

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сперанского Дмитрия Леонидовича на диссертационную работу Хорошилова Максима Викторовича на тему: «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неоадьювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертационной работы

Рак молочной железы (РМЖ) прочно удерживает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения во всем мире. Одной из наиболее сложных проблем современной клинической онкологии остается лечение биологически агрессивных подтипов, таких как тройной негативный рак. Внедрение неоадьювантной химиотерапии позволило не только повысить частоту выполнения органосохраняющих операций, но и дало возможность оценивать чувствительность опухоли к системному воздействию *in vivo*. Однако достижение полного патоморфологического ответа, являющегося суррогатным маркером благоприятного прогноза, наблюдается далеко не у всех пациенток. В связи с этим поиск высокоспецифичных предикторов, позволяющих еще до начала лечения выделить группу лиц, чувствительных или резистентных к стандартным режимам неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), представляется крайне актуальной научно-практической задачей.

В последние годы парадигма изучения опухоли сместилась в сторону исследования иммунного микроокружения. Признание того факта, что инфильтрирующие опухоль лимфоциты (ИОЛ) играют ключевую роль в модуляции терапевтического ответа, открыло новые горизонты для персонализации лечения. Тем

не менее, стандартная морфологическая оценка ИОЛ не учитывает функциональную гетерогенность лимфоцитов. Диссертационная работа Хорошилова Максима Викторовича, посвященная углубленному изучению субпопуляционного состава иммунных клеток методом проточной цитометрии, восполняет существующие пробелы в понимании иммунных механизмов ответа на химиотерапию и является своевременным и актуальным исследованием.

Научная новизна результатов

Научная ценность диссертации Хорошилова М.В. заключается в оригинальном подходе к анализу локального иммунного статуса при раке молочной железы. Автором впервые проведено масштабное профилирование лимфоцитов, выделенных непосредственно из биоптатов опухоли до начала системного лечения, с акцентом на минорные популяции, а также с оценкой экспрессии контрольных точек иммунного ответа.

Принципиально новым является обнаружение того факта, что прогностическая значимость одних и тех же субпопуляций лимфоцитов может диаметрально различаться в зависимости от биологического подтипа опухоли. Для тройного негативного рака молочной железы автором установлена прямая корреляция между высокой плотностью CD8+CD28- Т-лимфоцитов, и достижением полного патоморфологического ответа. В то же время для люминального В HER2-негативного рака показано превалирующее значение других популяций, в частности активированных лимфоцитов CD4+CD25+.

Впервые на достаточном клиническом материале продемонстрировано, что высокая экспрессия молекулы PD-1 (CD279+) на лимфоцитах до начала лечения ассоциирована с высокой чувствительностью к химиотерапии при тройном негативном подтипе. Эти данные вносят существенный вклад в фундаментальную иммунологию и клиническую онкологию.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Данные диссертационной работы Хорошилова Максима Викторовича основаны на проспективном материале, включившем в анализ 179 пациенток с диагнозом рак молочной железы, что является репрезентативной выборкой для проведения глубокого статистического анализа. Исследование проведено на базе ведущего федерального учреждения - ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все диагнозы верифицированы морфологически и иммуногистохимически. Применение метода проточной цитометрии позволило объективизировать оценку ИОЛ, исключив субъективизм, присущий визуальным методам оценки. Сбор, систематизация и анализ полученной информации проведена на высоком уровне с учетом современных требований и технологий. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ MS Excel и IBM SPSS, где были применены непараметрические критерии статистики, корреляционный анализ по Спирмену, логистическая регрессия и ROC-анализ. В связи с чем полученные результаты, сформированные выводы и практические рекомендации являются научно-обоснованными положениями, достоверность которых достигнута за счет соответствия сформированной выборки пациентов поставленным цели задачам, правильным статистическим подходом к обработке полученных данных исследования.

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по классической схеме, изложена на 109 страницах и включает все необходимые разделы. Работа написана ясным научным языком, хорошо иллюстрирована табличным материалом, который детально отражает каждый этап исследования.

Во Введении автором обоснован выбор темы, актуальность которой не вызывает сомнений. Четко сформулированная цель работы - определение роли субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в качестве предикторов эффективности НАХТ - логично разделена на пять конкретных задач.

Первая глава представляет собой исчерпывающий литературный обзор. Автор анализирует 129 источников, из которых 124 - зарубежные публикации, что

свидетельствует об интеграции исследования в мировой научный контекст. Хорошилов М.В. последовательно рассматривает современные стандарты неoadьювантной терапии, механизмы действия различных цитостатиков на иммунную систему и текущие представления о фенотипическом разнообразии ИОЛ. Обзор выполнен критически и подводит к обоснованию необходимости собственного исследования.

Вторая глава посвящена материалам и методам. Приводится описание авторского протокола выделения лимфоцитов из биоптатов опухоли, а также протоколы лечения пациентов, включенных в исследование. Тщательность описания методики ферментативной и механической дезинтеграции ткани позволяет говорить о воспроизводимости исследования в других лабораториях. Четко прописаны панели антител и логика гейтирования при цитометрии, что крайне важно для иммунологических работ.

Третья глава является ключевой и содержит результаты собственных исследований. Здесь дается подробная клинико-морфологическая характеристика пациенток. Автор проводит полный анализ общего состава ИОЛ, показывая существенные различия между подтипами. Особый интерес вызывают данные о минорных популяциях.

Раздел, посвященный тройному негативному раку, убедительно доказывает, что активированные формы Т-клеток до начала лечения являются предиктором полного патоморфологического ответа на НАХТ. Автор аргументированно показывает, что популяция CD8+CD279+ (PD-1+) лимфоцитов служит надежным маркером ответа, что в целом согласуется с современными представлениями о иммуногенности данного подтипа РМЖ.

В разделе по люминальному В HER2-негативному раку продемонстрирована иная картина. Содержание цитотоксических Т-лимфоцитов с экспрессией PD1 (CD8+CD279+) напротив, явились фактором неблагоприятного прогноза при преодолении их порогового значения. Другими важными особенностями данного подтипа РМЖ явилось явное преобладание регуляторного иммунного статуса, что показано на примере благоприятного прогностического фактора в виде повышенного

содержания активированных Т-лимфоцитов (CD4+CD25+) и сниженного содержания цитотоксических NK клеток (CD3-CD16+CD56+).

Отдельного упоминания требует выполненный автором глубокий анализ когорты пациенток с пограничным (ER-low) статусом экспрессии рецепторов эстрогенов. Данная группа больных традиционно представляет наибольшую сложность как в плане выбора терапевтической тактики, так и в плане прогнозирования эффективности лечения. Автору удалось выявить уникальные иммунологические особенности опухолей с низким уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов, которые, как показывает исследование, занимают промежуточное положение между классическими люминальными и тройными негативными формами заболевания, что позволяет использовать эти показатели для стратификации риска прогрессирования и выбора более агрессивных режимов лечения.

Финальная часть главы посвящена разработке математических моделей. Автор предлагает конкретные пороговые значения (cut-off) для лимфоцитов CD8+CD28-, CD8+CD279+, CD4+CD25+ и CD3-CD16+CD56+.

В Заключение автор проводит синтез полученных результатов, обсуждает их в контексте существующих теорий иммуносупрессии и активации. Выводы полностью соответствуют задачам исследования, являются конкретными и обоснованными. Практические рекомендации четко указывают, как и какие показатели следует использовать в клинической практике для оптимизации лечения.

Диссертация оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Автореферат полностью отражает результаты, изложенные в диссертации.

Научно-практическая значимость и внедрение

Практическая ценность работы Хорошилова М.В. заключается в разработке новых диагностических критериев. Внедрение предложенных иммунологических

тестов в алгоритм обследования больных раком молочной железы позволяет осуществлять прецизионный отбор пациенток для проведения стандартной неоадьювантной химиотерапии. Это не только повышает эффективность лечения, но и позволяет избежать необоснованной токсичности у лиц с прогнозируемой резистентностью.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую и научную деятельность отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения и лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, что подтверждается соответствующим актом внедрения в практическую деятельность (12.12.2024). Теоретические положения работы могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии и иммунологии медицинских вузов.

Замечания и дискуссионные вопросы

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне и производит положительное впечатление. В качестве пожелания для дальнейшей работы можно предложить расширение панели исследуемых маркеров за счет молекул, характеризующих метаболическое состояние Т-клеток в микроокружении. Также в порядке дискуссии хотелось бы спросить автора: почему в данное исследование не были включены пациентки с HER2-позитивным подтипом РМЖ? Однако данный вопрос носит уточняющий характер и не снижает общую высокую оценку диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Хорошилова Максима Викторовича «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неоадьювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным, законченным научным исследованием, в котором содержится решение важной задачи — совершенствование прогнозирования эффективности неоадьювантной химиотерапии на основе изучения локального иммунного статуса опухоли. Диссертационная работа соответствует всем

требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.00.14 – Онкология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре), доцент,
профессор кафедры онкологии,
гематологии и трансплантологии Института НМФО
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России



Сперанский Дмитрий Леонидович
«05» мая 2026 г.

Подпись д.м.н., доцента Сперанского Д.Л. «Заверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России



Емельянова Ольга Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Адрес 400066, г. Волгоград, площадь павших Борцов, зд. 1, тел. +7(8442)38-50-05
www.volgmed.ru, E-mail: post@volgmed.ru