

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Винокурова Михаила Андреевича
«Совершенствование системы эпидемиологического надзора за раком
шейки матки на основе использования риск-ориентированного
генетического тестирования», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.2.2. Эпидемиология**

Главный этиологический агент рака шейки матки (РШМ) — вирус папилломы человека (ВПЧ), который обнаруживается у 80% сексуально активных людей, хотя вероятность развития инвазивного рака без лечения предраковых состояний остается низкой. Однако существуют и другие факторы риска, включая курение, раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, сопутствующие инфекции и наследственную предрасположенность, которые в совокупности с ВПЧ усиливают вероятность онкогенеза. В 2022 г. в мире зарегистрировано около 700 тысяч новых случаев РШМ, и более 340 тысяч смертельных исходов от данной патологии, что делает заболевание третьим по распространенности среди женщин 15–49 лет. В России заболеваемость достигает 24 случаев на 100 тысяч женщин — это максимальный показатель в Европе, а ежегодно около 6 тысяч пациенток умирают (смертность в 2019 г. — 8,12 на 100 тысяч женского населения). При этом скрининг охватывает лишь 30% женщин, а чувствительность цитологических методов колеблется между 66 и 83%, указывая на необходимость новых подходов к профилактике.

Генетическое тестирование как инструмент стратификации риска уже реализовано в ряде стран, где оно сочетается с ВПЧ-анализом для повышения точности выявления уязвимых групп. В России же такие методы пока не интегрированы в клиническую практику: молекулярно-генетические исследования применяются лишь для отдельных видов рака, а полиморфизмы ДНК, связанные с РШМ, изучаются фрагментарно и не закреплены в официальных стандартах. Это ограничивает возможности

персонализированной профилактики, несмотря на доказанный потенциал генетических маркеров.

В связи с этим диссертационная работа Винокурова М. А., направленная на совершенствование эпидемиологического надзора за РШМ на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования, является своевременной и актуальной.

В работе впервые проведена комплексная оценка динамики заболеваемости и смертности от РШМ в России за период 2007–2022 гг. с обоснованным прогнозом возвращения показателей заболеваемости к допандемийным уровням в 2025–2026 гг. Установлено, что заболеваемость РШМ носила волнообразный характер: с 17,58 случая на 100 тыс. женского населения в 2007 г. до пика в 22,57 случая в 2018 г. ($p < 0,005$), с последующим снижением до 19,6 случая в 2021 г. ($p < 0,005$) и ростом до 20,33 случая в 2022 г. ($p = 0,0035$). Смертность также изменялась волнообразно: с 8,44 случая на 100 тыс. в 2015 г. до 7,46 случая в 2021 г. ($p < 0,005$) с ростом до 7,79 случая в 2022 г. ($p < 0,005$). Впервые предложена математическая формула оценки полигенного риска, учитывающая суммарный генетический вклад указанных маркеров, с определением пороговых значений риска: низкий (< 1), средний ($1-2$), высокий (> 2). Установлена статистически значимая ассоциация трех полиморфизмов (*rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* в *HLA-DQA1*) с повышенным риском развития дисплазии высокой степени у ВПЧ-инфицированных пациенток, где наличие гомозиготных генотипов по референсным аллелям увеличивает вероятность патологии в 2,22, 3,69 и 4,00 раза соответственно ($p < 0,001$). Доказано, что сочетание генетического тестирования с ВПЧ-типированием повышает точность прогноза дисплазии высокой степени до 82% по сравнению с 70% при использовании только ВПЧ-данных. Предложены научно обоснованные подходы к модернизации системы эпидемиологического надзора за РШМ, включая внедрение риск-ориентированного генетического тестирования.

Работа актуализирует данные об уровне, структуре и региональной неоднородности заболеваемости РШМ в России: в 4 регионах (Тыва, Бурятия, Забайкальский край, Магаданская область) медиана заболеваемости в 3 раза выше общероссийского ($p < 0,005$), а в 28 регионах в 1,5 раза выше ($p < 0,005$). Выявлено смещение пика заболеваемости с возраста 45–49 лет (12,1% в 2007 г.) к 40–44 годам (13,7% в 2022 г.), при этом 48% случаев приходится на женщин 15–49 лет. Теоретическая значимость исследования заключается в формировании современных представлений об эффективности профилактики и онкологической помощи. Практическая значимость определяется разработкой девяти высокоспецифичных методик ПЦР-диагностики и математической модели полигенного риска, внедряемых в клиническую практику для стратификации пациенток. Предложенная риск-ориентированная стратегия скрининга (ежегодная цитология с 21–24 лет и котестирование с 25–65 лет для групп высокого риска) повышает эффективность ранней диагностики и профилактики РШМ. Разработанные подходы к оптимизации эпидемиологического надзора, включая информационную и аналитическую подсистемы, могут снизить заболеваемость и смертность от РШМ в России.

Качество и обоснованность полученных результатов обеспечиваются широким охватом и разнообразием данных, которые были проанализированы, а также применением статистических методов и современных исследовательских подходов, соответствующих целям и задачам работы.

Основные результаты исследования доложены на различных конференциях и опубликованы в 14 печатных работах, в том числе в 4 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология». Результаты исследования соответствуют пунктам 2, 5 и 6 паспорта специальности 3.2.2. «Эпидемиология».

Таким образом, по актуальности, новизне, научной и практической

значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций диссертация Винокурова Михаила Андреевича на тему «Совершенствование системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача совершенствования системы эпидемиологического надзора за РШМ на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования, что имеет существенное значение для теории и практики эпидемиологии.

Диссертационная работа Винокурова М.А. полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

15.04.2025г.

Врач акушер-гинеколог женской консультации Клинического госпиталя «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен»),
Сопредседатель просветительского проекта ЖенПроСвет, доктор медицинских наук Ледина Антонина Виталиевна

А.В. Ледина

Подпись д.м.н. А.В. Лединой заверяю, начальник отдела кадров Клинического госпиталя «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен») Забанова Татьяна Валентиновна

Т.В. Забанова



121374, Москва, Можайское шоссе, д.2.

Телефон: +7 495 526-60-60

E-mail: ldk.ok@mcclinics.ru