоваскулярной инвазией опухоли.

Гистологическое исследование

В трепан-биоптатах молочной железы у всех пациенток (n=161) была выявлена типичная морфологическая картина инвазивной карциномы неспецифического типа (Рис. 1), классифицируемая как степень 3 по системе Nottingham Grading Score.

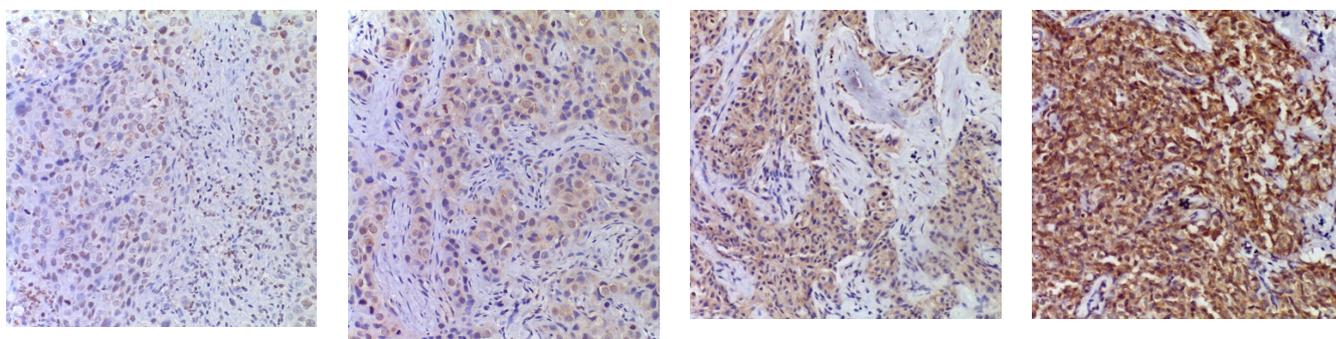


А Б В Г Д

Рисунок 1 – Трижды негативный рак молочной железы. А – Окрашивание – гематоксилином и эозином; оригинальное увеличение $\times 200$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 20$). Б, В, Г, Д – Иммуногистохимическое исследование; докрашивание ядер – гематоксилином, оригинальное увеличение $\times 250$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 25$): Б – Рецепторы эстрогена, В – Рецепторы прогестерона, Г - HER2/neu, Д - Ki-67.

Иммуногистохимическая характеристика экспрессии NIS в трижды негативном раке молочной железы в зависимости от количества беременностей, завершившихся родами

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к NIS наблюдалась значительная вариабельность по интенсивности окрашивания (Рис. 2). Распределение было следующим: NIS 1+ наблюдался в 40 (35,7%) случаях, NIS 2+ в 24 (21,4%), NIS 3+ в 48 (42,8%). NIS-негативными были 49 случаев (30,4%). Медианный показатель интенсивности окрашивания составлял 1 (МКИ: 1–3). Статистический анализ продемонстрировал отрицательная взаимосвязь слабой-умеренной силы между количеством перенесенных беременностей и степенью экспрессии NIS в клетках трижды негативного рака молочной железы ($\tau = -0,369$, $p < 0,05$).



NIS 0

NIS 1+

NIS 2+

NIS 3+

Рисунок 2 – Вариабельность экспрессии NIS в ТНРМЖ. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к NIS, оригинальное увеличение $\times 250$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 25$)

Сравнительный анализ между уровнем экспрессии NIS, GATA-3 и маммаглобина

Экспрессия NIS различной степени интенсивности была зарегистрирована у 112 пациенток, что составило 69,5%. Экспрессию маммаглобина выявили у 50 женщин (31,0%), тогда как положительную реакцию на GATA-3 отмечали у 102 пациенток (63,3%). В большинстве случаев (83,7%) наблюдали позитивное иммуногистохимическое окрашивание с использованием двух и более антител. Изолированная экспрессия только одного маркера была обнаружена у 10

пациенток: у 4 из них отмечали положительная реакция только на NIS, у 4 – только на GATA-3, и у 2 – только на маммаглобин. У 27 пациенток (16,7%) окрашивание на изучаемые антитела не обнаружили. При этом отсутствие экспрессии NIS было установлено у 49 женщин, что составило 30,4% наблюдений.

Корреляция между возрастом и уровнем экспрессии NIS

В ходе исследования были обнаружены статистически значимые различия в частоте встречаемости NIS-положительных опухолей в различных возрастных группах. Так, среди пациенток чей возраст 45 лет и старше, наблюдалось статистически значимое повышение количества NIS-положительных ТНРМЖ ($p < 0,05$). Резюмируя вышесказанное, доля NIS-положительных опухолей ТНРМЖ выше у пациенток старшего возраста, и наоборот – ниже у более молодых пациенток.

Ко-локализация NIS, TGF- β , p53 в трижды негативном раке молочной железы

При мультиплексном иммуногистохимическом исследовании образцов трижды негативного рака молочной железы ($n=161$) наблюдали экспрессию на TGF- β различной степени выраженности практически во всех раковых клетках и некоторых иммунных клетках. При морфометрической обработке изображений было выявлено, что экспрессия TGF- β в трижды негативном раке молочной железы ассоциирована с более высоким уровнем экспрессии NIS ($p < 0,05$). Внутригрупповой и межгрупповой сравнительный анализ не обнаружил статистически значимых различий в корреляции между экспрессией NIS и TGF- β во всех исследуемых группах. Также обращает на себя внимание значительное преобладание p53-мутантных форм рака среди ТНРМЖ с null-паттерном окрашивания, связанным со значительными мутационными изменениями структуры белка p53 и нарушением связывания специфических антител в ходе иммуногистохимического исследования (Рис. 3).

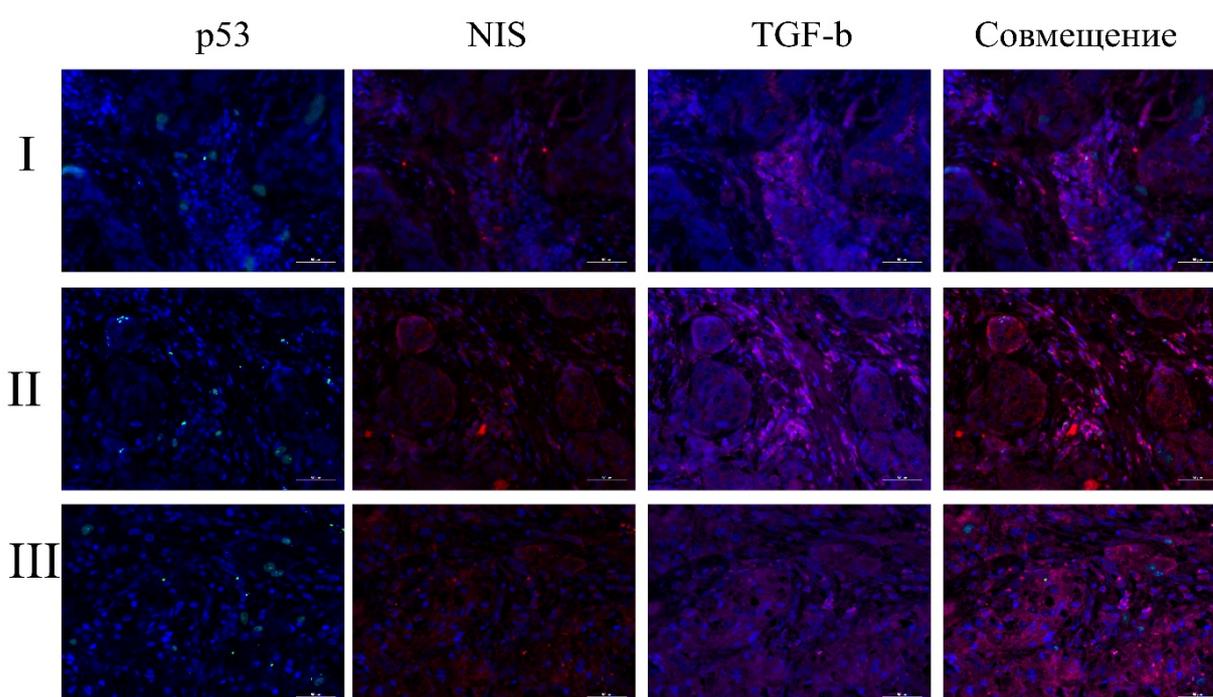


Рисунок 3. – ТНRMЖ. Иммуногистохимическое мультиплексное исследование с антителами к p53 (зеленый цвет), NIS (красный цвет), TGF- β (фиолетовый цвет), а также совмещенное изображение иммуномечения p53+NIS+TGF- β . DAPI – синий цвет. Флуоресцентная микроскопия. Масштабная линейка = 25 мкм

Оценка Т-клеточного компонента микроокружения опухоли в зависимости от количества беременностей, завершившихся родами

При сравнительном межгрупповом анализе у пациенток, не имевших беременностей в анамнезе, плотность инфильтрации CD4⁺ клетками была максимальной (113,19 клеток/мм²). В группе пациенток с 1–3 беременностями отмечено резкое снижение показателей: количество CD4-положительных лимфоцитов уменьшилось более чем в 7,5 раз ($p < 0,00001$) по сравнению с I-ой группой. У пациенток с 4 и более беременностями наблюдали некоторое повышение уровня Т-хелперов – он был в 2,0 раза выше, чем в II-ой группе, однако оставался в 3,5 раза ($p = 0,0031$) ниже значений, характерных для пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе. Напротив, содержание цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов возрастало в зависимости от количества беременностей, завершившихся родами: показатели превышали уровень пациенток I-ой группы в 2,6 раза при 1–3 беременностях и почти в 4,0 раза в группе пациенток III-ей группы в анамнезе ($p < 0,00001$). Инфильтрация регуляторных клеток (CD4⁺FOXP3⁺) была максимальной у пациенток I-ой группы, ее уменьшение в 1,5 раза обнаружили в группе пациенток с 1–3 беременностями и практически в 2,0 раза в группе пациенток с 4 и более беременностями соответственно ($p = 0,0002$). Таким образом, наличие беременностей в анамнезе сопровождалось инверсией иммунного профиля с замещением CD4-преобладающего типа на цитотоксический фенотип с дефицитом регуляторного звена (Рис. 4).

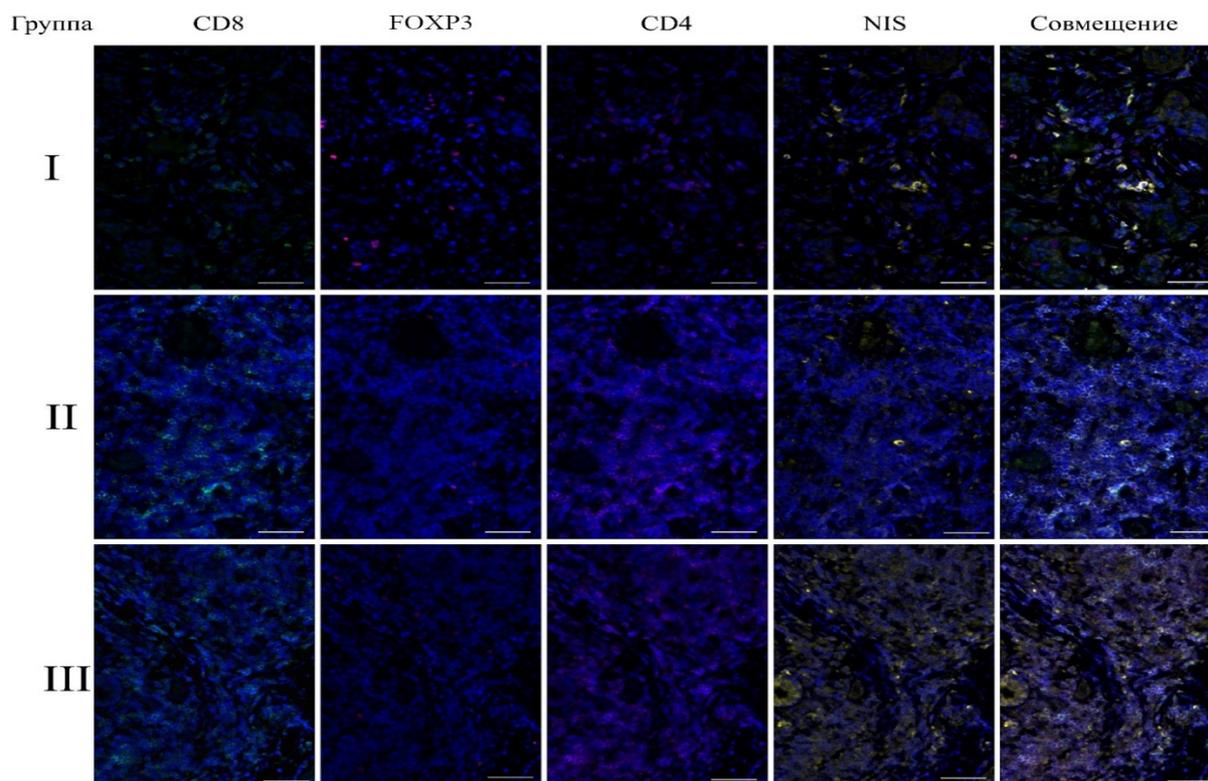


Рисунок 4. – ТНРМЖ. Иммуногистохимическое мультиплексное исследование с антителами к CD8 (зеленый цвет), FOXP3 (красный цвет), CD4 (фиолетовый цвет свечение), NIS (желтый цвет), а также совмещенное изображение визуализации CD8 + FOXP3 + CD4 + NIS. DAPI – синее свечение. Флуоресцентная микроскопия. Масштабная линейка = 25 мкм

Оценка сосудистого и макрофагального компонентов микроокружения опухоли в зависимости от количества беременностей, завершившихся родами.

При мультиплексном иммуногистохимическом исследовании образцов ТНРМЖ (n=161) выявили экспрессию CD31⁺, CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов различной степени выраженности. Анализ экспрессии маркеров эндотелия и макрофагов выявил сложную, нелинейную зависимость состава микроокружения от количества беременностей, завершившихся родами, а динамика количества макрофагов носила изменчивый характер.

При сравнительном межгрупповом анализе у пациенток I-ой группы наблюдали максимальную плотность сосудистой сети CD31⁺ и общей популяции макрофагов CD68⁺. В группе с 1–3 беременностями популяция CD31⁺ клеток снижалась относительно I-ой группы почти в 3,0 раза (p = 0,01235), а CD68⁺ – более чем в 7,0 раз (p < 0,00001). У пациенток с 4 и более беременностями в анамнезе количество CD31⁺ клеток приближалось к показателям пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе, а плотность макрофагов CD68⁺ в исследуемых образцах возрастала относительно группы с 1–3 беременностями (p < 0,00001), оставаясь при этом в 2,5 раза ниже, чем у пациенток I-ой группы. Плотность специфической субпопуляции поляризованных макрофагов (CD68⁺ и CD163⁺) демонстрировала обратную динамику: максимальные значения регистрировались в группе с 1–3 беременностями, превышая уровень

пациенток I-ой группы в 3,5 раза ($p < 0,00001$) и пациенток III-ей группы – почти в 3,0 раза ($p = 0,0007$). Таким образом, сосудистый и макрофагальный компоненты микроокружение опухоли у пациенток с 1–3 беременностями в анамнезе характеризуется снижением экспрессии CD31⁺ и CD68⁺ на фоне избирательного накопления CD68⁺ и CD163⁺, тогда как у пациенток с 4 и более беременностями в анамнезе макрофагальный и ангиогенный компоненты микроокружения сопоставимы с группой пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе (Рис. 5).

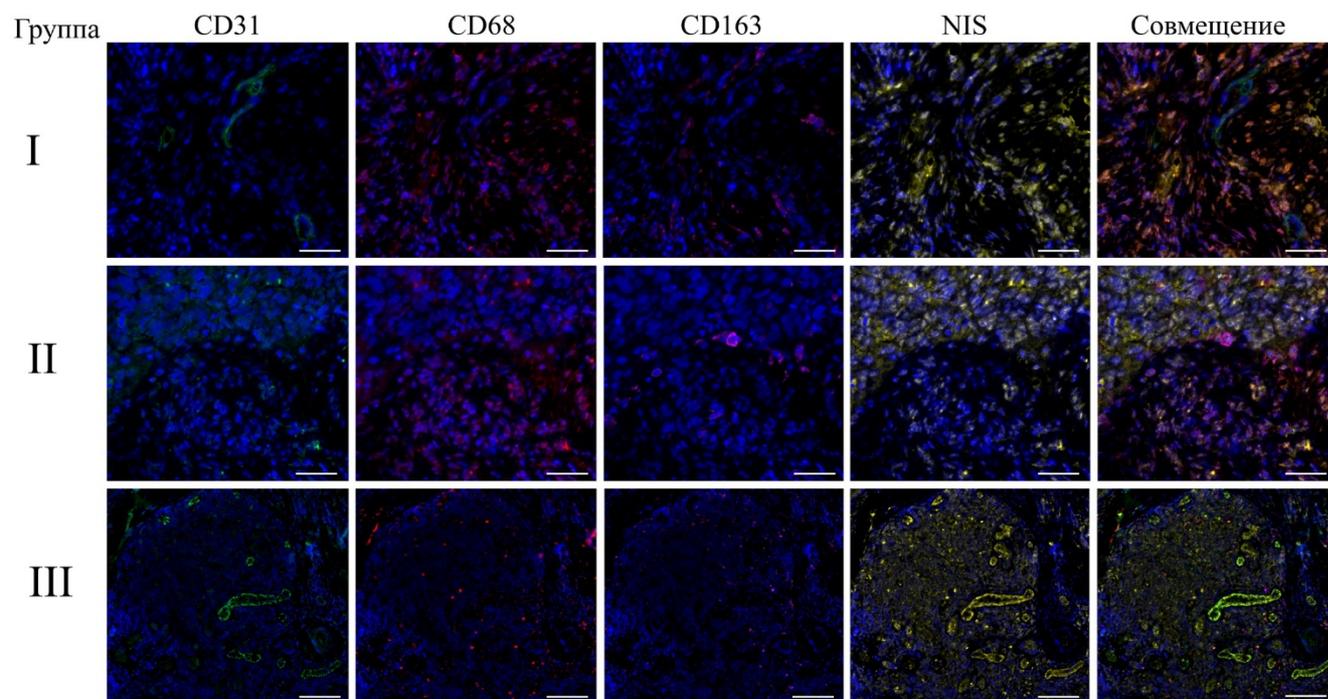


Рисунок 5. – ТНРМЖ. Иммуногистохимическое мультиплексное исследование с антителами к CD31 (зеленый цвет), CD68 (красный цвет), CD163 (фиолетовый цвет), NIS (желтый цвет) а также совмещенное изображение иммуномечения CD31 + CD68 + CD163+NIS. Ядра докрашены DAPI (синий цвет). Флуоресцентная микроскопия. Масштабная линейка = 25 мкм

Оценка ко-локализации компонентов секретом тучных клеток при трижды негативном раке молочной железы в зависимости от количества беременностей, завершившихся родами

При сравнительном межгрупповом анализе у пациенток I-ой группы наблюдалась максимальная плотность клеток, экспрессирующих триптазу и химазу. В группе с 1–3 беременностями уровень экспрессии триптазы снижалась относительно пациенток I-ой группы почти в 1,5 раза, а химазы – в 1,7 раза ($p < 0,05$). У пациенток с 4 и более беременностями отмечено наиболее выраженное обеднение стромы данными популяциями: количество триптаза-положительных клеток оказалось в 12,0 раз меньше относительно пациенток I-ой группы и в 8,0 раз ниже по сравнению с группой 1–3 беременностей. Аналогично, плотность химаза-положительных клеток в этой группе была почти в 3,0 раза ниже по сравнению с пациентками I-ой группы и более чем в 1,5 раза ниже, чем во II-ой группе. Принципиально иную динамику

выявил маркер карбоксипептидаза А3: минимальные значения плотности карбоксипептидаза А3-позитивных клеток регистрировались у пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе. В группе с 1–3 беременностями плотность СРА-3⁺ клеток возрастала более чем в 2,3 раза ($p < 0,05$). У пациенток III-ей группы показатели снижались относительно пиковых значений II-ой группы, однако оставались в 1,5 раза выше, чем у пациенток I-ой группы. Таким образом, увеличение количества беременностей в анамнезе сопряжено с кратным снижением численности триптаза- и химаза-положительных клеток на фоне относительного увеличения пула клеток, экспрессирующих карбоксипептидазу А3, что указывает на качественное изменение состава секрета тучных клеток.

Корреляция между уровнем экспрессии NIS в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы и остаточной опухолевой нагрузкой по системе RCB и критериями оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1

В исследовании выявлена статистически значимая корреляция между уровнем экспрессии NIS и остаточной опухолевой нагрузкой RCB. Слабая экспрессия NIS была ассоциирована с низкими показателями остаточной опухолевой нагрузки (RCB-0/RCB-I), в то время как высокая экспрессия NIS чаще связана с RCB-II / RCB-III, то есть со значительной остаточной опухолевой нагрузкой и низкой эффективностью терапии. Коэффициент корреляции Кендалл-тау составил 0,481 ($p < 0,01$), что соответствует умеренной положительной связи (Рис. 6).

Анализ клинического ответа по критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1 продемонстрировал аналогичную динамику: коэффициент Кендалл-тау составил - 0,3506 ($p < 0,05$), что соответствует обратной корреляционной связи умеренной силы. Полный клинический ответ (CR) регистрировался преимущественно у пациенток с отсутствием или слабой экспрессией NIS, тогда как в группе с максимальной экспрессией (3+) преобладали случаи со стабилизацией заболевания (SD) или прогрессией опухоли (PD) (Рис. 7). Таким образом, высокая степень экспрессии NIS является значимым предиктором низкой эффективности неoadьювантной терапии. Причем, корреляция между уровнем экспрессии NIS и хеморезистентностью опухоли оцениваемой по индексам остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1 достоверна, как для пациентов, получавших стандартную комбинацию «антрациклин + таксан» (59,62%), так и в подгруппе с интенсифицированным режимом «антрациклин + таксан + карбоплатин» (40,37%).

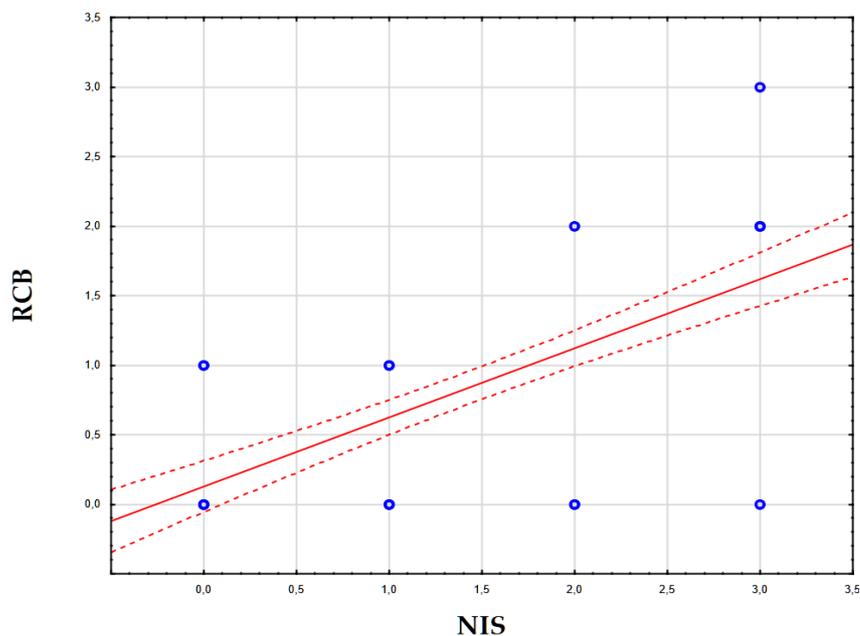


Рисунок 6 – График корреляции между экспрессией NIS и уровнем остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB. Синие круги обозначают отдельные точки данных для каждого пациента (ось X: оценка экспрессии NIS от 0 до 3+; ось Y: оценка уровня RCB от 0 до 3). Сплошная красная линия указывает на линию регрессии, а штриховые красные линии отображают 95% доверительный интервал вокруг этой линии

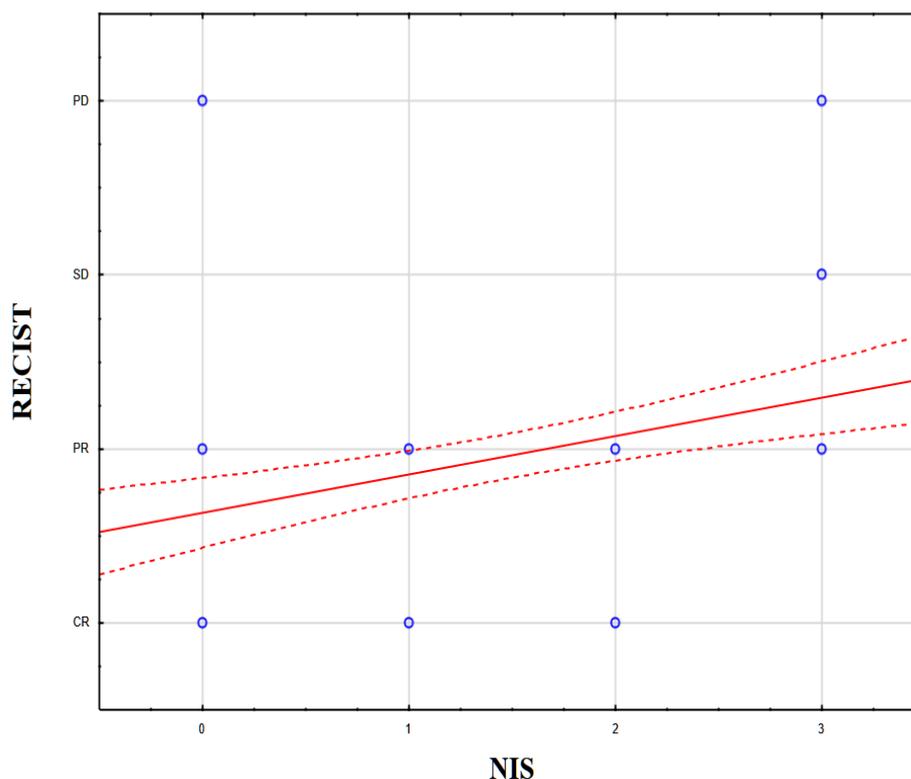


Рисунок 7 – График корреляции между экспрессией NIS и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1. Синие круги обозначают отдельные точки данных для каждого пациента (ось X: оценка экспрессии NIS от 0 до 3+; ось Y: оценка уровня RECIST от CR до PD). Сплошная красная линия указывает на линию регрессии, а штриховые красные линии отображают 95% доверительный интервал вокруг этой линии. Аббревиатуры: CR – полный ответ, PR – частичный ответ, SD – стабилизация, PD – прогрессирование опухоли

Итоги выполнения диссертационной работы

В настоящем исследовании проведена комплексный анализ экспрессии NIS при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) с отсутствием мутаций в генах BRCA1/2 и CHEK2, включая влияние репродуктивного фактора (количество беременностей) на уровень экспрессии NIS и биологию опухоли, сравнительный анализ чувствительности и специфичности NIS по отношению к маммаглобину и GATA-3, связь экспрессии NIS с возрастом пациенток и мутационной нагрузкой (включая TP53), ко-локализацию NIS с TGF- β и p53, а также влияние репродуктивного анамнеза на иммунное микроокружение опухоли (Т-лимфоциты, сосудисто-макрофагальное звено и тучные клетки). Кроме того, изучена корреляция экспрессии NIS с ответом на неoadъювантную химиотерапию по индексам остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1, подтвердившая роль NIS как маркера химиорезистентности.

При сравнении экспрессии NIS, маммаглобина и GATA-3 в раковых клетках позитивные реакции были зарегистрированы практически во всех образцах: NIS-позитивные реакции наблюдались у 112 пациенток (70,0%), маммаглобин – у 50 (31,0%), а GATA-3 – у 102 (63,3%). Таким образом, NIS представляется перспективным иммуногистохимическим маркером для верификации ТНРМЖ, особенно при комбинированном использовании с GATA-3. Это позволяет рассматривать NIS как перспективный маркер для дифференциальной диагностики при поиске гисто/органопринципальности опухоли.

Также в ходе проведенного исследования была установлена слабая-умеренная отрицательная корреляция ($\tau = -0,369$) между количеством беременностей в анамнезе пациенток и степенью экспрессии NIS при ТНРМЖ. Данный результат свидетельствует о тенденции к снижению уровня экспрессии NIS в опухолевых клетках у пациенток с 4 и более беременностями. Полученные данные позволяют предположить, что наблюдаемый феномен может быть связан с терминальной дифференцировкой эпителия молочной железы, происходящей в период беременности, потенциально подавляющей проонкогенные свойства атипичных клеток.

Кроме того, было установлено наличие зависимости экспрессии маркера от возраста: частота NIS-позитивных опухолей статистически значимо выше у пациенток старше 45 лет. Данный факт может быть обусловлен изменениями гормонального фона в периоды пери- и постменопаузы, а также накоплением мутационной нагрузки с возрастом.

В ходе изучения механизмов внеклеточной и внутриклеточной регуляции экспрессии NIS нами было обнаружена значительная степень ко-экспрессии NIS с трансформирующим фактором роста бета (TGF- β), сохранявшаяся во всех группах. Таким образом, мы предполагаем, что TGF- β является фактором, стимулирующим экспрессию NIS в ТНРМЖ.

В ходе исследования были обнаружены многочисленные статистически значимые различия в клеточном составе опухолевого микроокружения ТНРМЖ между группами в зависимости от числа перенесенных беременностей, завершившихся родами. Для группы пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе характерны высокая плотность Т-хелперов ($CD4^+$) в сочетании с максимальными показателями регуляторных Т-клеток (как общей популяции $FOXP3^+$, так и специфических $CD4^+FOXP3^+$), что указывает на выраженную реструктуризацию иммунного ландшафта опухоли. Напротив, наличие беременностей в анамнезе ассоциировано с усилением цитотоксического звена иммунитета, что проявляется последовательным нарастанием плотности популяции CD8-лимфоцитов и относительным увеличением доли истинных Т-регуляторных клеток ($CD4^+FOXP3^+$) при снижении их абсолютного количества.

Результаты мультиплексного иммуногистохимического (ИГХ) исследования с последующим морфометрическим анализом демонстрируют, что влияние количества беременностей на биологию раковых клеток при ТНРМЖ затрагивает фундаментальные механизмы ангиогенеза и врожденного иммунитета. Выявленная нелинейная динамика экспрессии маркеров $CD31^+$, $CD68^+$ и $CD163^+$ указывает на то, что физиологические процессы беременности и последующей инволюции молочной железы индуцируют долговременные изменения в строме, оказывающие существенное влияние на сценарий взаимодействия опухоли и микроокружения. В результате проведенного ИГХ исследования обращала на себя внимание высокая сосудистая плотность в группе пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе, в группе III наблюдалось уменьшение сосудистой плотности. Наименьшую плотность сосудов наблюдали в группе II.

При иммунофенотипическом анализе популяции макрофагов иммунного инфильтрата наиболее выраженная экспрессия $CD68^+$ наблюдалась в I-ой группе пациенток. В группе II отмечали значительное снижение общего числа макрофагов, однако именно в этой когорте наблюдается пиковая концентрация специфических субпопуляций клеток с фенотипами $CD68^+CD163^+$ и $CD31^+CD68^+CD163^+$. У пациенток с 4 и более беременностями показатели макрофагальной инфильтрации приближаются к уровню нерожавших.

Результаты мультиплексного иммуногистохимического исследования с последующим морфометрическим анализом секретама тучных клеток позволил выявить существенные различия в составе микроокружения ТНРМЖ в группах пациенток. Наблюдается переход от количественного преобладания клеток с ангиогенным потенциалом (триптазы, химазы) у пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе к формированию качественно иной, карбоксипептидаза А3-доминантной популяции у женщин с репродуктивным анамнезом.

Клиническая значимость работы подтверждается выявленной взаимосвязью между уровнем NIS и чувствительностью опухоли к неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Низкая экспрессия NIS ассоциирована с выраженным патоморфологическим ответом (классы RCB-0 и RCB-I), в то время как гиперэкспрессия белка коррелирует с сохранением значительного объема жизнеспособной опухолевой ткани (RCB-II и RCB-III). Это позволяет рассматривать гиперэкспрессию NIS как универсальный маркер химиорезистентности для указанных схем терапии. Оценка эффективности лечения по критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1 продемонстрировала сопоставимые результаты: при анализе взаимосвязи с биомаркером была установлена обратная корреляция умеренной силы между уровнем NIS и качеством клинического ответа (коэффициент Кендалла $\tau = -0,3506$; $p < 0,05$).

На основании полученных данных можно заключить, что ТНРМЖ представляет собой биологически гетерогенную группу опухолей, свойства которых в значительной степени детерминированы количеством перенесенных беременностей в анамнезе, завершившихся родами, а экспрессия натрий-йодного симпортера потенциально позволяет рассматривать NIS как важный прогностический биомаркер при планировании лечения (Рис. 8).

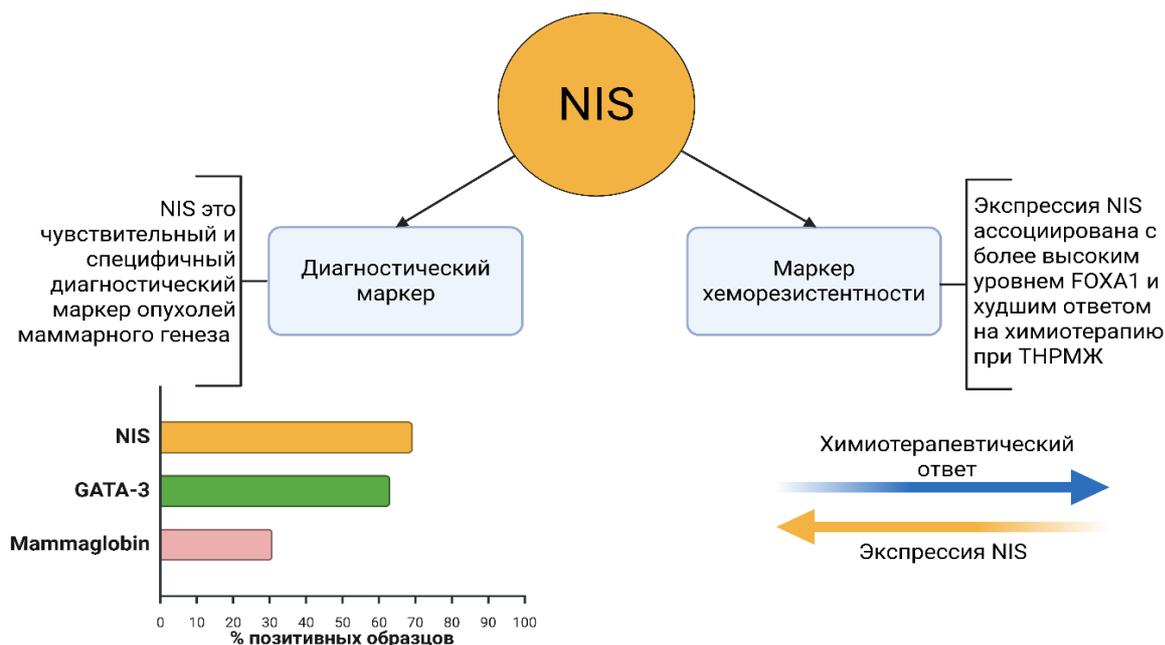


Рисунок 8 – Клинико-морфологическое значение натрий-йод симпортера

ВЫВОДЫ

1. Трижды негативный рак молочной железы характеризуется отрицательной корреляцией экспрессии NIS с количеством беременностей пациенток (τ -Кендалла = $-0,369$, $p < 0,05$).

2. При сравнительном анализе уровня экспрессии NIS в раковых клетках трижды негативного рака молочной железы было показано, что частота экспрессии NIS составляет 70%, что превышает показатели частоты экспрессии GATA-3 (63,3%) и маммаглобина (31,0%). Таким

образом, NIS потенциально является одним из наиболее чувствительных маркеров, специфических для железистого эпителия молочной железы.

3. Более высокая частота экспрессии NIS при трижды негативном раке молочной железы характерна для пациенток старше 45 лет ($p < 0,05$).

4. При трижды негативном раке молочной железы наблюдается выраженная корреляционная взаимосвязь экспрессии NIS и TGF- β преимущественно в атипичных клетках (Pearson $r = +0,34$; Spearman $\rho = +0,41$), характерная для всех возрастных групп и не зависящая от числа перенесенных беременностей ($p < 0,05$).

5. При трижды негативном раке молочной железы выявили существенную гетерогенность популяции Т-лимфоцитов в зависимости от количества перенесенных беременностей в анамнезе. Отмечается преобладание элементов Т-регуляторных лимфоцитов (CD4, FOXP3) среди пациенток без перенесенных беременностей в анамнезе ($p < 0,00001$). Среди группы пациенток с множественными перенесенными беременностями отмечалось преобладание Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) в опухолевом микроокружении.

6. Трижды негативный рак молочной железы характеризуется значительными различиями в фенотипическом составе макрофагов опухолевого микроокружения. Наибольшее преобладание CD68⁺ клеток было характерно для пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе ($p < 0,0001$). В группе пациенток с 1–3 беременностями было характерно преобладание макрофагов с фенотипом CD68⁺CD163⁺ ($p < 0,0001$). Анализ плотности микрососудистого окружения продемонстрировал схожесть в плотности CD31⁺-клеток в группе I и группе III. В группе с 1–3 беременностями отмечалось значительное снижение плотности микрососудистого русла ($p = 0,01235$).

7. При трижды негативном раке молочной железы большее число перенесенных беременностей сопровождается возрастанием среди тучных клеток доли экспрессирующих карбоксипептидазу А3 и снижением пула клеток, позитивных к триптазе и химазе ($p < 0,05$).

8. Высокая степень экспрессии NIS в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы коррелирует с меньшей частотой ответов на химиотерапию, оцениваемых по индексу остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB ($\tau = 0,481$; $p < 0,01$) и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1 ($\tau = -0,3506$; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Верификацию трижды негативного рака молочной железы рекомендуется проводить с использованием иммуногистохимического исследования на натрий-йод симпортер (NIS) в комбинации с GATA-3 для повышения эффективности дифференциальной диагностики. В клинической практике при сборе репродуктивного анамнеза (количество беременностей) у

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 неoadъювантной химиотерапии пациенткам с трижды негативным раком молочной железы можно рекомендовать иммуногистохимическую оценку 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.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные статьи, опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах научного цитирования

1) Demyashkin, G. Elevated NIS Expression Correlates with Chemoresistance in Triple-Negative Breast Cancer: Potential Link to FOXA1 Activity / G. Demyashkin, A. **Guzik**, M. Parshenkov [et al.] // *Medical Sciences*. — 2025. — Vol. 13, no. 4. — P. 250.

2) Demyashkin, G. Parity and NIS Expression in Atypical Cells of Triple-Negative Breast Cancer, and Prognosis / G. Demyashkin, E. Kogan, T. Demura, A. **Guzik** [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2025. — Vol. 26, no. 20. — P. 9947.

Научные статьи, опубликованные в журналах, входящих в Перечень ВАК

3) Демяшкин, Г. А. NIS как диагностический маркер трижды негативного рака молочной железы / Г. А. Демяшкин, А. А. Гузик, Д. В. Белокопытов [и др.] // *Человек и его здоровье*. — 2025. — Т. 28, № 4. — С. 75–83.

4) Демяшкин, Г. А. Экспрессия Ki-67 при трижды негативном раке молочной железы, возрастные особенности / Г. А. Демяшкин, Д. В. Белокопытов, А. А. Гузик // *Южно-российский онкологический журнал*. — 2025. — Т. 6, № 3. — С. 53–62.

Другие публикации:

5) **Гузик А.А.**, Белокопытов Д. В., Демяшкин Г.А. Экспрессия NIS в атипичных клетках трижды негативного рака молочной железы // *Донецкие чтения – 2025: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности. Материалы X Международной научной конференции*. – Донецк, Донецкий национальный университет. – 2025. – С. 228–229.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ЗНО - злокачественное новообразование
- ИГХ - иммуногистохимическое исследование
- ИПК-НСТ - инвазивная протоковая карцинома неспецифического типа
- МКИ - межквартильный интервал
- НАХТ - неoadъювантная химиотерапия
- РМЖ - рак молочной железы
- С.О. - стандартное отклонение
- ТНРМЖ - трижды негативный рак молочной железы
- BRCA1 (англ. breast cancer gene 1) - ген BRCA1
- CD10 (англ. cluster of differentiation 10) - кластер дифференцировки 10
- CD45 (англ. cluster of differentiation 45) - кластер дифференцировки 45
- CD68 (англ. cluster of differentiation 68) - кластер дифференцировки 68
- CPA-3 (англ. Carboxypeptidase A3) - карбоксипептидаза А3
- CR - полный ответ (Complete Response)
- DAPI - 4',6-диамидино-2-фенилиндол
- ER (англ. estrogen receptor) – рецептор эстрогена (англ. estrogen receptor)
- FOXA-1 (англ. forkhead box A1) - фактор транскрипции FOXA-1
- FOXP3 - транскрипционный фактор forkhead box P3
- GATA-3 (англ. GATA binding protein 3) - фактор транскрипции GATA-связывающего белка 3
- HER2/neu (англ. human epidermal growth factor receptor 2) – рецептор эпидермального фактора роста человека 2
- Ki-67 (англ. Ki-67 proliferation marker) - маркер пролиферации Ki-67
- Мамаглобин - онкомаркер маммаглобин
- NIS (англ. sodium/iodide symporter) - натрий/йод-симпортер
- PD - прогрессирующее заболевание (Progressive Disease)
- PR (англ. progesterone receptor) - рецептор прогестерона
- RCB (англ. Residual cancer burden) - индекс остаточной опухолевой нагрузки
- RECIST (англ. Response evaluation criteria in solid tumors) - критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение 1.1
- SD - стабилизация заболевания (Stable Disease)
- TGF- α (англ. transforming growth factor alpha) - трансформирующий фактор роста альфа
- TNM (англ. tumor-node-metastasis) - классификация опухолей по TNM

Гузик Анастасия Андреевна (Российская Федерация)

Влияние онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы (клиническое исследование)

Диссертационная работа посвящена изучению влияния онтогенетических факторов на экспрессию NIS и опухолевую прогрессию при трижды негативном раке молочной железы. В работе изучаются феномены воздействия возраста пациенток и количества перенесенных беременностей, окончившихся родами на степень экспрессии NIS опухолевыми клетками, а также на компоненты микроокружения трижды негативного рака молочной железы: количественное соотношение Т-цитотоксических, Т-регуляторных лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, микрососудистой плотности. В исследовании показана значимая роль возраста в регуляции степени экспрессии NIS. Также впервые установлено, что большее число перенесенных беременностей коррелирует со снижением уровня экспрессии NIS, увеличением численности CD8⁺ лимфоцитов при одновременном уменьшении доли регуляторных Т-клеток, снижением (при 1-3 родах) и увеличением (при 4+ родах) количества CD68⁺ макрофагов, а также с качественными изменениями секретома тучных клеток, обусловленного возрастанием содержания карбоксипептидазы А3. Кроме того, была обнаружена взаимосвязь между высокой экспрессией NIS и химиорезистентностью ТНРМЖ, оцениваемой по индексу RCB и критериям RECIST.

Guzik Anastasiia Andreevna (Russian Federation)

Impact of ontogenetic factors on NIS expression and tumor progression in triple-negative breast cancer (clinical study)

This dissertation investigates the impact of ontogenetic factors on Sodium/Iodide Symporter (NIS) expression and tumor progression in triple-negative breast cancer (TNBC). The study examines the effects of patient age and parity (number of full-term pregnancies) on tumor NIS expression and the TNBC microenvironment, specifically analyzing cytotoxic T-cells, regulatory T-cells, macrophages, mast cells, and microvascular density. The results demonstrate the significant role of age in regulating NIS expression levels. Novel findings indicate that higher parity correlates with reduced NIS expression, an increase in CD8⁺ lymphocytes, and a concurrent decrease in regulatory T-cells. Additionally, CD68⁺ macrophage counts decreased in patients with 1-3 births but increased in those with 4 or more births. The study also identified a qualitative shift in the mast cell secretome toward a carboxypeptidase 3-positive phenotype. Furthermore, high NIS expression was associated with TNBC chemoresistance, as assessed by the Residual Cancer Burden (RCB) index and RECIST criteria.