

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Демидова Сергея Михайловича о научно-практической значимости диссертационной работы Калининской Анны Юрьевны «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)

Актуальность избранной темы исследования

Рак молочной железы остаётся одной из наиболее значимых проблем современной клинической онкологии, что обусловлено его высокой распространённостью, биологической гетерогенностью и значительным вкладом в структуру онкологической смертности. Несмотря на внедрение современных системных методов лечения, включая таргетную и иммуноонкологическую терапию, результаты лечения ряда подтипов заболевания, прежде всего трижды негативного рака молочной железы, по-прежнему остаются неудовлетворительными.

В клинической практике ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 применяются у пациенток с PD-L1-позитивным трижды негативным раком молочной железы, однако эффективность химиоиммунотерапии характеризуется выраженной вариабельностью. Даже при соблюдении формальных критериев отбора клинический ответ наблюдается лишь у части больных, а надёжные клинические и морфологические предикторы эффективности лечения до настоящего времени не определены. Это существенно ограничивает возможности персонализации терапии и рационального выбора лечебной тактики.

Одним из возможных объяснений гетерогенности клинического ответа является роль опухолевого микроокружения, которое в значительной степени определяет иммунный статус опухоли и её чувствительность к иммунотерапии. Особое место среди компонентов микроокружения занимают опухоль-ассоциированные макрофаги, обладающие выраженной функциональной пластичностью и способные участвовать как в противоопухолевых, так и в иммуносупрессивных процессах. Их вовлечённость в сигнальный путь PD-1/PD-L1 позволяет рассматривать макрофагальный компонент микроокружения как потенциально значимый фактор, влияющий на эффективность иммуноонкологического лечения.

В этой связи комплексное изучение макрофагального состава опухолевого микроокружения, его взаимосвязи с PD-L1 статусом опухоли и клиническими результатами химиотерапии при раке молочной железы представляет собой актуальную и клинически значимую научную задачу. Решение данной задачи имеет важное значение для углубления понимания механизмов терапевтической резистентности и поиска новых подходов к прогнозированию эффективности лечения.

Научная новизна исследования, результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа Калинчук А.Ю. содержит новые данные, расширяющие представления о роли опухоль-ассоциированных макрофагов в формировании иммунного микроокружения рака молочной железы и их взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами опухоли и PD-L1 статусом.

Впервые выполнен комплексный анализ фенотипических особенностей опухоль-ассоциированных макрофагов с учётом экспрессии PD-1 и PD-L1 в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы и PD-L1 статуса опухоли, что позволило уточнить представления о функциональной гетерогенности данной клеточной популяции.

С использованием методов мультиплексной визуализации впервые проведена количественная оценка пространственных взаимодействий между иммунными клетками опухолевого микроокружения, экспрессирующими PD-1 и PD-L1, и показаны особенности их ко-локализации в ткани опухоли. Кроме того, впервые с применением пространственного транскриптомного анализа выявлены различия в транскриптомных профилях участков опухолевой стромы, обогащённых макрофагами, в зависимости от PD-L1 статуса опухоли, включая особенности экспрессии генов, вовлечённых в иммунную регуляцию.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Калинчук А.Ю., отличаются высокой степенью обоснованности и логической непротиворечивости. Они базируются на результатах комплексного исследования, выполненного с использованием адекватного клинического материала и современных методов морфологического, иммунологического и молекулярного анализа.

В основу диссертационного исследования положен анализ опухолевого материала 66 пациенток с морфологически верифицированной инвазивной неспецифической карциномой молочной железы. В отдельную клинически значимую подгруппу включены 16 пациенток с метастатическим или

прогрессирующим трижды негативным раком молочной железы с PD-L1-позитивным статусом, получавших химиоиммунотерапию. Для анализа использовалась ткань первичной опухоли, фиксированная в формалине и заключённая в парафин, полученная до начала системного лечения, что обеспечивает корректность интерпретации иммунологических характеристик опухолевого микроокружения.

Критерии включения и исключения пациенток сформулированы чётко, дизайн исследования логичен и соответствует поставленным цели и задачам, несмотря на многоуровневый и методически сложный характер работы. Использованный комплекс методов, включающий иммуногистохимию, многоцветную иммунофлуоресценцию, пространственное профилирование транскриптома, а также современные методы биоинформатической и статистической обработки данных, является адекватным и достаточным для решения поставленных научных задач. Применение пространственно ориентированных подходов позволило всесторонне охарактеризовать фенотипические и функциональные особенности опухоль-ассоциированных макрофагов в контексте опухолевого микроокружения.

Статистический анализ выполнен корректно, с использованием современных методов обработки данных, что обеспечивает достоверность выявленных закономерностей и обоснованность сформулированных выводов. Все основные выводы логично вытекают из представленных результатов и не выходят за рамки полученных данных.

Апробация материалов диссертации осуществлялась на пяти научных конференциях российского уровня. По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, а также получен 1 патент на изобретение, что дополнительно подтверждает научную состоятельность и практическую ориентированность выполненной работы.

Структура и общая характеристика диссертации

Диссертационная работа Калинчук Анны Юрьевны изложена на 164 страницах машинописного текста и построена по классическому типу. Она включает введение, три главы (обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты собственных исследований и их обсуждение), заключение, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 18 рисунками. Список литературы содержит 182 источника, в том числе 5 отечественных и 177 зарубежных публикаций, что свидетельствует о широкой информированности автора о современном состоянии изучаемой проблемы.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, охарактеризована степень её разработанности, чётко сформулированы цель исследования и семь задач, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Также во введении изложены методология и методы исследования, показано соответствие диссертации паспортам научных специальностей и сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы носит аналитический характер и систематизирует современные представления о клеточном составе опухолевого микроокружения при раке молочной железы, известных субпопуляциях опухоли-ассоциированных макрофагов и их роли в регуляции иммунного ответа, включая влияние на функционирование системы иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1. Представленный обзор демонстрирует хорошую ориентированность автора в проблематике и логически подводит к постановке целей и задач собственного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны группы пациенток, включённых в исследование, приведены критерии включения и исключения, тип и особенности исследуемого материала. Дизайн исследования представлен в наглядной схеме. Детально изложены этапы подготовки материала, применённые методики и процедуры количественной оценки полученных данных с разъяснением принципов используемых подходов, что обеспечивает воспроизводимость исследования.

Глава «Результаты собственных исследований и их обсуждение» содержит систематизированное изложение полученных данных о макрофагальном составе опухолевого микроокружения в зависимости от клинико-морфологических характеристик рака молочной железы, особенностях транскриптного профиля макрофагов в зависимости от PD-L1 статуса опухоли, пространственной ко-локализации иммунных клеток, экспрессирующих PD-1 и PD-L1, а также результатах анализа иммунных показателей, ассоциированных с длительностью ответа на химиоиммунотерапию. Представленные результаты логично структурированы, сопровождаются иллюстративным материалом и обсуждаются в контексте данных современной литературы.

По итогам диссертационного исследования сформулированы шесть выводов, соответствующих цели и задачам работы, а также практические рекомендации, вытекающие из полученных результатов.

Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов

Результаты представленного диссертационного исследования обладают высокой ценностью для медицинской науки и клинической практики. В теоретическом плане работа вносит важный вклад в понимание роли иммунного микроокружения в биологии рака молочной железы, конкретизируя взаимосвязи между клеточным составом, транскриптомными особенностями опухоль-ассоциированных макрофагов и клинкоморфологическими характеристиками опухоли. С практической точки зрения, ключевым достижением является идентификация иммуногистохимического маркера, способного прогнозировать эффективность химиоиммунотерапии. Обнаруженная закономерность создает основу для разработки новых диагностических подходов, направленных на стратификацию пациентов и индивидуализацию лечения с применением ингибиторов иммунных контрольных точек, что потенциально может повысить результативность терапии.

Заключение

Диссертационная работа Калинчук Анны Юрьевны «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с клинкоморфологическими параметрами и PD-L1 статусом рака молочной железы», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой. В исследовании решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для онкологии и патологической анатомии, заключающаяся в углублённой характеристике опухоль-ассоциированных макрофагов как компонента опухолевого микроокружения, установлении их взаимосвязи с PD-L1 статусом рака молочной железы и обосновании иммунологического показателя, ассоциированного с длительностью ответа на химиоиммунотерапию.

Полученные автором результаты отличаются научной новизной, методической обоснованностью и расширяют современные представления о биологической роли макрофагального компонента опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Совокупность представленных данных подтверждает логичность поставленных целей и задач исследования и достаточность полученных результатов для формирования обоснованных выводов и практических рекомендаций.

По актуальности темы, объёму и уровню выполненных исследований, методическому качеству работы и значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует 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.

Таким образом, автор диссертационной работы, Калининчук Анна Юрьевна, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой онкологии лучевой диагностики
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

С.М. Демидов

«26» 01 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Сергея Михайловича Демидова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



И.Ю. Маклакова

«26» 01 2026 г.

620028, Россия, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сайт <https://usma.ru/> Тел: (343) 214-86-52 , Факс: (343) 214-85-95, email: usma@usma.ru

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Сетдиковой Галии Равиловны о научно-практической значимости диссертационной работы Калинчук Анны Юрьевны «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)

Актуальность темы выполненной работы

Рак молочной железы – наиболее распространённый тип рака среди женщин во всём мире. Прогресс в иммуноонкологии позволил изменить подход к лечению ряда злокачественных новообразований, в частности, стало доступным применение ингибиторов контрольных точек. Однако при раке молочной железы результаты применения этой стратегии лечения остаются зачастую ограниченными и непредсказуемыми, что указывает на неполное понимание фундаментальных иммунных процессов в опухолевом микроокружении.

Одна из проблем заключается в сложной и неоднозначной роли опухоль-ассоциированных макрофагов, которые являются ключевыми регуляторами иммунного ландшафта микроокружения опухоли. Эти клетки способны экспрессировать молекулы иммунных контрольных точек PD-L1 и PD-1, что связано с их переключением в проопухолевое состояние. Однако на данный момент нет систематических данных о распределении PD-1/PD-L1+ субпопуляций макрофагов в зависимости от молекулярного подтипа рака молочной железы и статуса PD-L1 опухоли, практически отсутствуют работы, напрямую демонстрирующие, как часто PD-L1+ макрофаги вступают в прямой контакт с PD-1+ иммунными клетками, чтобы реализовать свою супрессивную функцию, неясно, как экспрессия этих молекул связана с поляризацией макрофагов (M1/M2) и их влиянием на прогрессию опухоли,

не исследован потенциал опухоль-ассоциированных макрофагов, несущих PD-1/PD-L1, в качестве прогностических или предиктивных биомаркеров ответа на иммунотерапию.

Всё это подчёркивает необходимость комплексного изучения опухоль-ассоциированных макрофагов в контексте функционирования PD-1/PD-L1 иммунной контрольной точки. Такой подход позволит обнаружить новые биомаркеры и мишени для терапии, что в итоге повысит эффективность лечения и повысит уровень персонализации лечения.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании Калинин А.Ю. были получены новые данные, характеризующие связь между состоянием опухоль-ассоциированных макрофагов и ключевыми клинико-морфологическими параметрами рака молочной железы. Установлено, что фенотип PD1–PDL1+ более характерен для макрофагов с M2-поляризацией, в то время как PD1+PDL1– фенотип не имеет чёткой ассоциации с поляризационным статусом. С помощью метода пространственного транскриптомного анализа впервые выявлены существенные различия в транскриптомном профиле стромальных участков, инфильтрированных макрофагами, в зависимости от PD-L1 статуса опухоли, включая экспрессию генов иммунных контрольных точек. Визуализация и количественная оценка выявили прямые клеточные взаимодействия между PD-L1+ и PD-1+ клетками в опухолевом микроокружении. Наиболее значимыми являются обнаруженные иммунологические прогностические факторы: доля CD163+ макрофагов статистически значимо ассоциирована с продолжительностью ответа на химиоиммунотерапию при метастатическом тройном негативном раке молочной железы.

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 использован опухолевый материал 66 пациенток с морфологически верифицированной инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы, включая отдельную когорту 16 пациенток с метастатическим или прогрессирующим PD-L1-позитивным тройным негативным раком молочной железы, получавших химиоиммунотерапию. Для анализа применялась ткань первичной опухоли, фиксированная формалином залитая в парафин, взятая до начала лечения. Критерии включения пациентов чётко определены, а дизайн исследования, несмотря на сложность, является логичным и продуманным. Методологическая основа работы полностью соответствует поставленным целям и задачам. Комплекс современных методов, включая мультиплексную иммунофлуоресценцию и пространственное транскриптомное профилирование, позволил всесторонне охарактеризовать популяцию опухоль-ассоциированных макрофагов. Применение методов биоинформатики и современной статистики обеспечило точность расчётов и достоверность полученных выводов.

Результаты и выводы диссертации были представлены на 5 российских научных конференциях. По теме исследования опубликовано 7 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК, а также получен 1 патент на изобретение.

Структура и общая характеристика диссертации

Объём диссертационной работы составляет 164 страницы. Структура работы включает введение, три главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение). Изложенные материалы проиллюстрированы 43 таблицами и 18 рисунками, наглядно отражающими ключевые положения и результаты исследования. Библиографический список включает 182 литературных источника, из которых 5 – отечественных и 177 – зарубежных публикаций.

Во введении чётко обоснована актуальность темы, проанализирована степень её изученности, сформулированы цель и семь 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 о клеточном составе опухолевого микроокружения при раке молочной железы, известных субпопуляциях опухоль-ассоциированных макрофагов и их роли в эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек PD-1/PD-L1.

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: особенности макрофагального состава микроокружения в зависимости от клинικο-морфологических характеристик опухоли; транскриптомные профили макрофагов в контексте PD-L1 статуса; пространственное распределение (ко-

локализацию) иммунных клеток, экспрессирующих PD-1 и PD-L1; иммунологический предиктор длительности ответа на химиоиммунотерапию.

По итогам диссертационного исследования сформулированы шесть 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 определяется вкладом в расширение современных представлений о взаимосвязи макрофагального состава микроокружения с различными клинико-морфологическими параметрами опухоли, о взаимосвязи функциональных характеристик макрофагов с PD-L1 статусом опухоли. Практическая значимость связана с идентификацией нового иммунологического маркера, прогнозирующего ответ на иммунотерапию. Результаты открывают перспективу для разработки тестов для стратификации пациенток и персонализации терапии ингибиторами PD-1/PD-L1, что позволит повысить её клиническую эффективность.

Вместе с тем, представленные в диссертационной работе результаты закономерно формируют поле для дальнейшей научной дискуссии и патогенетического осмысления. Представляется целесообразным уточнить ряд аспектов интерпретации полученных данных:

1) С учётом выявленной функциональной неоднородности опухоль-ассоциированных макрофагов представляется дискуссионным патогенетический вопрос о роли PD-1/PD-L1-позитивных субпопуляций макрофагов в формировании иммуносупрессивного микроокружения опухоли – являются ли они активными драйверами иммунного уклонения либо отражают адаптивный ответ иммунной системы на опухолевый рост?

2) Выявленные пространственно верифицированные межклеточные контакты PD-1⁺ и PD-L1⁺ иммунных клеток в микроокружении рака молочной железы позволяют поставить вопрос о патогенетическом значении данных взаимодействий: отражают ли они ведущий механизм подавления противоопухолевого иммунного ответа или являются следствием уже сформированного иммунного фенотипа опухоли?

Заключение

Диссертационная работа Калинчук Анны Юрьевны «Характеристика макрофагов в опухолевом микроокружении: связь с клинко-морфологическими параметрами и PD-L1 статусом рака молочной железы» является самостоятельным и завершённым научным исследованием. В работе решена актуальная научная задача, связанная с изучением роли опухолю-ассоциированных макрофагов в формировании иммунного микроокружения рака молочной железы и оценкой их значения для прогнозирования эффективности химиоиммунотерапии.

Полученные результаты расширяют представления о взаимосвязи фенотипических и функциональных характеристик макрофагов с клинко-морфологическими параметрами опухоли и статусом PD-L1, а также обосновывают возможность использования отдельных иммунологических показателей в качестве прогностических факторов ответа на терапию. Работа отличается 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 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).

Официальный оппонент:

руководитель отделения морфологической диагностики
отдела онкологии ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»

доктор медицинских наук

«20» 01 2026 г.

Г.Р. Сетдикова

Подпись доктора медицинских наук Г.Р. Сетдиковой заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт и м. М. Ф. Владимирского»
доктор медицинских наук, профессор

«20» 01 2026 г.



Н.Ф. Берестень

129110 г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Сайт <https://monikiweb.ru/> / Тел : +7(499) 674-07-09. e-mail: mz_moniki_info@mosreg.ru