

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-
технологическому развитию
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор фармацевтических наук,
профессор В.В. Тарасов



2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертации Хорошилова Максима Викторовича на тему: «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неоадьювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертации

Несмотря на успехи лекарственного лечения, рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей причиной онкологической смертности среди женщин. Традиционные клинические и молекулярно-генетические критерии часто оказываются недостаточными для персонализации терапии, что диктует необходимость поиска новых точных инструментов для прогнозирования эффективности лечения.

Диссертационное исследование Хорошилова М.В. посвящено одной из наиболее актуальных проблем в лечении HER2-негативного РМЖ – изучению иммунного микроокружения и поиску предиктивных маркеров ответа на неоадьювантную химиотерапию (НАХТ). В контексте достижений современной терапии, диссертация фокусируется на значимости исследования субпопуляционного состава лимфоцитов,

инфильтрирующих опухоль методом проточной цитометрии. В рамках работы впервые показано, что для предсказания полного патоморфологического ответа (pCR) особую ценность представляют выявленные предикторы: сочетание высоких уровней содержания CD8+CD279+ (PD1+) и CD3+CD16+CD56+ (NKT), вне зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли.

Актуальность работы состоит и в создании фундамента для прецизионного выбора терапии. Полученные иммунологические данные позволяют уже на этапе биопсии выделять пациенток, резистентных к стандартным режимам НАХТ, и обоснованно корректировать тактику, что вносит существенный вклад в развитие клинической онкоиммунологии.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Хорошилова М.В. непосредственно связана с планом научно-исследовательских работ, выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований в НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова и утверждена на заседании ученого совета НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Иммунология.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые в России проведено детальное исследование субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль лимфоцитов с использованием метода проточной цитометрии у пациентов с HER2-негативным раком молочной железы с целью определения их предиктивной роли в ответе на неоадьювантную химиотерапию. В ходе исследования были получены следующие оригинальные результаты:

- Доказана высокая предиктивная значимость минорных субпопуляций лимфоцитов, ранее не изучавшихся в контексте эффективности неоадьювантной химиотерапии. Установлено, что фактором достижения полного патоморфологического ответа (RCB 0) при тройном негативном подтипе (ТН РМЖ) является не общая плотность иммунного инфильтрата, а степень содержания PD1-позитивных лимфоцитов (CD8+CD279+) и CD8+CD28- Т-клеток, что ранее не было описано в отечественной и зарубежной литературе.

- Разработана и научно обоснована уникальная прогностическая модель для ТН РМЖ, основанная на сочетанной оценке содержания CD8+CD279+ и НКТ-клеток (CD3+CD16+CD56+). Впервые продемонстрировано, что превышение пороговых значений по данным маркерам позволяет предсказать высокую чувствительность к химиотерапии (частота RCB 0 – 87,5%).
- Определена разнонаправленная роль PD-1-позитивных лимфоцитов (CD8+CD279+) в зависимости от биологического подтипа РМЖ. При ТН РМЖ данный маркер ассоциирован с ответом на лечение, в то время как при люминальном В HER2-негативном подтипе высокий уровень этих клеток, напротив, является признаком иммунного истощения и фактором резистентности.
- Представлены уникальные данные о специфическом иммунологическом профиле опухолей с низкой экспрессией эстрогенов (ER-low). Впервые проведено сравнение этого подтипа с «классическими» вариантами РМЖ, выявившее статистически значимое снижение уровня активированных Т-клеток (CD4+CD25+), что открывает новые перспективы в понимании биологии этой группы опухолей.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Исследование, проведенное Хорошиловым Максимом Викторовичем, имеет научную и практическую значимость. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)», и паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология (Медицинские науки), направлению исследований п.3 «Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты». Научная ценность работы определяется расширением представлений о механизмах противоопухолевого иммунитета и роли отдельных минорных субпопуляций лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, в ответе на химиотерапию. Практическая значимость исследования заключается в возможности выделения подгрупп пациенток с максимальной вероятностью достижения ответа на неoadьювантную химиотерапию. Результаты, полученные соискателем, внедрены в практику лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий, а также

в лечебный процесс НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, что подтверждено соответствующим актом внедрения в практическую деятельность (12.12.2024).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты исследования и сформулированные в работе выводы, научные положения могут быть использованы для создания методических рекомендаций и в клинической практике научно-исследовательских центров при планировании неoadьювантного лечения пациентов с HER2-негативным РМЖ. Метод проточной цитометрии с оценкой субпопуляций лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, может быть рекомендован как метод первичного обследования пациентов до начала терапии.

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформирована база данных 179 пациентов и проведена статистическая обработка результатов, которая оформлена в виде диссертационного текста. Автором лично сформулированы выводы и практические рекомендации, а также подготовлены публикации по теме исследования.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационное исследование Хорошилова М.В. выполнено в традиционном стиле и изложено на 109 страницах машинописного текста. Структура работы классическая: она включает введение, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов, главы с результатами собственных исследований, заключение и обоснованные выводы. Список литературы содержит 129 источников, значительная часть которых опубликована в последние годы, что подтверждает актуальность и современность использованной информационной базы.

Работа характеризуется высокой степенью наглядности и аргументированности: она иллюстрирована 37 таблицами и 4 рисунками, которые детально демонстрируют выявленные закономерности. Методический уровень исследования является высоким: применение метода многоцветной проточной цитофлуориметрии в сочетании с адекватной статистической обработкой данных на репрезентативной выборке пациентов

гарантирует достоверность и воспроизводимость полученных результатов. Текст написан строгим академическим языком, логически структурирован и полностью отвечает всем нормативным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Представленный автореферат адекватно и полно отражает основное содержание, ключевые положения и выводы работы. Основные результаты исследования прошли необходимую апробацию и опубликованы в 4 статьях в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России.

Замечания по диссертации

При изучении диссертационной работы и автореферата принципиальных замечаний по содержанию, методике проведения исследования и достоверности результатов не выявлено. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и демонстрирует решение поставленных задач, выводы логичны, а практические рекомендации обоснованы. Автореферат соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России и отражает ключевые положения исследования.

Заключение

Представленная диссертационная работа Хорошилова Максима Викторовича является законченной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научной задачи выявления прогностической и предиктивной роли отдельных субпопуляций инфильтрирующих опухоль лимфоцитов у больных HER2-негативным раком молочной железы, получающих неоадьювантную химиотерапию, что имеет существенное значение для развития онкологии и иммунологии.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований и практической значимости диссертация соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (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 года №1786, от 25 января 2024 г. №62), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Иммунология.

Отзыв на диссертацию Хорошилова Максима Викторовича «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неоадьювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы» обсужден и одобрен на совместном заседании Института персонализированной онкологии Научно-технологического парка биомедицины и кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

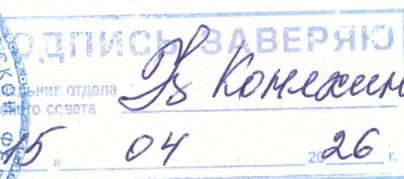
Протокол заседания № 85.03.01/206-04 от «14» апреля 2026 г.

Директор Института персонализированной онкологии
Научно-технологического парка биомедицины,
профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, доцент

Секачева Марина Игоревна

Профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

Калюжин Олег Витальевич



Ю. Комлев

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119048, г. Москва, улица Трубецкая д. 8, стр. 2

Тел.: 8-495-609-14-00; e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru; <https://www.sechenov.ru>