

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора Гуляевой Людмилы Федоровны о научно-практической значимости диссертационной работы Ермака Никиты Андреевича «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Рак эндометрия является актуальной проблемой для здравоохранения во всем мире. Прогресс в онкоиммунологии позволил изменить подход к лечению злокачественных новообразований, в частности стало доступным применение ингибиторов контрольных точек иммунной системы. Однако при раке эндометрия результаты применения данной терапевтической стратегии являются ограниченными, что указывает на неполное понимание фундаментальных иммунных процессов, ассоциированных с реализацией терапевтических эффектов данного лечения. В частности, эффективность применения современной иммунотаргетной терапии, комбинации пембролизумаба и ленватиниба, при MSS/pMMR раке эндометрия составляет менее 40%. Исходя из столь скромных результатов, очевидно, что назначать лечение, опираясь исключительно на определение статуса микросателлитной нестабильности опухоли, недостаточно. В настоящий момент активно ведется поиск дополнительных предикторов эффективности лечения для формирования более четких показаний для назначения столь дорогостоящего и небезопасного лечения. Тема, несомненно, является актуальной и с практической, и с научно-фундаментальной точки зрения. Более подробное изучение проблемы позволяет лучше понять механизмы, лежащие в основе действия иммунотаргетных препаратов и обнаружить новые биомаркеры, а также в перспективе и мишени для терапии, что в дальнейшем повысит эффективность лечения.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании Ермака Н.А. были получены новые данные о выживаемости пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получающих иммунотаргетную терапию, при сроке наблюдения 45 месяцев, и впервые выделены клинико-морфологические характеристики,

ассоциированные с эффективной терапией. Впервые показано, как иммунотаргетная терапия влияет на изменение параметров иммунной системы в динамике и отмечено, что при проведении эффективной иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия наблюдается приближение состояния иммунной системы к состоянию больных с раком эндометрия неотягощенных прогрессированием и противоопухолевым лечением. Впервые показано, как цитокиновый профиль пациенток ассоциирован с эффективностью терапии и какие его изменения происходят в результате прогрессирования заболевания на фоне конвенциональной терапии, а также в ходе проводимой иммунотаргетной терапии. Впервые было рассмотрено, как наличие мутаций в генах *KRAS 12-13* и *PIK3CA 20* ассоциировано с изменением состава опухолевого микроокружения. Наиболее значимыми результатами являются обнаруженный иммунологический прогностический фактор эффективности терапии – доля CD8+CD69+ активированных лимфоцитов от общего пула CD8+ лимфоцитов статистически значимо ассоциировано с продолжительностью ответа на иммунотаргетную терапию при прогрессирующем MSS/pMMR раке эндометрия, а также выявленные показатели мониторинга эффективности иммунотаргетной терапии, связанные с эффективным лечением: MCP-1, VEGFR+ моноциты классической популяции, экспрессия CD14 на поверхности моноцитов, экспрессия VEGFR на поверхности моноцитов неклассической популяции и экспрессия PD-1 на поверхности общего пула лимфоцитов, пула цитотоксических лимфоцитов и на поверхности активированных клеток памяти; и показатель, связанный с неэффективной терапией – количество VEGFR+ неполяризованных клеток моноцитарного гейта.

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

Формулируемые в работе научные положения, выводы и практические рекомендации обладают высокой степенью обоснованности. Это обеспечено тем, что они непосредственно вытекают из полученных данных, достоверность которых подтверждается репрезентативной клинической выборкой, адекватно подобранным биологическим материалом и корректным применением спектра исследовательских методик.

В исследовании в качестве материала были использованы гепаринизированная венозная кровь, свежемороженая ткань опухоли эндометрия, формалин-фиксированная парафинизированная ткань опухоли эндометрия. Критерии включения пациентов четко определены, а дизайн

исследования является логичным и продуманным. Методологическая основа работы полностью соответствует поставленным целям и задачам. Примененный комплекс иммунологических, клеточных и молекулярно-биологических подходов полностью соответствует цели исследования и позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты. Применение методов современной статистики обеспечило точность расчётов и достоверность полученных выводов.

Результаты и выводы диссертации были представлены на 3-х российских научных конференциях. По теме исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК.

Структура и общая характеристика диссертации

Объём диссертационной работы составляет 135 страниц. Структура работы включает введение, четыре главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение). Изложенные материалы проиллюстрированы 9 таблицами и 25 рисунками, наглядно отражающими ключевые положения и результаты исследования. Библиографический список включает 151 литературный источник, из которых 10 – отечественных и 141 – зарубежных публикаций.

Во введении чётко обоснована актуальность темы, проанализирована степень её изученности, сформулированы цель и пять задач исследования. Раздел содержит описание научной новизны, теоретической и практической значимости работы, её методологической основы, а также соответствие паспортам научных специальностей. На защиту выносятся три основных положения.

Обзор литературы представляет собой систематизированный анализ современных данных об иммунотаргетной терапии при раке эндометрия и роли клеток иммунной системы в реализации терапевтических эффектов, а также возможную роль других факторов, в том числе системных (таких, как цитокины) и биологических свойств самой опухоли (мутационный статус и опухолевое микроокружение) в эффективности проводимой терапии.

В главе «Материалы и методы» детально охарактеризованы группы пациентов (с указанием критериев включения/исключения и типа биоматериала), а также представлена схема дизайна исследования. Подробно изложены протоколы пробоподготовки и методология количественного анализа с объяснением принципов использованных методов.

В главе «Результаты собственного исследования и их обсуждение» представлены и проанализированы данные, раскрывающие: эффективность

иммунотаргетной терапии у пациентов с прогрессирующим раком эндометрия и клинико-морфологические характеристики, ассоциированные с разными исходами; сравнительная характеристика иммунологических параметров больных раком эндометрия на разных этапах терапии и связь конкретных показателей с эффективностью иммунотаргетной терапии; функциональные изменения лимфоцитов периферической крови на разных этапах терапии; оценка связи прогрессирования и проводимой эффективной и неэффективной иммунотаргетной терапии с изменением цитокинового профиля больных раком эндометрия; влияние наличия соматических мутаций в генах *KRAS* и *PIK3CA* в опухоли эндометрия на эффективность проводимой терапии и популяционный состав микроокружения ткани рака эндометрия; поиск иммунологических параметров – предикторов эффективности иммунотаргетной терапии и разработка решающего правила для прогноза эффективности при прогрессирующем MSS/pMMR раке эндометрия.

По итогам диссертационного исследования сформулированы семь выводов, соответствующих цели и задачам работы, а также разработаны практические рекомендации.

Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов

Полученные в диссертационной работе результаты имеют существенную значимость, как для фундаментальной медицинской науки, так и для практической онкологии. Научная значимость исследования заключается в установлении особенностей ответа иммунной системы на терапию пембролизумабом и ленватинибом у больных прогрессирующим раком эндометрия. Выявленные клинико-морфологические характеристики, ассоциированные с различной длительностью ответа на иммунотаргетную терапию и значения иммунологических параметров, вносят вклад в понимание механизмов терапевтического действия комбинации пембролизумаба и ленватиниба. Полученные данные о влиянии биологических свойств опухоли (клеточный состав опухолевого микроокружения, статус соматических мутаций) и цитокинового профиля сыворотки крови на вариабельность иммунологических показателей вносят вклад в фундаментальные знания о патогенезе рака эндометрия. Практическая значимость связана с идентификацией нового иммунологического маркера, прогнозирующего ответ на иммунотаргетную терапию, и с разработкой решающего правила для прогноза эффективности иммунотаргетной терапии у пациентов с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия. Результаты открывают перспективу разработки тестов для стратификации пациенток и персонализации

иммунотаргетной терапии, что позволит повысить её клиническую эффективность.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и даёт представление об основных разделах работы и полученных результатов.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. При прочтении диссертации у меня появились вопросы дискуссионного характера:

1. Как следует из проведенного исследования, в опухолях пациентов с диагнозом рак эндометрия определялись статус MSI по анализу 5-ти моно/ди нуклеотидных повторов и наличию 4-х белков репарации неверно спаренных нуклеотидов MMR, как показатели для иммунотерапии. Возникает вопрос, совпадали ли эти показатели для опухоли одного и того же пациента?
2. Может ли определение экспрессии PD-L1 в опухолях MSS/pMMR быть дополнительным маркером эффективности терапии атезолизумабом и др препаратами?

В целом, я высоко оцениваю диссертационную работу Ермака Никиты Андреевича, в которой получен ряд результатов, важных для фундаментальной науки и клинической практики.

Заключение

Диссертационная работа Ермака Никиты Андреевича «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия» является самостоятельным и завершённым научным исследованием. В работе решена актуальная научная задача, связанная с поиском путей повышения эффективности иммунотаргетной терапии при прогрессирующем раке эндометрия. Полученные результаты расширяют представления о механизмах, лежащих в основе терапевтических эффектов пембролизумаба и ленватиниба, а также обосновывают возможность использования отдельных иммунологических показателей в качестве прогностических факторов ответа на терапию. Работа характеризуется достаточным объёмом проведённых исследований, корректной методологией и обоснованностью сформулированных выводов.

По актуальности темы, уровню научной проработки, объёму и качеству выполненных исследований, а также по значимости полученных результатов диссертационная работа 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), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Автор диссертационной работы, Ермак Н.А., заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Руководитель лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

доктор биологических наук, профессор

 Гуляева Л.Ф.

Подпись д.б.н., профессора Гуляевой Л.Ф. заверяю
ученый секретарь ФИТЦ ФТМ, д.б.н.



Колдышева Е.В.

Дата: « 04 » мая 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
630117, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, улица Тимакова, 2.
Телефон: +7 (383) 274-95-80. E-mail: director@frcftm.ru. Сайт: www.frcftm.ru.

Личную подпись:  заверяю

"04" мая 2026 г. подпись 

