«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель генерального директора
по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
_____ Б. Я. Алексеев
«11» ноября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы Ереминой Екатерины Николаевны на тему «Морфологические и молекулярно-генетические предикторы течения меланомы кожи», 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 специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы выполненного исследования

Меланома кожи остается одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей, а прогнозирование ее течения является важнейшей задачей, определяющей тактику лечения и последующего наблюдения. На сегодняшний день разработан ряд прогностических моделей и инструментов, основанных преимущественно на клинико-морфологических параметрах, в частности система стадирования AJCC (8-е издание, 2017 г.; 9-е издание системы стадирования AJCC Version 9 Cancer staging system; College of American pathologists), интегрирующая толщину опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, наличие изъязвления и микросателлитов, а также специализированные онлайн-калькуляторы, позволяющие оценить риск метастазирования. Однако, как справедливо отмечает автор, существующие модели зачастую содержат ряд ограничений: они часто созданы для конкретных подгрупп пациентов и могут быть менее применимы к неоднородной популяции в реальной

клинической практике, а также, как правило, фокусируются на ограниченном наборе критериев оценки, не проводя сравнительного анализа прогностической ценности расширенного спектра факторов для решения различных задач – прогнозирование исхода и планирования дальнейшего наблюдения.

Ключевой нерешенной задачей в противоопухолевой терапии является отсутствие персонализированных инструментов для стратификации риска прогрессирования и летального исхода на этапе первичной диагностики, а также соответствующих алгоритмов динамического наблюдения. Биологическим основанием для создания таких инструментов служит взаимодействие фенотипических особенностей, во многом обусловленных полиморфизмом гена *MC1R*, и локального противоопухолевого иммунитета. Несмотря на признанную роль каждого из этих факторов в отдельности, их совокупный прогностический вклад и характер взаимосвязи в конкретных региональных популяциях остаются малоизученными.

В связи с изложенным, тема диссертационного исследования Е.Н. Ереминой, направленного на изучение прогностической роли клинико-морфологических и молекулярно-генетических параметров для оптимизации алгоритмов диагностики и динамического наблюдения у больных меланомой кожи, представляется несомненно актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые для пациентов с меланомой кожи Красноярского края охарактеризована частота встречаемости полиморфных вариантов гена *MC1R*, ассоциированных с высоким риском агрессивного течения, и выявлены ассоциации данных вариантов с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Показано, что наиболее распространенным вариантом является *R160W* (суммарная частота носительства 21,1 %), а гомозиготное носительство *I155T* в данной популяции не зарегистрировано.

Впервые в региональной когорте с применением многофакторного анализа установлено, что носительство минорных аллелей С (полиморфизм *D294H*, *rs1805009*) и С (полиморфизм *I155T*, *rs1110400*) гена *MC1R* ассоциировано с повышенным риском летального исхода.

Установлено, что прогностическая значимость иммунного микроокружения меланомы определяется не фенотипическим профилем инфильтрирующих клеток, а количественной плотностью и структурной организацией лимфоцитов: наиболее благоприятный прогноз ассоциирован с формированием третичных лимфоидных структур – 5-летняя выживаемость в этой группе составила 96,2%, тогда как при скудной лимфоидной инфильтрации она снижается до 67,7%.

На основе комплексного сравнительного анализа разработана высокоточная логистическая регрессионная модель оценки индивидуального 5-летнего риска смерти (AUC = 0,927, общая точность 83,9 %), интегрирующая ключевые клинико-морфологические и иммунологические предикторы.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о патогенетических механизмах развития и прогрессирования меланомы кожи. Впервые для региональной популяции Красноярского края систематизированы данные о полиморфизмах гена MC1R и их связи с клинико-морфологическими особенностями течения опухолевого процесса, что вносит вклад в понимание генетической архитектуры заболевания в России. Многофакторный анализ подтвердил независимую прогностическую роль опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и продемонстрировал ассоциацию носительства аллелей гена MC1R с повышенным риском летального исхода.

Практическая значимость работы определяется созданием внедряемых в клиническую практику инструментов. Разработана и зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности программа для ЭВМ, реализующая математическую модель оценки 5-летнего риска летального исхода, обладающую диагностической точностью 83,9% (AUC = 0,927) и предоставляющую врачу количественную оценку индивидуального риска. Предложен клинический алгоритм динамического наблюдения, позволяющий дифференцировать периодичность и объем обследований на основе интегральной оценки генетического профиля (*MC1R*) и стандартных прогностических факторов, что способствует переходу от унифицированного подхода к

персонализированному. Выявленные клинико-фенотипические и молекулярно-биологические характеристики, ассоциированные с носительством полиморфизмов *MC1R*, могут служить ориентиром для врача-онколога при идентификации пациентов с потенциально высоким риском агрессивного течения заболевания на этапе первичной диагностики.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, высоким методологическим уровнем работы с использованием современных информативных методов. В настоящей диссертационной работе положены современные теоретические и практические основы отечественной и зарубежной онкологии, дерматоонкологии, патологической анатомии и молекулярной биологии, генетики.

У группы пациентов (n = 213) были изучены клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики меланомы кожи, оценена их прогностическая значимость в зависимости от основных параметров заболевания (стадия, толщина опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, наличие изъязвления, сосудистой инвазии и метастазов). Также был проведен комплексный анализ иммунного микроокружения опухоли (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, TILs) с оценкой их субпопуляционного состава (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+) с помощью иммуногистохимического метода, а также исследованы ассоциации полиморфных вариантов гена рецептора меланокортина-1 (*MC1R: R151C, R160W, D294H, R163Q, I155T*) с клиническим течением заболевания и показателями выживаемости. В качестве предикторов неблагоприятного исхода были проанализированы: носительство минорных аллелей *MC1R*.

Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала и использованием методов математического моделирования.

Личный вклад автора

Личный вклад автора включает в себя анализ литературных источников, составления дизайна работы, подготовку научных публикаций и докладов. Соискатель непосредственно осуществлял сбор эмпирических данных, выполнял интерпретацию результатов и статистическую обработку полученного материала, формирование специализированной электронной базы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы, приведенные в диссертации, рекомендуется использовать в клинической практике врачей-онкологов в условиях специализированных онкологических диспансеров и отделений, оказывающих помощь пациентам с меланомой кожи. Целесообразно определение полиморфизмов гена *MC1R* у пациентов с I – II фототипом кожи и/или толщиной опухоли > 2 мм как перспективного метода дополнительной стратификации риска агрессивного течения меланомы кожи; включение в рутинное гистологическое описание оценки уровня и характера TILs по трехбалльной шкале с обязательным указанием наличия организованных третичных лимфоидных структур; использование зарегистрированной программы для автоматизированного расчета индивидуального 5-летнего риска летального исхода. Основные положения работы могут быть внедрены в образовательные программы последипломного образования по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам: 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 19 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе цитирования (Scopus), одна программа для ЭВМ.

Замечания по работе

Диссертационная работа представляет собой рукопись на русском языке объемом 170 страниц машинописного (компьютерного) текста и состоит из обзора литературы, главы описания материала и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении автором подчеркнута актуальность и степень разработанности темы, сформулирована цель и поставлены задачи, показаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе – обзор литературы, автор провела тщательный анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых молекулярно-биологическим и морфологическим особенностям меланомы кожи, роли различных факторов в канцерогенезе, а также современным представлениям о функциях обозначенных генов в опухолевых тканях. Отдельно автор говорит о перспективах использования полученных результатов в диагностике и терапии меланомы кожи.

Во второй главе автором подробно представлены исчерпывающие сведения о материалах и методах диссертационного исследования, где отдельно следует подчеркнуть использование автором передовых молекулярно-биологических методик для анализа маркеров внутриклеточной и межклеточной регуляции, количественной оценки Т-клеточного иммунного компонента опухоли.

Далее следуют главы, посвященные собственным результатам и их обсуждению, где охарактеризована частота встречаемости полиморфных вариантов гена *MC1R – R151C* (rs1805007), *R160W* (rs1805008), *D294H*

(rs1805009), *R163Q* (rs885479), *I155T* (rs1110400); распределения цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток в опухоли.

Работа иллюстрирована 24 рисунками и 41 таблицей. Библиография включает 201 источников, из которых 52 отечественных и 166 иностранных.

В заключении автор приводит итог выполненного диссертационного исследования.

Диссертация Е.Н. Ереминой характеризуется высокой научной новизной, целостностью и логичностью изложения материала, комплексным подходом к изучению биологии меланомы кожи с учётом влияния как клинических, так и молекулярно-биологических факторов.

Работа отличается тщательным анализом отечественных и зарубежных данных, сочетанием клинического, морфологического, молекулярно-биологического (генетического) и статистического подходов, а также обоснованными выводами, имеющими теоретическое и практическое значение.

Диссертация содержит научно значимые результаты, которые расширяют современные представления о биологии атипичных меланоцитов, могут быть использованы для совершенствования диагностики, прогнозирования и индивидуализации лечения пациенток.

Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно–Ясенецкого Минздрава России (договор №2.4 от 26.03.2019).

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертация Ереминой Екатерины Николаевны «Морфологические и молекулярно-генетические предикторы течения меланомы кожи», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи — оптимизация алгоритмов диагностики и динамического наблюдения у больных меланомой кожи на основе изучения прогностической роли клинико-морфологических и молекулярно-

генетических параметров, что имеет большое научно-практическое значение для развития онкологии и медицинской науки в целом.

По актуальности темы, научной новизне и значимости полученных результатов, а также по количеству и качеству опубликованных работ диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор, Екатерина Николаевна Еремина, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Диссертационная работа рассмотрена, отзыв заслушан и обсуждён на заседании отдела цифровой онкоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, протокол № 23 от «11» ноября 2026 года.

Заведующий отделом
цифровой онкоморфологии
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
д.м.н. Демяшкин А.Г.

Подпись д.м.н. Демяшкина А.Г. «заверяю».

Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
к.б.н. Жарова Е. П.

Контактная информация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3, тел. +7(495) 150-11-22, e-mail: contact@nmicr.ru, сайт: www.mnioi.nmicr.ru