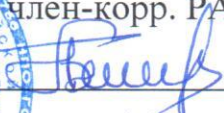


«УТВЕРЖДАЮ»

Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

член-корр. РАН, д.м.н., профессор



 А.М. Беляев

« 11 » декабря 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости 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 в диссертационный совет 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы выполненного исследования, её связь с планами медицинских отраслей науки и народного хозяйства

Рак молочной железы продолжает оставаться одной из ведущих причин онкологической смертности среди женского населения, несмотря на внедрение современных диагностических и лечебных подходов. Значительная клинико-биологическая гетерогенность данной нозологии определяет необходимость дальнейшего углублённого изучения факторов, влияющих на течение заболевания, риск прогрессирования и эффективность проводимой терапии.

В последние годы всё более очевидной становится ключевая роль опухолевого микроокружения в формировании биологических свойств рака молочной железы. Среди клеточных компонентов микроокружения особое место занимают опухоль-ассоциированные макрофаги, которые, обладая выраженной функциональной пластичностью, способны как поддерживать противоопухолевый иммунный ответ, так и формировать иммуносупрессивную среду, способствующую инвазии, метастазированию и терапевтической резистентности. Взаимодействие макрофагов с другими иммунными и опухолевыми клетками во многом реализуется через механизмы иммунных контрольных точек, прежде всего сигнальный путь PD-1/PD-L1.

Взаимодействие PD-1/PD-L1 рассматривается в настоящее время как один из центральных регуляторов противоопухолевого иммунитета и важнейшая терапевтическая мишень. При этом опухоль-ассоциированные макрофаги выступают не только как клетки-эффекторы иммунного ответа, но и как активные участники функционирования данной контрольной точки, что определяет их потенциальное значение в формировании чувствительности опухоли к ингибиторам PD-1/PD-L1. Однако роль различных фенотипических и функциональных субпопуляций макрофагов в этих процессах остаётся недостаточно изученной.

Несмотря на то что химиоиммунотерапия при раке молочной железы на сегодняшний день применяется ограниченно и преимущественно у пациентов с трижды негативным подтипом опухоли, её клиническое значение неуклонно возрастает. В этой связи особую актуальность приобретает поиск надёжных морфологических и иммунологических предикторов эффективности данного вида терапии. В настоящее время остаются недостаточно изученными количественное распределение PD-1- и PD-L1-позитивных макрофагов в опухолевом микроокружении, их связь с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, процессами

метастазирования, а также функциональные особенности этих клеток в зависимости от PD-L1 статуса опухолей молочной железы.

Таким образом, комплексное изучение макрофагального состава опухолевого микроокружения, его фенотипических и функциональных характеристик, а также взаимосвязи с PD-L1 статусом опухоли и эффективностью химиоиммунотерапии представляет собой актуальную научную задачу, имеющую существенное значение для развития современной онкологии и патологической анатомии, а также для совершенствования подходов к прогнозированию течения заболевания и персонализации терапии.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа Калинчук А.Ю. характеризуется высокой степенью научной новизны и содержит ряд оригинальных результатов, расширяющих современные представления о роли макрофагов в иммунном микроокружении рака молочной железы.

Автором впервые показано, что фенотип макрофагов, характеризующийся сочетанием экспрессии PD-1 и PD-L1, в большей степени ассоциирован с M2-поляризацией, тогда как PD-1-позитивный/PD-L1-негативный фенотип не отражает классическую M1–M2 дихотомию. Полученные данные дополняют существующие концепции функциональной пластичности опухоль-ассоциированных макрофагов.

Впервые выполнен пространственный транскриптомный анализ макрофаг-обогащённых участков опухолевой стромы при трижды негативном раке молочной железы с использованием технологии Visium 10x, что позволило выявить различия в транскриптомных профилях и активности иммунных сигнальных путей в зависимости от PD-L1 статуса опухоли.

Важным оригинальным результатом является визуализация и количественная оценка ко-локализаций PD-1- и PD-L1-позитивных иммунных клеток, включая макрофаги, в опухолевом микроокружении рака

молочной железы, что имеет принципиальное значение для понимания механизмов функционирования иммунных контрольных точек на тканевом уровне.

Кроме того, автором впервые установлена прогностическая значимость доли CD163-позитивных макрофагов в микроокружении опухоли как фактора, ассоциированного с длительностью ответа на химиоиммунотерапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у больных метастатическим или прогрессирующим трижды негативным раком молочной железы.

Степень обоснованности и достоверности использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

Диссертационная работа Калинчук А.Ю. выполнена на высоком методологическом уровне и характеризуется обоснованным выбором объектов исследования, корректной постановкой задач и адекватным подбором современных методов для их решения. Применённый комплекс морфологических, иммуногистохимических, мультиплексных иммунофлуоресцентных и молекулярно-биологических подходов полностью соответствует цели исследования и позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты.

Объём и структура исследуемого клинического материала являются достаточными для решения поставленных задач и проведения статистически обоснованного анализа. Формирование исследуемых групп выполнено с учётом клинико-морфологических параметров, молекулярно-биологического подтипа опухоли и PD-L1 статуса, что обеспечивает корректность межгрупповых сравнений и интерпретации полученных данных.

Морфологическая верификация опухолевого материала проведена в соответствии с современными классификационными и диагностическими критериями. Иммуногистохимические и иммунофлуоресцентные

исследования выполнены с использованием валидированных антител, стандартизированных протоколов и адекватных контрольных процедур.

Применение TSA-модифицированной мультиплексной иммунофлуоресценции позволило провести одновременную оценку нескольких иммунологических маркеров с сохранением пространственного контекста ткани, что существенно повышает информативность анализа опухолевого микроокружения.

Использование технологии пространственной транскриптомики Visium 10x для анализа макрофаг-обогащённых участков опухолевой стромы является методологически обоснованным и соответствует современным тенденциям развития молекулярной онкологии. Проведённый биоинформатический анализ выполнен с применением общепринятых программных инструментов и алгоритмов, что обеспечивает корректность интерпретации транскриптомных данных и выявленных биологических закономерностей.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием адекватных методов анализа, включая непараметрические критерии, ROC-анализ и бинарную логистическую регрессию. Выбор статистических подходов соответствует характеру исследуемых данных и позволяет обоснованно оценивать взаимосвязи между иммунологическими параметрами опухолевого микроокружения, клинико-морфологическими характеристиками и эффективностью химиоиммунотерапии.

Положения, выносимые автором на защиту, логично вытекают из полученных экспериментальных и клинико-морфологических данных, внутренне согласованы и подтверждены результатами комплексного анализа. Выводы диссертационной работы являются аргументированными, статистически обоснованными и отражают реальные закономерности, выявленные в ходе исследования.

Таким образом, используемые в диссертационной работе методы исследования, объём и качество проанализированного материала, а также

применённые подходы к статистической обработке данных обеспечивают высокую степень обоснованности и достоверности полученных результатов и сформулированных научных положений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в расширении современных представлений о роли опухоль-ассоциированных макрофагов в функционировании иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1 при раке молочной железы. В работе проведён комплексный анализ количественного и фенотипического состава макрофагов опухолевого микроокружения с учётом их экспрессии PD-1 и PD-L1, продемонстрирована связь выявленных характеристик с молекулярно-биологическим подтипом опухоли и её PD-L1 статусом. Существенным вкладом является визуализация межклеточных взаимодействий между PD-1- и PD-L1-позитивными иммунными клетками в опухолевой ткани, а также выявление различий в транскриптомных профилях макрофагов в зависимости от PD-L1 статуса рака молочной железы, что углубляет понимание механизмов иммунной регуляции опухолевого процесса.

Практическая значимость исследования определяется выявлением иммунологических параметров опухолевого микроокружения, ассоциированных с продолжительностью ответа на химиоиммунотерапию у больных раком молочной железы. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной возможности использования показателей макрофагального состава, в частности доли CD163-позитивных макрофагов, в качестве прогностических маркеров эффективности терапии ингибиторами PD-1/PD-L1. Представленные данные могут быть использованы при разработке и дальнейшем совершенствовании прогностических подходов, направленных на оптимизацию показаний к иммунотерапии и повышение эффективности лечения пациентов с раком молочной железы.

Соответствие содержания работы паспорту специальности

Содержание диссертационной работы Калинчук Анны Юрьевны соответствует паспортам научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия.

В рамках специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия исследование направлено на изучение молекулярно-клеточных механизмов опухолевого процесса при раке молочной железы, роли иммунного микроокружения в прогнозе заболевания и факторов, ассоциированных с эффективностью химиоиммунотерапии. В части специальности 3.3.2. Патологическая анатомия работа соответствует направлениям, связанным с прижизненной морфологической диагностикой опухолей, анализом структурных и иммунных компонентов опухолевой ткани и оценкой их прогностической значимости на основе морфологических и иммуногистохимических методов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы Калинчук А.Ю. могут быть использованы в научной и практической деятельности учреждений онкологического профиля при изучении иммунного микроокружения рака молочной железы и оценке факторов, ассоциированных с эффективностью химиоиммунотерапии.

Результаты исследования также могут быть учтены при разработке и валидации прогностических моделей и подходов к персонализации применения ингибиторов PD-1/PD-L1.

Материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии и патологической анатомии, а также в системе последипломного и дополнительного профессионального образования врачей.

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом

Диссертация Калинчук Анны Юрьевны изложена на 164 страницах машинописного текста, построена по классическому типу и включает введение, обзор литературы, разделы, посвящённые материалам и методам исследования, результатам собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список литературы.

В первой главе представлен аналитический обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы, посвящённых роли опухолевого микроокружения при раке молочной железы, с акцентом на функциональные особенности опухоль-ассоциированных макрофагов и механизмы иммунной регуляции, включая сигнальный путь PD-1/PD-L1. Обзор носит системный и критический характер, демонстрирует хорошую ориентированность автора в современном состоянии исследуемой проблемы и обосновывает выбор темы и постановку научных задач.

Во второй главе подробно изложены материалы исследования и использованные методы. Представлена характеристика клинического материала, включающего 66 наблюдений рака молочной железы, а также обоснован выбор морфологических, иммуногистохимических, мультиплексных иммунофлуоресцентных и молекулярно-биологических методов исследования, включая пространственную транскриптомику. Методическое изложение является полным, последовательным и воспроизводимым.

Третья глава содержит результаты собственных исследований автора, логично структурированные по основным направлениям анализа: количественная и фенотипическая характеристика макрофагов опухолевого микроокружения, оценка экспрессии PD-1 и PD-L1, анализ их взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и PD-L1 статусом опухоли, а также изучение транскриптомных особенностей макрофагов и факторов, ассоциированных с эффективностью химиоиммунотерапии. Результаты

представлены в виде таблиц и иллюстративного материала, что делает изложение наглядным и доступным для восприятия.

В заключении диссертации приведено обобщение основных результатов исследования, проведено их сопоставление с данными литературы и сформулированы выводы, логично вытекающие из полученных результатов. Практические рекомендации сформулированы чётко и основаны на выявленных закономерностях, с указанием возможностей их использования в научной и диагностической практике.

Язык изложения диссертации является научным, последовательным и выдержанным. Терминология используется корректно, логических и стилистических несоответствий в тексте не выявлено. Оформление работы в целом соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Таким образом, диссертационная работа Калинчук А.Ю. представляет собой логически завершённое самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с действующими требованиями, предъявляемыми к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Принципиальные замечания по существу диссертационного исследования отсутствуют.

Аннотация диссертации логично структурирована, оформлена в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы с использованием рисунков, таблиц и списка публикаций по теме диссертации. Все разделы аннотации соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям и выводам.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования Калинчук Анны Юрьевны опубликованы в 7 научных работах, в том числе в 5 статьях,

опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. По результатам выполненного исследования также получен 1 патент на изобретение. Содержание опубликованных научных работ полностью отражает основные положения, выводы и результаты диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Калинчук Анны Юрьевны «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с клинικο-морфологическими параметрами и PD-L1 статусом рака молочной железы» является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для онкологии и патологической анатомии. В работе обоснована предикторная ценность количества CD163-позитивных макрофагов в строме опухоли при прогнозировании длительности ответа на химиоиммунотерапию у больных раком молочной железы.

По актуальности темы, объёму и методическому уровню проведённого исследования, научной новизне и значимости полученных результатов, а также по количеству и качеству опубликованных работ диссертация соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Автор диссертационной работы, Калинчук 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).

Диссертационная работа рассмотрена, отзыв заслушан и обсуждён на заседании научного отдела биологии опухолевого роста федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №08/2026 от «10» февраля 2026 года.

Заведующий научным отделом биологии опухолевого роста
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук

 Имянитов Е.Н.

Подпись д.м.н., проф., член.-корр. РАН Имянитова Евгения Наумовича
«заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
Доктор медицинских наук



 Иванцов А.О.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России). 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. тел. +7(812) 43-99-555, e-mail: center.petrova@niioncologii.ru, сайт: www.niioncologii.ru.