

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента Матылевич Ольги Павловны на автореферат диссертационной работы Ермака Никиты Андреевича на тему «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования. Лечение пациенток с прогрессирующим раком эндометрия (РЭ), особенно с микросателлитно-стабильным (MSS/pMMR) фенотипом, составляющим до 70-80% всех случаев, остается одной из наиболее сложных задач в онкогинекологии. Низкая эффективность моноиммунотерапии при данном подтипе опухоли и ограниченные возможности химиотерапии при поздних линиях лечения диктуют необходимость поиска новых подходов. Комбинация пембролизумаба с ленватинибом (иммунотаргетная терапия, ИТТ) показала определенные перспективы, однако частота объективных ответов редко превышает 40%, а критерии отбора пациенток для данного вида лечения остаются несовершенными. В этой связи диссертационное исследование Ермака Н.А., направленное на выявление иммунологических и клинико-морфологических предикторов эффективности ИТТ, является несомненно актуальным, имеющим высокую научную и практическую значимость.

Научная новизна и теоретическая значимость. Автором впервые в рамках многоцентрового наблюдательного исследования получены оригинальные данные о непосредственных и отдаленных результатах ИТТ у больных прогрессирующим MSS/pMMR РЭ с длительным сроком наблюдения (45 месяцев). Установлено, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 12,6 месяцев, причем преодоление этого рубежа ассоциируется со значительным снижением риска дальнейшего прогрессирования — важный клинический феномен.

С фундаментальной точки зрения, работа вносит существенный вклад в понимание механизмов действия комбинации пембролизумаба и ленватиниба. Показано, что эффективная ИТТ не просто блокирует иммунные контрольные точки, но и селективно модулирует субпопуляции моноцитов (снижение VEGFR на неклассических CD14-CD16⁺ и повышение — на классических

CD14+CD16-), а также восстанавливает цитотоксический потенциал лимфоцитов, приближая показатели иммунной системы к таковым у пациенток без отягощенного анамнеза. Особого внимания заслуживает выявленная ассоциация длительного ответа на терапию с ростом уровня хемокина MCP-1, что открывает новые направления в изучении рекрутирования противоопухолевых макрофагов.

Практическая значимость. Разработанное автором решающее правило на основе формулы Байеса, включающее такие доступные критерии, как степень дифференцировки опухоли G1-G2, единичные очаги прогрессирования, отсутствие метастазов в головной мозг и уровень CD8+CD69+ активированных лимфоцитов менее 99,5% от общего числа CD8+ клеток, позволяет с высокой долей вероятности (95%) прогнозировать ВБП более 12,6 месяцев. Этот инструмент может быть непосредственно внедрен в клиническую практику для персонализированного назначения дорогостоящей иммунотаргетной терапии, что отвечает принципам персонализированной онкологии и фармакоэкономической целесообразности.

Оценка методологии и достоверности. Дизайн исследования (проспективное неинтервенционное), репрезентативная выборка (98 пациенток, из них 60 в основной группе), применение современных методов (многоцветная проточная цитометрия, МТТ-тест, ИФА, корректная статистическая обработка с ROC-анализом и построением решающего правила) обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов. Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из представленных данных.

Заключение

Диссертационная работа Ермака Никиты Андреевича на тему «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи — повышения эффективности лечения прогрессирующего MSS/pMMR рака эндометрия путем прогнозирования ответа на иммунотаргетную терапию.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от

24.09.2013 №842 (в редакции от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Заведующий лабораторией онкогинекологии

РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,

доктор медицинских наук, доцент

 О.П. Матылевич

«20» мая 2026 г.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук О.П. Матылевич заверяю:

Ученый секретарь

РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,

доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

«20» мая 2026 г.



223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной, государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Сайт <https://omr.by/> / Тел: +375(17)389-95-61. E-mail: oncobel@omr.by

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук Михайловой Ирины Николаевны на автореферат диссертационной работы Ермака Никиты Андреевича на тему «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

В настоящее время иммунотерапия является одним из самых актуальных способов лечения онкологических заболеваний и ее применение позволяет добиться хороших показателей выживаемости. Однако, в связи с относительно недавним началом применения иммунотерапевтических агентов в практической онкологии, всё ещё остаются не до конца раскрытыми механизмы их терапевтического действия, подробное изучение которых позволит увеличить эффективность данного подхода.

Для прогрессирующего рака эндометрия хороший ответ наблюдается при использовании иммунопрепарата – пембролизумаба, однако только для пациенток со статусом высокой микросателлитной нестабильности. У пациенток с MSS/pMMR статусом опухоли большую эффективность показала иммунотаргетная терапия – комбинация пембролизумаба и ленватиниба, однако и применение данной комбинации не позволяет добиться высокой эффективности. В связи с этим перспективным выглядит углубленное изучение вовлеченных в осуществление терапевтического ответа иммунотаргетных препаратов клеточных популяций, а также иммунологических механизмов, лежащих в основе их терапевтического действия. Представленное диссертационное исследование отвечает актуальным потребностям клинической онкологии в исследовании механизмов реализации терапевтических эффектов иммунотаргетной терапии и разработке новых иммунологических критериев стратификации больных.

Автореферат диссертационной работы Ермака Н.А. отражает высокий уровень методологической проработки и научной новизны выполненного исследования. Работа основана на анализе репрезентативной клинической выборки пациенток с прогрессирующим

MSS/pMMR раком эндометрия. Для решения поставленных задач диссертантом использован современный и клинически релевантный комплекс методов, включающий проточную цитофлуориметрию, МТТ анализ цитотоксичности, иммуноферментный анализ и секвенирование по Сенгеру. Выбор методологического подхода обоснован поставленными задачами и позволил получить адекватные результаты. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом исследуемого материала, стандартизацией лабораторных протоколов и применением корректных методов статистической обработки данных.

В ходе исследования получен ряд результатов, имеющих как фундаментальное, так и прикладное клиническое значение. Впервые были получены данные о выживаемости пациенток с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия, получавших иммунотаргетную терапию при сроке наблюдения 45 месяцев. Впервые определены клинкоморфологические характеристики, ассоциированные с эффективной иммунотаргетной терапией. Впервые было показано, как иммунотаргетная терапия влияет на изменение клеточных популяций, которые связаны с реализацией терапевтических эффектов иммунотаргетной терапии. Впервые были выявлены функциональные изменения, происходящие в структуре пула лимфоцитов периферической крови в ходе иммунотаргетной терапии. Впервые был проведен анализ связи цитокинового профиля пациенток с эффективностью терапии. Впервые обнаружен иммунологический прогностический фактор эффективности иммунотаргетной терапии – уровень CD8+CD69+ активированных лимфоцитов от общего числа CD8+ лимфоцитов, ассоциированный с продолжительностью ответа на иммунотаргетную терапию при прогрессирующем MSS/pMMR раке эндометрия.

Таким образом, выполненная диссертационная работа обладает выраженной клинической направленностью, расширяет представления о механизмах реализации терапевтических эффектов иммунотаргетной терапии и создает предпосылки для дальнейших исследований в данном направлении и разработки новых персонализированных подходов для назначения данного вида лечения. Автореферат диссертации отличается четкой структурой, логичностью изложения и полнотой представления результатов исследования. Представленные научные положения, выводы и практические рекомендации являются обоснованными и полностью подтверждаются приведенными данными.

Содержание автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Ермака Никиты Андреевича на тему «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в редакции от 16.10.2024). Автор диссертационной работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Ведущий научный сотрудник отделения опухолей кожи

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России,

доктор медицинских наук

«6» апреля 2026 г.

И.Н. Михайлова

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук И.Н. Михайловой заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России,

кандидат медицинских наук

« » 2026 г.



И.Ю. Кубасова

115522, г. Москва, ул. Каширское шоссе, д.24, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сайт <https://ronc.ru/> // Тел: +7(499)324-11-14. E-mail: info@ronc.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Черных Елены Рэмовны на автореферат диссертационной работы Ермака Никиты Андреевича на тему «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Несмотря на внедрение инновационных протоколов, лечение прогрессирующего рака эндометрия остается сложной задачей. Особые трудности вызывает терапия наиболее распространенной группы пациентов — с MSS/pMMR-статусом опухоли, для которых эффективность существующих методов ограничена. Стандартным подходом к лечению данной категории пациентов является сочетание блокаторов PD-1/PD-L1 сигнального пути и рецепторов VEGF. При этом, учитывая необходимость поиска предикторов ответа, критически важным становится изучение иммунных механизмов действия комбинированной терапии. Если иммунные процессы в опухолевом микроокружении изучены достаточно подробно, то исследований, посвященных влиянию иммунотаргетной терапии на популяционный состав циркулирующих иммунных клеток, крайне мало. Между тем, исследование периферической крови является малоинвазивным методом, позволяющим мониторировать состояние пациента в динамике лечения.

Таким образом, диссертационная работа Н.А. Ермака, направленная на раскрытие связи клинико-морфологических и иммунологических параметров у больных прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия с эффективностью иммунотаргетной терапии несомненно, является актуальной и имеет большую практическую значимость, поскольку полученные результаты являются основой для разработки новых методов назначения иммунотаргетной терапии и закладывают фундамент для совершенствования подходов к назначению и персонализации лечения.

Автореферат диссертации оформлен в традиционном стиле на 23 страницах машинописного текста. В автореферате отражены основные результаты проведенного диссертационного исследования, её новизна, теоретическая и практическая значимость. Автором впервые продемонстрировано модулирующее влияние иммунотаргетной терапии на иммунную систему, о чем свидетельствует снижение количества PD-1⁺ клеток в общем пуле лимфоцитов и количества PD-1⁺CD8⁺

цитотоксических Т-лимфоцитов к 6 месяцам терапии. Также показано, что иммунотаргетная терапия оказывает селективное угнетающее влияние на экспрессию VEGFR в популяции неклассических моноцитов. Впервые обнаружено, что в результате эффективной иммунотаргетной терапии, в отличие от неэффективной, происходит возрастание количества $CD8^+CD69^+$ активированных лимфоцитов, количества VEGFR⁺ клеток в популяции классических моноцитов, снижение количества PD-1⁺ лимфоцитов, PD-1⁺CD8⁺ лимфоцитов и экспрессии VEGFR в популяции неклассических моноцитов. Перспективным выглядит использование данных параметров для оценки эффективности иммунотаргетной терапии в динамике проводимого лечения. Автором впервые проведена оценка функциональной активности цитотоксических лимфоцитов в динамике проводимого лечения и показано, что к 6 месяцам иммунотаргетной терапии индекс цитотоксичности увеличивается, приближаясь к показателям больных, не отягощенных прогрессированием и противоопухолевым лечением. Также впервые обнаружено, что длительное применение иммунотаргетной терапии приводит к изменению цитокинового профиля в сыворотке крови: происходит снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 одновременно со снижением противовоспалительного цитокина IL-10. Автором впервые охарактеризовано, как состояние иммунной системы модулируется цитокинами при прогрессирующем MSS/pMMR раке эндометрия и показано, что эффективная иммунотаргетная терапия ассоциирована с увеличением содержания MCP-1, уровень которого можно оценивать в динамике терапии для прогноза эффективности. На основании всех полученных данных соискателем выявлены дополнительные факторы прогноза эффективности иммунотаргетной терапии и разработано решающее правило, включающее клинимо-морфологические параметры, такие как степень дифференцировки опухоли, наличие очагов прогрессирования и метастазы в головной мозг, а также иммунологический параметр – уровень $CD8^+CD69^+$ активированных лимфоцитов от общего количества цитотоксических лимфоцитов.

Сформулированные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы полученными в диссертационной работе результатами. Апробация результатов выполненных исследований состоялась на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат выполнен в соответствии с требованиями ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

Автореферат диссертационной работы Ермака Никиты Андреевича на тему «Клинимо-морфологические характеристики и иммунологические

механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия» свидетельствует о том, что диссертационная работа является завершенным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в редакции от 16.10.2024). Автор диссертационной работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

«21» 04 2026 г.



Е.Р. Черных

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Черных Е.Р. заверена:

«21» 04 2026 г.



630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

Сайт <https://niikim.ru/ru/> Тел: +7(383)222-26-74 E-mail: info@niikim.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Кедровой Анны Генриховны на автореферат диссертационной работы Ермака Никиты Андреевича на тему «Клинико-морфологические характеристики и иммунологические механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Одной из актуальных проблем современной онкологии является лечение прогрессирующего рака эндометрия – одного из наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований среди женщин. Хотя в онкологической практике существует множество терапевтических подходов, позволяющих добиться благополучного для пациента исхода, есть группы пациентов, для которых эти методы недостаточны. Как раз такой группой являются пациентки с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия. Поскольку монотерапия пембролизумабом, препаратом, эффективным при MSI-H/dMMR раке эндометрия, не показала хороших результатов у больных со стабильным статусом, для их лечения была предложена комбинация пембролизумаба с ленватинибом. Эта комбинация показала гораздо лучшие результаты, но и они далеки от желаемого. Таким образом, есть потребность в подробном изучении иммунологических механизмов, которые могут лежать в основе действия данных иммунотаргетных препаратов, с целью повысить эффективность терапии и выявить новые методы стратификации больных. Диссертационная работа Ермака Н.А. посвящена решению этой актуальной для клинической онкологии задачи. Она рассматривает особенности работы иммунной системы в ходе проводимой иммунотаргетной терапии у пациентов с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия. Также в работе предлагаются новые методы стратификации больных для назначения эффективного лечения.

Из автореферата следует, что диссертационная работа представляет собой последовательное, методологически корректное и завершенное исследование, выполненное на высоком уровне. Группы пациентов, дизайн и протоколы исследования были сформированы в соответствии с

поставленными задачами, что обеспечило их полное решение. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

В автореферате диссертации Ермака Никиты Андреевича приведены данные о непосредственных и отдаленных результатах иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия при сроке наблюдения 45 месяцев. Была определена двухлетняя выживаемость без прогрессирования, составившая $29,69 \pm 7,05$ %, двухлетняя общая выживаемость, составившая $45,25 \pm 9,09$ %, а также медиана выживаемости без прогрессирования при сроке наблюдения 45 месяцев, составившая 12,6 месяцев. Также был выделен ряд параметров, ассоциированных с длительностью выживаемости без прогрессирования, включающий: степень дифференцировки опухоли, наличие очагов прогрессирования и метастазы в головной мозг.

Особое внимание в работе уделяется исследованию особенностей функционирования иммунной системы в ходе проводимой иммунотаргетной терапии. Наибольший интерес представляет выявленный биологический маркер, ассоциированный с эффективной терапией пембролизумабом и ленватинибом, – уровень активированных цитотоксических лимфоцитов менее 99,5 % от общего количества цитотоксических лимфоцитов в периферической крови до назначения терапии.

Главным практическим результатом исследования стало разработанное решающее правило для прогнозирования эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим MSS/pMMR раком эндометрия, включающее иммунологический и клинкоморфологические параметры. Еще одним важным результатом явился перечень иммунологических параметров, ассоциированных с длительным ответом на лечение, которые можно отслеживать в динамике проводимой иммунотаргетной терапии, а именно: уровень MCP-1 в сыворотке, количество активированных цитотоксических лимфоцитов, моноцитов классической популяции, уровень экспрессии рецептора CD14 на моноцитах, экспрессии VEGFR на моноцитах неклассической популяции и рецептора PD-1 на лимфоцитах.

Содержание автореферата позволяет заключить, что актуальность темы, новизна проведенного исследования, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования Ермака Н.А. на тему «Клинкоморфологические характеристики и иммунологические

механизмы эффективности иммунотаргетной терапии у больных с прогрессирующим раком эндометрия», соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в редакции от 16.10.2024). Автор диссертационной работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, заведующий отделением онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА, Главный внештатный специалист по онкологии ФМБА, Лауреат Премии Правительства РФ доктор медицинских наук, профессор

А.Г. Кедрова

«18» мар 2026 г.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук А.Г. Кедровой заверяю:

Заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям ФГБУ ФНКЦ ФМБА, кандидат медицинских наук

«18» мар 2026 г.



А.В. Смирнов

115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Сайт <https://fnkc-fmba.ru/> Тел: +7 (495) 145 60 54. E-mail: info@fnkc-fmba.ru