

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Ермощенковой Марии Владимировны на диссертационную работу 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 избранной темы

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется агрессивным клиническим течением, высокой частотой ранних рецидивов и ограниченным спектром терапевтических мишеней. Отсутствие экспрессии ER, PR и HER2/neu не позволяет проводить гормональную и анти-HER2 противоопухолевую терапии, и системная химиотерапия становится основой лечения. В этой связи выявление молекулярных детерминант химиорезистентности и факторов, формирующих опухолевый фенотип, имеет принципиальное значение.

Несмотря на накопленные данные о роли натрий-йодного симпортера (NIS) в физиологии молочной железы и щитовидной железы, его значение при ТНРМЖ и взаимосвязь с гравидарным статусом ранее комплексно не изучались. С позиций клинической онкологии особый интерес в том числе представляют исследования, касающиеся взаимодействия элементов иммунного микроокружения и NIS при ТНРМЖ.

Современные представления о канцерогенезе ТНРМЖ подчеркивают роль не только генетических и эпигенетических нарушений, но и тканеспецифических онтогенетических факторов, формирующих биологические особенности эпителия молочной железы. Беременность, возраст и процессы терминальной дифференцировки оказывают долговременное влияние на клеточную пластичность, сигнальные пути пролиферации и апоптоза, а также на иммунное и стромальное микроокружение опухоли. Однако системный анализ их вклада в

молекулярный профиль ТНРМЖ до настоящего времени остается недостаточно изученным.

Кроме того, работы, посвященные влиянию количества перенесенных беременностей на элементы микроокружения (лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, микрососудистую плотность) при ТНРМЖ, отсутствуют или недостаточно детализированы.

Изучение экспрессии NIS как маркера, ассоциированного с дифференцировкой эпителия и потенциальной химиорезистентностью, в контексте репродуктивного анамнеза и возраста пациенток представляет научный и клинический интерес. Установление связи между онтогенетическими факторами, экспрессией NIS, характеристиками опухолевого микроокружения и ответом на неоадьювантную химиотерапию может способствовать уточнению прогноза, стратификации пациенток по риску и оптимизации лечебной тактики.

Таким образом, диссертационная работа Гузик Анастасии Андреевны является актуальной как с позиций фундаментальной, так и с точки зрения прикладной онкологии, поскольку направлено на выявление новых биологических детерминант агрессивности и лекарственной устойчивости ТНРМЖ.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Научная новизна работы заключается в формировании концепции влияния онтогенетических факторов (возраста и количества беременностей) на молекулярный фенотип и опухолевую прогрессию при ТНРМЖ через регуляцию экспрессии NIS. Существенным элементом новизны является комплексный междисциплинарный подход, объединяющий положения биологии развития и онкологии, основываясь на критериях молекулярной морфологии. Автором показано, что последовательные этапы онтогенеза молочной железы (пролиферация, дифференцировка, лактационная

трансформация и инволюция) оказывают долговременное влияние на опухолевый фенотип и иммунный ландшафт ТНРМЖ.

Автором впервые продемонстрирована статистически значимая отрицательная корреляция между количеством беременностей и уровнем экспрессии NIS в атипичных клетках ТНРМЖ, что позволяет рассматривать репродуктивный анамнез как фактор, модифицирующий биологическую агрессивность опухоли. Кроме того, установлена зависимость частоты NIS-положительных опухолей от возраста пациенток.

У пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе отмечено относительное преобладание $CD4^+/FOXP3^+$ популяций, что может отражать усиление регуляторного звена иммунного ответа и формирование иммуносупрессивной ниши. В противоположность этому, у пациенток с множественными беременностями выявлено увеличение доли $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов, что свидетельствует о более выраженном противоопухолевом иммунном давлении.

Существенное место в работе отведено анализу макрофагов опухолевого микроокружения, которое рассматривается как один из ключевых регуляторов прогрессии ТНРМЖ. В контексте данной работы выявленная ко-экспрессия NIS и TGF- β приобретает дополнительное значение, поскольку позволяет предположить участие макрофагального компонента в регуляции экспрессии NIS и формировании химиорезистентного фенотипа.

Отдельного внимания заслуживает анализ взаимодействия тучных клеток в указанных условиях. С онкологических позиций важно, что тучные клетки способны влиять на чувствительность опухоли к лекарственной терапии за счет регуляции сосудистой проницаемости, локального метаболизма цитостатиков и иммунной реактивности. В контексте представленного исследования их количественные и функциональные изменения могут рассматриваться как дополнительный элемент, формирующий различия в ответе на неoadьювантную химиотерапию.

Клиническая значимость выявленных иммунологических особенностей подтверждена анализом эффективности неоадьювантного лечения с использованием международных валидированных индексов остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и критериев оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1., что позволяет рассматривать NIS как потенциальный предиктор химиорезистентности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины и основана на ретроспективном анализе биопсийного и операционного материала.

Обоснованность положений подтверждается объёмом и структурой материала. Достоверность исследования определяется, прежде всего, репрезентативностью клинического материала и корректностью формирования исследуемой выборки. Работа основана на ретроспективном многоцентровом когортном анализе с предварительным скринингом значительного массива архивных данных ($n=2719$), из которого методом стратифицированной рандомизации сформирована финальная когорта пациенток с трижды негативным раком молочной железы ($n=161$). Такой подход минимизирует систематические ошибки отбора и обеспечивает сопоставимость групп в зависимости от количества перенесенных беременностей. Методологически работа основывается на современных методах исследования: гистологический, гистохимический, иммуногистохимический (включая мультиплексный) методы, а также статистические. Представлено сопоставление результатов с данными других исследователей, что повышает интерпретационную устойчивость выводов.

Достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов определяется также корректной статистической обработкой данных с использованием специализированного программного обеспечения

(Statistica 13.5.0.17, TIBCO Software Inc.). Для оценки взаимосвязей между изучаемыми параметрами использован коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ), что является методологически обоснованным при анализе порядковых величин. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Использованные сведения соответствуют первичной медицинской документации и критериям включения протокола; обработка данных выполнена в соответствии с дизайном ретроспективного многоцентрового неинтервенционного исследования и рекомендациями STROBE.

Ценность для науки и практики результатов работы

Диссертационное исследование А.А. Гузик вносит фундаментальный вклад в понимание молекулярно-клеточных и иммунологических механизмов ТНРМЖ в контексте онтогенетических факторов. Работа демонстрирует, что возраст пациенток и количество завершённых беременностей являются ключевыми регуляторами экспрессии NIS в атипичных клетках ТНРМЖ, что отражает влияние терминальной дифференцировки эпителия на проонкогенные свойства опухоли. Впервые выявлена обратная корреляция между количеством беременностей и уровнем экспрессии NIS ($\tau = -0,369$, $p < 0,05$), а также возрастная зависимость доли NIS-позитивных клеток, что расширяет концепцию связи онтогенетического развития молочной железы с молекулярной биологией агрессивных подтипов рака.

Особое значение имеет установление корреляции высокой экспрессии NIS с химиорезистентностью ТНРМЖ по индексу остаточной опухолевой нагрузки RCB и критериям оценки ответа солидных опухолей по системе RECIST 1.1 ($\tau = 0,481$, $p < 0,01$), что подчеркивает роль NIS как маркера прогноза и биологической агрессивности и является важным вкладом в фундаментальную онкологию и молекулярную патофизиологию рака молочной железы.

Таким образом, теоретическая и практическая значимость работы заключается в формировании нового концептуального подхода к пониманию влияния онтогенетических факторов на морфофункциональные характеристики раковых клеток и их иммунного микроокружения, расширении знаний о роли NIS как ключевого регулятора клеточной пролиферации, дифференцировки и химиорезистентности, а также создании научной базы для дальнейших исследований персонализированной онкологии. 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.

Соответствие диссертации паспорту научных 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 соответствует пункту: 2 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

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.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует рукописи диссертации. В нём отражены ключевые результаты исследования и основные итоги статистического анализа, подтверждающие положения, выносимые на защиту.

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 13 таблицами и 33 рисунками. Список цитируемой литературы включает 182 источника, из которых 22 отечественных, 160 – зарубежных.

Во введении автор обозначает актуальность исследования и степень разработанности проблемы, формулирует цель и задачи, отражает новизну и значимость работы, приводит положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы о структуре и функции NIS белка, а также его экспрессия в опухолях молочной железы и влияние онтогенетических факторов на развитие рака молочной железы и экспрессию NIS. Заключительная часть главы логично подводит к необходимости более детального исследования в репродуктивного анамнеза и возраста на уровень экспрессии NIS и опухолевое микроокружение.

Во второй главе изложены материалы и методы с подробным описанием используемых подходов. Отдельного внимания заслуживает использование мультиплексного иммуногистохимического исследования с флюоресцентной микроскопией, позволяющего проводить пространственный анализ микроокружения, оценивать взаимодействие клеток различного генеза и внутриклеточные сигналы.

В главе собственных результатов автор последовательно представил клинико-anamнестические характеристики исследуемой когорты, морфологические особенности опухолей и результаты иммуногистохимического анализа экспрессии NIS, GATA-3 и маммаглобина. Особое внимание уделено мультиплексному исследованию компонентов микроокружения ТНРМЖ – Т-клеточного, сосудистого, макрофагального и тучноклеточного – с детальной сравнительной оценкой в зависимости от числа перенесённых беременностей.

Автор анализирует ко-локализацию NIS с TGF- β и p53, предполагая влияние TGF- β на стимуляцию экспрессии NIS в ТНРМЖ, что согласуется с современными представлениями о роли элементов микроокружения в биологии раковых клеток при ТНРМЖ. При проведении мультиплексного иммуногистохимического исследования автором выполнен детальный анализ комплексных изменений иммунного ландшафта опухоли: Т-лимфоцитов (CD4, CD8, FOXP3), сосудистого компонента и макрофагов (CD31, CD68, CD163), секретома тучных клеток (триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3) в зависимости от количества беременностей, завершившихся родами.

Отдельное внимание уделено клинической значимости полученных результатов.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор сопоставляет собственные данные с имеющимися источниками по заявленной проблеме. Достоинством главы является убедительная связь между репродуктивным анамнезом пациенток и уровнем экспрессии NIS. Применение методов корреляционного анализа (коэффициент Kendall-tau) продемонстрировало

статистически достоверную отрицательную зависимость между числом перенесённых беременностей и уровнем NIS, что согласуется с биологической гипотезой о защитной роли терминальной дифференцировки эпителия в снижении агрессивности опухоли. Авторами корректно отмечено прогностическое значение этих наблюдений, а также потенциальная ценность NIS как биомаркера для персонализированной терапии ТНРМЖ.

В заключении автор корректно подводит итоги научной работы и подчёркивает междисциплинарный характер обозначенной проблемы, находящейся на стыке онкологии и биологии развития.

Таким образом, диссертационная работа Гузик Анастасии Андреевны производит комплексное, логически завершённое впечатление: материал изложен последовательно, методология обоснована, выводы соответствуют поставленной цели и задачам.

Диссертация А.А. Гузик не вызвала принципиальных замечаний.

В ходе изучения диссертационной работы возник следующий вопрос:

Учитывали ли вы генетический статус пациенток касательно мутаций BRCA1/2? Может ли генетическая предрасположенность влиять на экспрессию NIS и опухолевое микроокружение в зависимости от количества беременностей в анамнезе?

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.

Официальный оппонент:

Заведующий I онкологическим отделением
(онкомамологии и реконструктивно-
пластической хирургии) Онкологического центра
№1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»,
доктор медицинских наук
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия;
3.1.9. Хирургия)
Ермощенкова Мария Владимировна



подпись

«07» апреля 2026 г.

Подпись д.м.н. М.В. Ермощенковой заверяю:

И.о. начальника отдела кадров ГБУЗ
«ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»
Колотушкина Виктория Васильевна



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»). Адрес: 115446, город Москва, Коломенский пр-д, д. 4. Тел.: +7(495)5369409. <https://gkbyudina.ru/> E-mail: gkb79@zdrav.mos.ru