

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной
работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
к.м.н. Хавкина Е.Ю.



2026г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На основании решения совместного межкафедрального заседания кафедры онкологии и кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Ингибиторы контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с распространенным раком шейки матки» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре онкологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пардабекова Олеся Анатольевна, 1992 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2015 году по специальности «Лечебное дело».

В 2024 году прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре к Новокузнецкому государственному институту усовершенствования врачей — филиалу федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 27-од от 21 марта 2024 г.).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 20/24-24 от 10 июня 2024 года выдана в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С ноября 2020 года работает в должности врача-онколога химиотерапевтического отделения №1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

Научный руководитель:

Лядов Владимир Константинович, доктор медицинских наук, доцент. Основное место работы, должность: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий онкологическим отделением №4.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Ингибиторы контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с распространенным раком шейки матки», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи по улучшению результатов лечения пациенток с распространенным раком шейки матки путем выявления клинико-лабораторных и морфологических предикторов эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований у женщин, для которого характерны высокие показатели заболеваемости и смертности, особенно в странах с низким и

средним уровнем дохода. Всемирной организацией здравоохранения была запущена программа для ускорения ликвидации РШМ как проблемы общественного здравоохранения, которая включает три основных принципа: вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), эффективный скрининг (мазок Папаниколау, тест на ВПЧ, кольпоскопия) и лечение предраковых заболеваний. Несмотря на это, по данным GLOBOCAN 2022 РШМ является наиболее распространённым видом онкогинекологических заболеваний и занимает 8-е место в структуре онкологической заболеваемости.

В мире ранние стадии РШМ выявляются у 40–50% пациенток, местно-распространенные – у 35–40% женщин, отдаленные метастазы на момент диагностики имеются у 10–25% заболевших. Общая 5-летняя выживаемость для всех стадий составляет 67%: 91% для ранней стадии, 60% для местно-распространенного заболевания и 19% для метастатического заболевания. Наиболее распространенными гистологическими вариантами болезни являются плоскоклеточный рак (80%) и аденокарцинома (20%), в то время как другие гистологические подтипы выявляются редко.

Несмотря на то, что радикальные хирургические вмешательства или химиолучевая терапия (ХЛТ) являются эффективными методами лечения РШМ на ранних или местно-распространенных стадиях, возможности терапии метастатического РШМ или при рецидивирующем заболевании после ХЛТ ограничены.

При этом проведенные в последние годы клинические испытания с использованием таргетной терапии, конъюгированных моноклональных антител, иммунотерапевтических препаратов показали высокую эффективность в некоторых группах пациенток. Учитывая, что у значительного числа пациенток РШМ демонстрируется высокий уровень экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1), применение ингибиторов PD-1/PD-L1 является перспективным терапевтическим направлением. Так исследование KEYNOTE-158 показало, что монотерапия пембролизумабом

рецидивирующего или метастатического РШМ позволяет добиться медианы общей выживаемости (ОВ) 11 месяцев и частоты объективного ответа (ЧОО) 14,6% у PD-L1-позитивных пациенток. Монотерапия другим анти-PD-1 препаратом ниволумабом в исследовании CheckMate 358 показала ЧОО 26%, а медиана ОВ достигла 21,6 мес. Сравнение цемиплимаба с химиотерапией во 2 линии терапии продемонстрировало выигрыш в медиане ОВ, медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ЧОО, которые составили 11,5 месяцев, 4,2 месяца и 17,8%, соответственно.

В качестве первой линии терапии на текущий момент применяется химиотерапия с включением платины, бевацизумаба и пембролизумаба, что обосновано результатами исследований GOG 240, где добавление бевацизумаба к химиотерапии привело к увеличению общей выживаемости с 13,3 до 17 мес., и KEYNOTE-826, в котором добавление пембролизумаба к стандартной терапии первой линии увеличило ОВ до 28,6 против 16,5 мес. (отношение рисков (ОР) 0.60 [95% доверительный интервал (ДИ), 0.49 - 0.74]). По результатам подгруппового анализа последнего исследования отмечено, что пациентки с PD-L1-негативной опухолью, с de novo метастатическим РШМ и в возрасте старше 65 лет не выигрывали от добавления пембролизумаба. Учитывая умеренную ЧОО при добавлении ингибиторов PD-1/PD-L1 к стандартной цитотоксической терапии даже в группе PD-L1-позитивных опухолей, а также высокую стоимость иммунотерапии, поиск предиктивных биомаркеров представляет собой первостепенную задачу при использовании ИКТИ в лечении РШМ. Помимо экспрессии PD-L1 изучаются такие факторы как микросателлитная нестабильность, мутационная нагрузка опухоли, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, параметры периферической крови и другие.

Выявление надежных маркеров ответа на иммунотерапию позволит прогнозировать эффективность лечения в рутинной клинической практике и, следовательно, избежать ненужной иммуноопосредованной токсичности, а также снизить экономические затраты на лечение.

Вариабельная частота и длительность ответа при использовании пембролизумаба при лечении распространенного РШМ, а также отсутствие надежных предикторов его эффективности в реальной клинической практике позволили нам сформулировать цель и задачи диссертационного исследования.

В результате работы оценена эффективность и безопасность применения ИКТИ у пациенток с распространенным РШМ в условиях реальной клинической практики.

Наиболее ценным результатом работы оказалось выявление предикторов, влияющих на ответ при применении ИКТИ и выживаемость пациенток.

Таким образом, диссертационная работа «Ингибиторы контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с распространенным раком шейки матки» следует признать завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научная задача по улучшению результатов лечения пациенток с распространенным раком шейки матки путем выявления клинико-лабораторных и морфологических предикторов эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям.

Результаты выполненной работы могут быть использованы в клинической практике врача-онколога для лечения пациенток с распространенным РШМ.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Диссертант активно участвовал в разработке дизайна и методик исследования. Он самостоятельно выполнил поиск и анализ современных международных и отечественных исследований, посвященных тематике диссертационной работы, что стало основой обзора литературы. Также соискатель непосредственно занимался противоопухолевым лечением и

коррекцией побочных эффектов. Им создана база данных, проведена статистическая обработка, а затем выполнен анализ и оценка полученных результатов. Автор сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Результаты исследования представлены автором на российских научно-практических конференциях и опубликованы в научных статьях.

Таким образом, Пардабекова Олеся Анатольевна принимала непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах исследования: проектирование, проведение исследования, обсуждение и публикация полученных результатов.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Отраженные результаты исследования являются достоверными, что подтверждается большой выборкой пациенток (96 человек), глубоким анализом материала и использованием современных методов статистической обработки результатов. Выводы, практические рекомендации подтверждены полученными результатами исследования, согласуются с целями, задачами исследования и положениями, выносимыми на защиту.

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется также использованием современных и адекватных поставленным задачам методов статистической обработки полученных данных. Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием Microsoft Excel 2016 и статистического программного обеспечения StatTech v. 4.10.3. Анализ выживаемости осуществлялся по методу Каплана-Мейера и методу регрессии Кокса. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При помощи критерия хи-квадрат Пирсона производилось сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности. Критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера использовался для оценки взаимосвязи между категориальными переменными.

Проводился однофакторный и многофакторный анализ для выявления прогностических биомаркеров ответа и выживаемости. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Пороговое значение количественного признака определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты выражены в виде отношения рисков при 95% доверительном интервале, а значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

- **Научная новизна результатов, проведенного соискателем ученой степени, исследования**

В исследовании впервые в условиях реальной клинической практики проведена оценка эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета по показателям частоты объективного ответа, контроля над заболеванием, отдаленной выживаемости в группах пациенток с метастатическим РШМ, первично метастатическим процессом и локорегионарным рецидивом.

Впервые изучена частота неподтвержденного прогрессирования и псевдопрогрессирования при иммунотерапии распространенного РШМ, определена частота достижения объективного ответа в данной группе пациенток.

Впервые проведен комплексный анализ морфологических и клинико-лабораторных предикторов эффективности иммунотерапии при распространенном РШМ.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета у

пациентов с рецидивирующим и метастатическим раком шейки матки в реальной клинической практике.

Установленные в ходе исследования предикторы эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета позволят выделить оптимальную группу пациенток для иммунотерапии, что повысит эффективность и безопасность лечения.

Разработанные рекомендации могут быть использованы в практической деятельности врачей-онкологов с целью улучшения результатов лечения пациенток с распространенным раком шейки матки.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Полученные в результате проведенного исследования данные дополняют современные представления о терапии ИКТИ распространенного РШМ. Отмечено, что у пациенток с распространенным РШМ вероятность достижения объективного ответа и благоприятных показателей отдаленной выживаемости наиболее высока в группе метакронного метастатического процесса: ЧОО достигла 39,3%, медиана ОВ – 28,0 мес., в то время как в группе пациенток с местно-распространенным процессом эти показатели составили 13% и 13,4 мес., при первично метастатическом процессе – 16,7% и 8,0 мес., соответственно.

Выявлено, что применение пембролизумаба в дозировке 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг каждые 6 недель при лечении распространенных форм РШМ сопровождается приемлемым профилем токсичности: нежелательные явления любой степени тяжести наблюдались у 69,8% пациенток, в т.ч. у 11,5% женщин отмечалась токсичность 3-4 степени, что потребовало отмены лечения лишь у одной пациентки.

Показано, что предикторами благоприятных результатов ОВ является развитие негематологической токсичности в процессе лечения ИКТИ (ОР 0,322; 95% ДИ 0,068 – 0,638; $p = 0,002$), в то время как *de novo* метастатический РШМ (ОР 6,385; 95% ДИ 2,023 – 20,159; $p = 0,002$) и статус ECOG 2-3 (ОР 2,870; 95%

ДИ 1,278 – 6,442; $p=0,011$), ЛМО через 6 недель <3.2 (ОР 2,619; 95% ДИ 1,203 – 5,701; $p=0,015$) способствует снижению ОВ.

Ценность диссертационной работы обусловлена также возможностью практического применения полученных результатов в работе онкологических центров и отделений учреждений системы здравоохранения. Это, в свою очередь, позволяет оптимизировать тактику ведения таких пациентов и своевременно оказывать специализированную медицинскую помощь.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Важнейшие положения диссертационной работы используются в клинической практике химиотерапевтического отделения №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (акт внедрения в практическую деятельность от 09.12.2025 г.).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Проведение диссертационного исследования «Ингибиторы контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с распространенным раком шейки матки» по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) одобрено Комитетом по этике научных исследований Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 23.04.2024 г.).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пункту 5 («Внедрение в клиническую

практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов»), так как в рамках исследования в условиях реальной клинической практики изучены эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении распространенного рака шейки матки и определены предикторы благоприятных результатов лечения, а также пункту 10 («Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов»), так как эффективность ИКТИ при лечении распространенного РШМ изучалась путем анализа показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иных публикации.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1. Лядова, М. А. Клинический случай применения пембролизумаба у пациентки с метастатическим раком шейки матки в поздних линиях лекарственной терапии / М. А. Лядова, О. А. Пардабекова, Н. Б. Вихрова // Онкогинекология. – 2020. – Т. 4 (36). – С. 11–19; 9 с./9 с. ИФ: 0,444, К-2. Перечень ВАК.

2. Иммунотерапия при распространенном раке шейки матки: эффективность и безопасность в реальной клинической практике / О. А.

Пардабекова, М. А. Лядова, Е. В. Ледин [и др.] // Современная онкология. – 2025. – Т. 27, № 4. – С. 340–345; 6 с./6 с. ИФ: 0,603, К-2. Перечень ВАК.

3. Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных / М. А. Лядова, В. К. Лядов, **О. А. Пардабекова** [и др.] // Медицинский Совет. –2021. – № 20. – С. 18-23. ИФ: 0,775, К-1. Журнал ВАК.

4. Ниволумаб в реальной клинической практике / М. А. Лядова, **О. А. Пардабекова**, Р. Р. Шакиров [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. –2019. – Т. – № 4. – С. 84-91. ИФ: 0,459, К-1. Журнал ВАК.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer with pseudoprogression / M. Lyadova, D. Fedorinov, **O. Pardabekova** [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – 42(16_suppl). – S. 2620. – DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.2620.

2. **Пардабекова, О.А.** Ингибиторы контрольных точек в лечении рака шейки матки: обзор литературы / О. А. Пардабекова // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21. – № 4. – С. 305-311. ИФ: 0,353, К-2. Перечень ВАК.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. II научно-практической конференции Молодежного Совета первой онкологической больницы г. Москва «Актуальные вопросы современной онкологии», 27.10.2023 г.

2. III научно-практической конференции Молодежного совета ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ «Молодежь. Медицина. Москва», г. Москва, 25.10.2024 г.

3. III Поволжском онкологическом форуме, г.Уфа, 7-9.11.2024 г.

4. XIII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI века» г. Новокузнецк, 28.11.2024 г.

5. XII Конференции RUSSCO «Онкогинекология. Рак шейки матки», г. Москва, 13-14 марта 2026 г.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Пардабековой Олеся Анатольевны «Ингибиторы контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с распространенным раком шейки матки» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Заключение принято 19 марта 2026 года на совместном межкафедральном заседании кафедры онкологии и кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 28 человек, из них докторов наук – 10 человек, в том числе докторов наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) - 7 человек; кандидатов наук - 4 человека.

Результаты голосования: «ЗА» – 28 чел., «ПРОТИВ» нет, «ВОЗДЕРЖАЛОСЬ» — нет, протокол № 1 от 19 марта 2026 года.

Председатель заседания:

Поддубная Ирина Владимировна
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой онкологии
и паллиативной медицины им. академика
А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Согласна на обработку персональных данных _____

Подпись доктора медицинских наук, профессора Поддубной Ирины Владимировны заверяю:

Шестакова Екатерина Алексеевна

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

Учёный секретарь



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Учредитель организации: Министерство здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 125993, город Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

Телефон: + 7 (499) 252-21-04

Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru

Сетевой адрес (URL) официального сайта организации в сети Интернет: <http://www.rmanpo.ru/>

Информация о лице, утвердившем Заключение организации, где выполнялась диссертация:

Хавкина Елена Юрьевна

кандидат медицинских наук

Основное место работы - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных

« 02 » 04 2026 г. Хавкина Е.Ю. Хавкина

Подпись кандидата медицинских наук Хавкиной Е.Ю. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Д.М.Н., доцент



Е.А. Шестакова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1. Телефон: +7 (495) 680-05-99 E-Mail: rmanpo@rmanpo.ru