

ОТЗЫВ

доктора биологических наук Завалишиной Ларисы Эдуардовны, на автореферат диссертационной работы Калинчук Анны Юрьевны на тему «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с клинико-морфологическими параметрами и PD-L1 статусом рака молочной железы», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки)

В настоящее время, несмотря на внедрение инновационных подходов, лечение рака молочной железы, особенно его агрессивных подтипов, сопряжено с существенными трудностями, включая развитие терапевтической резистентности. В этом контексте особую актуальность приобретает исследование механизмов, определяющих эффективность иммунотерапии, в частности, блокады иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1. Внимание научного сообщества всё больше фокусируется на опухолевом микроокружении, где опухоль-ассоциированные макрофаги рассматриваются как критически важные клетки, модулирующие иммунный ответ и потенциально влияющие на результат лечения. Их способность участвовать в сигнальном пути PD-1/PD-L1 делает данный клеточный компонент перспективной мишенью для изучения. Недостаточная ясность в вопросах о количественном и качественном распределении PD-L1-позитивных макрофагов, их связи с клинико-морфологическими параметрами и исходом терапии определяет необходимость проведения настоящего исследования, имеющего фундаментальное и прикладное значение для совершенствования стратегий лечения.

Приведённые в автореферате данные указывают на то, что диссертационная работа Калинчук А.Ю. представляет собой методически выверенное и логически завершённое исследование, выполненное с применением современных подходов молекулярной морфологии и биоинформатики. Корректность дизайна исследования и формирования когорт пациентов, использование верифицированных методов и стандартизированных протоколов обеспечивают высокую степень достоверности полученных данных. Особого внимания заслуживает комплексный подход, сочетающий методы, позволяющие анализировать как белковую экспрессию и пространственную организацию клеток (мультиплексная иммунофлуоресценция), так и активность генов в

конкретных гистологических областях (пространственная транскриптомика Visium 10x).

Научная ценность исследования подтверждается оригинальностью полученных результатов. Автором впервые установлена связь между комбинаторными фенотипами экспрессии PD-1/PD-L1 на макрофагах и их поляризационным статусом (M1/M2). Важным достижением является непосредственная визуализация и количественная оценка контактов PD-1- и PD-L1-позитивных клеток в микроокружении опухоли, что проливает свет на механизмы функционирования этой контрольной точки на тканевом уровне. Пространственный транскриптомный анализ позволил выявить ранее неизвестные различия в транскриптомных ландшафтах стромы, инфильтрированной макрофагами, между PD-L1-позитивными и негативными опухолями. Ключевым результатом, имеющим непосредственное клиническое значение, является доказательство прогностической значимости количества CD163+ макрофагов для оценки длительности ответа на химиоиммунотерапию при метастатическом трижды негативном раке молочной железы. Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания сложной роли опухоль-ассоциированных макрофагов как активных участников иммуносупрессивного взаимодействия PD-1/PD-L1. Практическая значимость исследования определяется потенциальной возможностью использования выявленных иммуноморфологических параметров, в частности уровня инфильтрации CD163+ макрофагами, в качестве дополнительных критериев для стратификации пациентов и прогнозирования эффективности иммунотерапии, что соответствует задачам развития персонализированной онкологии. В автореферате представлено целостное и логически выстроенное описание диссертационного исследования, отражающее строгую взаимосвязь между его целью, задачами, методами и полученными результатами. Формулировки выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций являются научно обоснованными и непосредственно вытекают из представленных данных.

Проведённая оценка содержания автореферата свидетельствует о полном соответствии диссертационной работы требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук. В частности, актуальность темы, глубина её изучения, объём исследований, практическая и теоретическая значимость результатов диссертационной работы Калинчук А.Ю. на тему «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с клинико-морфологическими параметрами и PD-L1

статусом рака молочной железы» соответствуют пунктам 9-14 действующего «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 16.10.2024). На этом основании, автор диссертационной работы, Калинчук Анна Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Доктор биологических наук,
профессор кафедры патологической анатомии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России


Л.Э. Завалишина

«28» января 2026 г.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Данные об авторе отзыва: Завалишина Лариса Эдуардовна – доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Подпись доктора биологических наук Завалишиной Л.Э. заверяю:

Ученый секретарь

доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Чеботарёва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Тел.: +7 (495) 680-05-99, e-mail: rmapo@rmapo.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Фурсова Сергея Александровича, на автореферат диссертационной работы Калининчук Анны Юрьевны на тему «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с клинико-морфологическими параметрами и PD-L1 статусом рака молочной железы», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки)

В настоящее время рак молочной железы продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения, что определяет высокую клиническую и социальную значимость поиска новых подходов к персонализации терапии. Несмотря на внедрение современных лекарственных стратегий, включая химиоиммунотерапию с применением ингибиторов иммунных контрольных точек, клиническая практика демонстрирует выраженную вариабельность ответа на лечение и отсутствие надёжных предикторов его эффективности. В этой связи особый интерес представляет углублённое изучение опухолевого микроокружения как одного из ключевых факторов, определяющих чувствительность опухоли к иммунотерапии.

Одним из центральных компонентов микроокружения опухоли молочной железы являются опухоль-ассоциированные макрофаги, играющие важную роль в регуляции локального иммунного ответа, формировании иммуносупрессивного фенотипа опухоли и реализации механизмов иммунного уклонения. Способность макрофагов экспрессировать иммунорегуляторные молекулы PD-1 и PD-L1 позволяет рассматривать их не только как пассивный элемент стромы, но и как активных участников ответа на терапию ингибиторами контрольных точек. Вместе с тем клиническое значение различных субпопуляций макрофагов, их взаимосвязь с PD-L1 статусом опухоли и вклад в прогноз течения заболевания до настоящего времени остаются недостаточно изученными. В этом контексте представленное диссертационное исследование является своевременным и отвечает актуальной потребности клинической онкологии в разработке новых иммунологических критериев стратификации пациенток.

Автореферат диссертационной работы Калининчук А.Ю. отражает высокий уровень методологической проработки и научной новизны выполненного исследования. Работа основана на анализе репрезентативной клинической выборки пациенток с раком молочной железы, сформированной с учётом ключевых клинико-морфологических характеристик и молекулярных параметров опухоли. Для решения поставленных задач диссертантом использован современный и клинически релевантный комплекс методов, включающий иммуногистохимическое и мультиплексное иммунофлуоресцентное окрашивание с анализом межклеточных взаимодействий, а также технологию пространственной транскриптомики Visium 10x, позволяющую оценивать активность иммунных процессов

непосредственно в тканевом контексте. Выбор методического подхода является обоснованным и соответствует современным представлениям о комплексной оценке опухолевого микроокружения. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватным объёмом исследуемого материала, стандартизацией лабораторных протоколов и применением корректных методов статистической и биоинформатической обработки данных.

В ходе исследования получен ряд результатов, имеющих как фундаментальное, так и прикладное клиническое значение. Впервые выполнена детальная характеристика субпопуляций опухолеассоциированных макрофагов, экспрессирующих PD-1 и PD-L1, с учётом их поляризации, что позволяет уточнить представления о функциональной гетерогенности макрофагального звена иммунного микроокружения. Существенным достижением является прямое морфологическое и пространственное подтверждение межклеточных взаимодействий между PD-1- и PD-L1-позитивными иммунными клетками в опухолевой ткани, что имеет важное значение для понимания механизмов реализации эффекта иммунотерапии на тканевом уровне.

Применение пространственного транскриптомного анализа позволило выявить различия в транскриптомных профилях и активности иммунных сигнальных путей в стромальных нишах, обогащённых макрофагами, в зависимости от PD-L1 статуса опухоли, что расширяет возможности интерпретации иммунного фенотипа рака молочной железы с клинических позиций. Наиболее значимым с практической точки зрения результатом является установление статистически значимой ассоциации доли CD163-позитивных макрофагов с продолжительностью ответа на терапию атезолизумабом у пациенток с трижды негативным раком молочной железы, что позволяет рассматривать данный показатель как потенциальный предиктивный иммунологический маркёр эффективности лечения.

Таким образом, выполненная диссертационная работа обладает выраженной клинической направленностью, расширяет представления о роли макрофагального компонента опухолевого микроокружения в формировании ответа на иммуноонкологическую терапию и создаёт предпосылки для дальнейшей разработки практических алгоритмов иммуноморфологической стратификации пациенток. Автореферат диссертации отличается чёткой структурой, логичностью изложения и полнотой представления результатов исследования. Представленные научные положения, выводы и практические рекомендации являются обоснованными и полностью подтверждаются приведёнными данными.

Содержание автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Калинчук Анны Юрьевны на тему «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с клинико-морфологическими параметрами и PD-L1 статусом рака молочной железы», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой и

полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 16.10.2024). Автор диссертационной работы заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия» и 3.3.2 «Патологическая анатомия» (медицинские науки).

доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Фурсов Сергей Александрович

«09» февраля 2026 г.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Фурсова Сергея Александровича заверяю:

Ученый секретарь,
доктор медицинских наук, профессор



Осипенко Марина Федоровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, Тел.: +7 (383) 222-32-04, E-mail: rectorngmu@yandex.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Волченко Надежды Николаевны на автореферат диссертационной работы Калинчук Анны Юрьевны на тему «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с клинико-морфологическими параметрами и PD-L1 статусом рака молочной железы», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки)

Рак молочной железы сохраняет за собой статус одного из наиболее социально значимых онкологических заболеваний, что обусловлено высокой распространённостью и существенным вкладом в структуру смертности. Несмотря на прогресс в лечении, включающий внедрение иммуноонкологических препаратов, в частности ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1, эффективность терапии остаётся вариабельной, а надёжные предикторы ответа не определены. Ключевым фактором, влияющим на исход лечения, считается опухолевое микроокружение, а центральная роль в нём отводится опухоли-ассоциированным макрофагам. Эти клетки, обладая высокой пластичностью, активно участвуют в регуляции иммунного ответа, в том числе через механизм PD-1/PD-L1, и могут формировать иммуносупрессию. В связи с этим комплексное исследование макрофагального компонента, его фенотипических особенностей и взаимосвязи с PD-L1 статусом опухоли для прогнозирования эффективности химиоиммунотерапии представляет собой актуальную и практически значимую научную задачу, решение которой будет способствовать развитию персонализированной онкологии.

Автором впервые проведён комплексный фенотипический анализ опухоли-ассоциированных макрофагов с учётом экспрессии PD-1 и PD-L1, выявивший их связь с M1/M2-поляризацией, выполнена визуализация и количественная оценка прямых межклеточных взаимодействий между PD-1-

и PD-L1-позитивными иммунными клетками в ткани опухоли и установлена прогностическая роль доли CD163-позитивных макрофагов как фактора, ассоциированного с длительностью ответа на химиоиммунотерапию.

Представленные в автореферате материалы отражают комплексность и современный методологический уровень диссертационного исследования Калинчук А.Ю. Работа характеризуется достаточным объёмом исследованной когорты пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы, продуманным дизайном, адекватным поставленным задачам комплексом методов и корректной статистической обработкой данных. Использование самых современных методик (иммуногистохимии, мультиплексной иммунофлуоресценции и пространственного профилирования транскриптома Visium 10x) позволило провести всесторонний анализ опухолевого микроокружения с сохранением его пространственной архитектуры.

Значимость полученных результатов заключается в углублении представлений о функциональной пластичности и регуляторной роли макрофагов в иммунном микроокружении рака молочной железы, особенно в контексте сигнального пути PD-1/PD-L1. Практическая значимость определяется выявлением новых потенциальных иммуноморфологических предикторов эффективности иммунотерапии, что может быть использовано в дальнейшем для разработки усовершенствованных алгоритмов отбора пациентов, повышающих результативность лечения. Все разделы автореферата логически взаимосвязаны и демонстрируют выполнение поставленных задач и достижение цели исследования. Выносимые на защиту положения, выводы и рекомендации исследования обоснованы и подтверждены представленными в автореферате результатами.

Содержание автореферата позволяет заключить, что актуальность темы, новизна проведённого исследования, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования Калинчук А.Ю. на тему «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с

клинико-морфологическими параметрами и PD-L1 статусом рака молочной железы» соответствуют требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Автор диссертационной работы, Калинин А.Ю., заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующая отделом
онкоморфологии

Н.Н. Волченко

«03» 02 2026 г.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Волченко Н.Н. заверяю:

Ученый секретарь
кандидат биологических наук



Е.П. Жарова

Данные об авторе отзыва: Волченко Надежда Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Тел.: +7 (495) 945-87-09. E-mail: mnioi@mail.ru