

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ульрих Елены Александровны, заведующей научно-исследовательской лабораторией репродуктивного здоровья женщины, руководителя центра компетенций «Онкофертильность» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Пардабековой Олеси Анатольевны на тему: «Ингибиторы контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с распространенным раком шейки матки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность избранной темы

Рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности в мире и России. До эры иммунотерапии эффективность второй и последующих линий лекарственной терапии распространенного РШМ оставалась крайне неудовлетворительной. Несмотря на внедрение в широкую клиническую практику иммуноонкологических препаратов, исходы лечения остаются вариабельными.

Поскольку эффективность иммунотерапии при лечении распространённого РШМ в реальной клинической практике непредсказуема, а её применение сопряжено с риском иммуноопосредованной токсичности и высокими экономическими затратами, возникает острая необходимость в поиске маркеров ответа.

Именно поэтому исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) при РШМ в реальной клинической практике, а также поиск предиктивных маркеров эффективности иммунотерапии, представляется чрезвычайно актуальным.

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

Диссертационное исследование представляет собой целостную и логически выстроенную работу, в которой все поставленные задачи служат достижению заявленной цели и последовательно решаются в соответствующих главах. Автором впервые в отечественной практике проведена оценка эффективности и безопасности применения ИКТИ у пациенток с распространенным раком шейки матки и показано, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,5 месяцев и медиана общей выживаемости (ОВ) - 21,4 месяца, нежелательные явления зафиксированы у 69,8% пациенток, в т.ч. у 11,5% женщин отмечена токсичность 3-4 степени.

Методом многофакторного статистического моделирования автором убедительно показано, что независимыми прогностическими факторами достижения объективного ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек у пациенток с диссеминированным раком шейки матки выступают метахронный характер метастазирования, отсутствие анемии, а также динамический профиль системных воспалительных биомаркеров, оценённый на 6-й неделе лечения. При этом наиболее информативными пороговыми значениями, ассоциированными с благоприятным исходом, явились: снижение системного индекса иммунного воспаления ниже 865, тромбоцитарно-лимфоцитарного коэффициента — менее 219, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения — ниже 3,29, при одновременном повышении лимфоцитарно-моноцитарного индекса свыше 3,2, что в совокупности отражает перестройку периферического иммунного статуса в сторону активации противоопухолевого цитотоксического ответа.

Методология исследования соответствует современным стандартам. Объем выборки (96 пациентов), дизайн (ретроспективное исследование), статистический анализ и оформление данных соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Интерпретация полученных данных выполнена с высокой степенью научной объективности. Автор демонстрирует способность к критическому

анализу, последовательно соотнося результаты собственного исследования с данными мировой литературы, признавая его ограничения и делая на этой основе взвешенные и обоснованные выводы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных данных обеспечивается значительным объемом выборки (96 пациенток), проведением многоцентрового исследования, использованием современных методов статистического анализа (включая ROC-анализ и регрессионную модель Кокса) и сопоставлением собственных результатов с данными международных исследований.

Научная новизна работы не вызывает сомнения:

1. В данном исследовании автор впервые оценивает в условиях реальной клинической практики эффективность иммунотерапии для лечения различных форм распространённого рака шейки матки (включая метастатический процесс и локорегионарные рецидивы). В качестве критериев оценки использовались частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациенток (ВБП и ОВ).

2. В рамках данной работы впервые был проведён анализ частоты явлений неподтверждённого прогрессирования и псевдопрогрессирования у пациенток с распространённым РШМ, получающих иммунотерапию.

3. Впервые был проведён всесторонний анализ морфологических и клинико-лабораторных предикторов, влияющих на эффективность ИКТИ при распространённом РШМ.

Все выводы логически вытекают из представленных данных и подкреплены статистически значимыми результатами.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации Пардабековой Олеси Анатольевны обладают высокой практической значимостью. Показано, что терапия ИКТИ не только демонстрирует высокую эффективность, но и обладает приемлемым уровнем

безопасности при применении у пациентов с рецидивирующим и метастатическим раком шейки матки в повседневной клинической практике.

Выявленные предиктивные биомаркеры могут быть внедрены в рутинную практику онкологических и химиотерапевтических стационаров для отбора пациенток, имеющих более высокие шансы достичь ответ на иммунотерапию.

Выявленная в исследовании частота псевдопрогрессирования на фоне ИКТИ обосновывает тактику продолжения терапии. Лечение не следует прерывать до тех пор, пока прогрессирование не будет подтверждено, при условии стабильного клинического состояния пациентки.

Проведение дальнейших многоцентровых рандомизированных клинических исследований позволит подтвердить воспроизводимость данных и укрепить доказательную базу предложенных автором подходов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, в частности пунктам:

п. 5: «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов», поскольку 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.

п. 10: «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» – в рамках исследования эффективность ИКТИ при лечении распространенного РШМ изучалась путем анализа показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных.

Публикационная активность автора (6 публикаций по теме диссертации, включая 4 в журналах из Перечня ВАК) подтверждает научную ценность работы.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертация Пардабековой Олеси Анатольевны выполнена в соответствии с действующими требованиями Высшей аттестационной комиссии РФ. Структура исследования включает оглавление, введение, материалы и методы исследования, две главы, посвященные результатам исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы (142 источника, включая 119 зарубежных). Объем – 127 страниц, содержит 22 таблицы и 35 рисунков. Структура и логика изложения позволяют воспроизвести все этапы исследования. Выводы и рекомендации сформулированы четко, лаконично и полностью соответствуют поставленным задачам.

Во **введении** автор формулирует актуальность темы, определяет степень ее разработанности, обозначает существующие проблемы в лечении пациенток с рецидивирующим и метастатическим РШМ, формулирует цель и подробно излагает задачи исследования, указывает научную новизну, практическую значимость, формулирует положения, выносимые на защиту. Введение логично, аргументировано и полностью соответствует требованиям ВАК.

Глава 1. «Обзор литературы». Содержит систематизированный анализ современных представлений об эпидемиологии РШМ, механизмах канцерогенеза, подробно описаны современные подходы к лечению распространенного РШМ и перспективы его лечения. Автор демонстрирует высокий уровень осведомленности о международных и российских

исследованиях, включая научные труды последних лет. Также в данной главе автор описывает потенциальные предикторы эффективности и безопасности терапии ИКТИ. Структура литературного обзора выстроена логично и позволяет последовательно подвести читателя к пониманию актуальности проблемы и необходимости проведения данного исследования.

Глава 2. «Материалы и методы исследования». Методологическая часть работы выполнена на высоком уровне. Автор описывает дизайн исследования, чётко определяет критерии включения и исключения, а также даёт подробную характеристику выборки. Все методы обследования, от лабораторных до функциональных, представлены с необходимой тщательностью. Изложена схема лекарственного лечения. Описаны критерии оценки ответа на терапию ИКТИ, регистрация нежелательных явлений. Отмечены конечные точки исследования. Детально описаны примененные статистические методы. Автором детально прописаны все этапы исследования, от критериев отбора пациентов до алгоритма обработки данных, что обеспечивает возможность успешного воспроизведения предложенной методики в практической деятельности других онкологических учреждений.

Глава 3 «Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета при распространенном раке шейки матки» посвящена оценке ответа и выживаемости на терапии ИКТИ пациенток с распространенным РШМ как во всей когорте больных, так и в зависимости от принадлежности к определенной клинической группе. Представлена частота встречаемости неподтвержденного прогрессирования и его исход. Также проведен анализ безопасности применения ИКТИ. Изложение материала подкреплено таблицами, графиками. Автор демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения иммунотерапии у пациенток с распространенным РШМ.

В главе 4 «Прогностические биомаркеры, влияющие на эффективность терапии ИКТИ при распространенном РШМ» представлены результаты влияния различных клинико-лабораторных и морфологических предикторов

на достижение ответа на терапию ИКТИ и выживаемость пациенток. Результаты исследования изложены исчерпывающе и подкреплены необходимыми графиками, рисунками и таблицами, что обеспечивает их всестороннюю оценку. Автор демонстрирует многофакторный анализ влияния факторов риска на выживаемость пациенток на фоне иммунотерапии. Глава обладает высокой доказательной нагрузкой и создает фундамент для проведения в дальнейшем проспективных исследований.

Глава 5 «Обсуждение полученных результатов» отличается чёткой структурой и компактностью. Текст написан лаконично, хорошим литературным языком, что позволяет сосредоточиться на ключевых аспектах. Автор соотносит полученные данные с данными мировой литературы, проводит анализ полученных результатов.

Заключение логично завершает исследование: в нём автор резюмирует ключевые результаты, на их основе формулирует обобщающие выводы и констатирует полное соответствие итогов работы первоначальным цели и задачам.

Выводы, сформулированные в работе, отличаются чёткостью, логичностью и являются прямым следствием представленных результатов. Они всесторонне отражают ключевые положения исследования, охватывая как его научную новизну, так и практическую значимость.

Практические рекомендации отличаются высокой востребованностью в клинической работе: они конкретны, обоснованы полученными данными и нацелены на решение реальных врачебных задач, что обеспечивает их непосредственное применение в повседневной практике.

Список литературы свидетельствует о глубоком знакомстве автора с проблемой исследования. Он содержит значительный объём современных публикаций, включая работы ведущих мировых научных коллективов, а также актуальные отечественные и международные руководства, что подтверждает высокий теоретический уровень работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает содержание диссертации, цели, методы, ключевые результаты и выводы. Основные положения, выносимые на защиту, подтверждены в полном объеме.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинства работы:

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, отличается методологической строгостью, чёткой логикой изложения и выраженной клинической направленностью. Язык и стиль работы академичны, терминология используется точно и корректно. Оформление рукописи полностью соответствует действующим государственным стандартам.

Замечания и вопросы:

Принципиальных замечаний к работе нет. Её научная и практическая ценность является высокой.

В качестве уточнения, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В представленных группах пациенток с рецидивами рака шейки матки указаны две пациентки со стадией FIGO 0, проясните, пожалуйста, эти данные.
2. Проводилась ли оценка медианы времени до развития рецидива/прогрессирования у пациенток в подгруппах в Вашем исследовании, оценивали ли Вы локализацию рецидивов в зависимости от метода предшествующего лечения?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Пардабековой Олеси Анатольевны на тему: «Ингибиторы контрольных точек иммунитета при

лечении пациентов с распространенным раком шейки матки» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по совершенствованию подходов к терапии распространённого рака шейки матки, имеющей существенное значение для онкологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Пардабекова Олеся Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующая научно-исследовательской лабораторией репродуктивного здоровья женщины, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, руководитель центра компетенций «Онкофертильность» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

_____/ Е.А. Ульрих /

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ульрих Елены Александровны «заверяю»
Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

_____/ А.О. Обивин /

Контактная информация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России»); г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2; +7(812) 660-37-06; pmu@almazovcenter.ru

05.10.2026г