ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Чижевской Светланы Юрьевны о научно-практической значимости диссертационной работы Ереминой Екатерины Николаевны «Морфологические и молекулярно-генетические предикторы течения меланомы кожи», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность избранной темы

В последние годы наблюдается стабильный рост числа исследований, посвящённых прогнозированию течения меланомы кожи, что подчёркивает необходимость уделять особое внимание вопросам персонализированной стратификации риска. Большинство научных работ, посвящённых прогнозу меланомы кожи, фокусируются на изучении клинико-морфологических параметров, стадий заболевания, дифференциальной диагностике, планировании операций и оценке их результатов. Однако вопросы комплексной оценки молекулярно-генетических (полиморфные варианты гена MC1R) и иммунологических (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты) предикторов в таких исследованиях рассматриваются лишь вскользь, а количество подобных работ остаётся незначительным.

Основное внимание уделяется отдельным факторам прогноза, тогда как их совокупный вклад и характер взаимосвязи в конкретных региональных популяциях практически не учитываются. Публикации, посвящённые комплексному анализу морфологических и молекулярно-генетических предикторов течения меланомы кожи у пациентов конкретного региона, крайне редки.

Тем не менее изучение индивидуальных особенностей опухоли имеет как теоретическое, так и практическое значение, способствуя углублению знаний об онкогенезе меланомы кожи. Анализ этих параметров позволит углубить понимание биологической гетерогенности опухоли и улучшить подходы к диагностике и лечению, что в итоге может повысить качество медицинской

помощи. Учитывая современные достижения молекулярной биологии и иммунологии, комплексная оценка полиморфных вариантов гена MC1R и параметров иммунного микроокружения опухоли представляет собой наиболее подходящий подход для персонализации ведения пациентов.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и заключений

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выполнением работы на достаточном клиническом материале - в исследование было включено 213 пациентов с меланомой кожи. Критерии включения и исключения чётко сформулированы, а дизайн исследования является логичным и продуманным и включает анализ молекулярных показателей (мутация *BRAF V600E/D/K*, однонуклеотидные полиморфизмы гена *MC1R: R151C, R160W, D294H, R163Q, I155T*), анкетирование (фенотипические и клинические параметры), морфологические показатели (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, *CD56/CD8/CD4/CD20/CD3*), а также разработку математической модели риска летального исхода, алгоритма диспансерного наблюдения и программы для электронной вычислительной машины. Цель и задачи соответствуют теме диссертационного исследования и выводам.

Иммуногистохимическое исследование иммунного микроокружения опухоли выполнялось с использованием моноклональных антител к *CD3, CD4, CD8, CD20* и *CD56*.

Статистическая обработка выполнялась в Microsoft Office Excel 2020 и IBM SPSS 22.0 с использованием метода Каплана–Мейера, регрессии Кокса, многофакторной регрессии Кокса, бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором, оценкой площади под характеристической кривой, калибровкой по Хосмеру–Лемешоу, критериев Шапиро–Уилка, Манна–Уитни, χ^2 Пирсона, коэффициента корреляции Спирмена и поправки на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга при уровне значимости $p < 0,05$. Применение методов современной статистики обеспечило точность расчётов и достоверность

полученных выводов, которые полностью соответствуют заявленным целям и задачам, а полученные данные согласуются с данными, изложенными в ранее опубликованных работах по данной теме диссертации.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании Ереминой Е. Н. были получены новые данные по морфологическим и молекулярно-генетическим предикторам течения меланомы кожи и впервые выделены клинико-морфологические характеристики, ассоциированные с агрессивным течением заболевания. Впервые в региональной когорте Красноярского края установлены ассоциации полиморфных вариантов гена MC1R (R151C, R160W, D294H, R163Q, I155T) с клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими параметрами агрессивного течения заболевания у больных меланомой кожи. Показано, что наиболее распространённым вариантом является R160W (суммарная частота носительства 21,1 %), а гомозиготное носительство I155T в данной популяции не зарегистрировано. Впервые с применением многофакторного анализа установлено, что носительство минорных аллелей C (полиморфизм D294H, rs1805009) и C (полиморфизм I155T, rs1110400) гена MC1R ассоциировано с повышенным риском летального исхода (отношение рисков > 4,0; $p < 0,05$).

Впервые показано, что прогностическая значимость иммунного микроокружения меланомы определяется не фенотипическим профилем инфильтрирующих клеток, а количественной плотностью и структурной организацией опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов: наиболее благоприятный прогноз ассоциирован с формированием третичных лимфоидных структур — 5-летняя выживаемость в этой группе составила 96,2 %, тогда как при скудной лимфоидной инфильтрации она снижается до 67,7 % ($p < 0,05$). Впервые на основе комплексного сравнительного анализа разработана высокоточная логистическая регрессионная модель оценки индивидуального 5-летнего риска смерти (площадь под характеристической кривой = 0,927, общая точность 83,9 %), интегрирующая ключевые клинико-морфологические и иммунологические

предикторы. Создана и зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности программа для электронной вычислительной машины (№ 2023668706 от 31.08.2023), реализующая математическую модель оценки 5-летнего риска летального исхода, и разработан персонализированный алгоритм динамического наблюдения у больных меланомой кожи после окончания специализированного лечения.

Наиболее значимыми результатами являются обнаруженная прогностическая значимость третичных лимфоидных структур и разработанная логистическая регрессионная модель оценки индивидуального 5-летнего риска смерти (площадь под характеристической кривой = 0,927, общая точность 83,9 %).

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные результаты вносят существенный вклад в медицинскую науку, расширяя представления о патогенетических механизмах развития и прогрессирования меланомы кожи. Систематизация информации о полиморфизмах гена MC1R, оценка связи с клинико-морфологическими особенностями течения опухолевого процесса вносит вклад в понимание генетической архитектуры заболевания в России.

Результаты исследования имеют существенное значение для практического здравоохранения, поскольку предложенный клинический алгоритм способствует переходу к персонализированному подходу, оптимизируя схему динамического наблюдения пациентов и нагрузку на систему здравоохранения, а выявленные клинико-фенотипические характеристики, ассоциированные с носительством полиморфизмов MC1R, могут служить ориентиром для клинициста при идентификации пациентов с потенциально высоким риском агрессивного течения меланомы кожи.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Выводы и положения диссертационного исследования могут быть включены в образовательные программы по онкологии, использованы при обучении ординаторов, аспирантов и повышении квалификации врачей. Полученные материалы целесообразно использовать в научных программах специализированных центров, направленных на диагностику и лечение злокачественной меланомы.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы как основа для последующих углубленных исследований в этом научном направлении.

Структура и общая характеристика диссертации, автореферата

Диссертационная работа изложена на 170 страницах и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 24 рисунками. Библиографический список содержит 208 источников, из которых 52 отечественных и 166 зарубежных.

Диссертация оформлена в классическом стиле, её структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования, которые сформулированы чётко и корректно. Во введении представлены актуальность и степень разработанности темы исследования, его цель и задачи, методология, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора, структура и объём диссертации.

В первой главе приведены результаты аналитического обзора литературных источников, показана значимость проведения исследования, литературный обзор раскрывает предпосылки исследования.

Во второй главе детально отражены материалы и методы исследования. Представлены этапы проведённого диссертационного исследования, критерии соответствия, характеристика исследуемых групп пациентов, описаны методы

морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования.

В третьей главе изложены результаты собственного исследования морфологических и молекулярно-генетических предикторов течения меланомы кожи, представлены разработанные прогностические модели и персонализированный алгоритм динамического наблюдения.

В главе «Заключение» осуществлено обсуждение полученных результатов с анализом возникших противоречий с другими исследованиями отечественных и зарубежных авторов.

Выводы закономерно следуют из результатов собственных исследований и полностью соответствуют цели и задачам, обозначенным в работе.

Диссертационная работа имеет чёткую структуру, написана хорошим научным языком и достаточно полно иллюстрирована, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты. Принципиальных замечаний по существу диссертационного исследования нет.

Основные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых научных изданиях. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы и соответствует действующим требованиям.

Заключение

Диссертационная работа Ереминой Екатерины Николаевны «Морфологические и молекулярно-генетические предикторы течения меланомы кожи» является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для онкологии — определены морфологические и молекулярно-генетические предикторы течения меланомы кожи, что расширяет представления о механизмах, лежащих в основе прогрессирования заболевания, а также обосновывает возможность использования отдельных иммунологических и молекулярно-

генетических параметров в качестве прогностических критериев и предикторов эффективности лечения.

По актуальности темы, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости результатов исследования, по количеству публикаций диссертационная работа соответствует требованиям п.п. 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Автор диссертационной работы, Еремина Е. Н., заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:
Ведущий научный сотрудник
отделения опухолей головы и шеи,
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
д.м.н. С.Ю. Чижевская
09.11.2026

Подпись С.Ю. Чижевской заверяю
ученый секретарь Томского НИМЦ, к.б.н. И.Ю. Хитринская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Адрес: 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д.10
Телефон 8 (3822) 51-22-28, e-mail: center@tnimc.ru