

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**

В диссертационной работе Винокурова М.А. рассматривается актуальная проблема современной медицины и общественного здравоохранения — рак шейки матки (РШМ), который является одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности среди женщин репродуктивного возраста в Российской Федерации.

Актуальность исследования обусловлена высокими показателями заболеваемости РШМ в России — 24 случая на 100 тысяч женского населения, что является самым высоким показателем в Европе. Ежегодно от РШМ умирают около 6 тысяч женщин. В 2019 году уровень смертности составил 8,12 случаев на 100 тысяч женского населения.

Несмотря на рост заболеваемости с 2009 по 2019 годы, пандемия временно снизила показатели выявляемости из-за ограниченного доступа к медицинским услугам. Однако в 2022 году отмечен новый рост случаев.

Текущий охват скринингом в России составляет лишь 30%, а чувствительность цитологического исследования составляет 66–83%, что требует улучшения диагностики. Роль генетических факторов, таких как полиморфизмы и мутации, в развитии РШМ недостаточно изучена, хотя их значимость признается научным сообществом. Отсутствие комплексной системы эпидемиологического надзора, интегрирующей риск-ориентированное генетическое тестирование, подчеркивает своевременность и актуальность исследования Винокурова М.А. на современном этапе развития эпидемиологии.

В диссертационной работе установлено что заболеваемость носила волнообразный характер: с ростом с 17,58 случаев на 100 тысяч женского населения в 2007 году до 22,57 в 2018 году ($p < 0,005$), снижением до 19,6 в 2021 году ($p < 0,005$) и новым ростом до 20,33 в 2022 году ($p = 0,0035$). Смертность снизилась с 8,44 в 2015

году до 7,46 на 100 тысяч в 2021 году ($p < 0,005$), но выросла до 7,79 в 2022 году.

Выявлены возрастные сдвиги: пик заболеваемости сместился с 45–49 лет (12,1% в 2007 году) к 40–44 годам (13,7% в 2022 году), при этом $47,02 \pm 0,60\%$ случаев приходится на женщин в возрасте 15–49 лет.

Впервые показано неравномерное распространение заболеваемости по регионам РФ: в четырёх регионах (Тыва, Бурятия, Забайкальский край, Магаданская область) медиана заболеваемости составила 29,28 (95% ДИ 25,25–33,31) против общероссийских 13,9 ($p < 0,005$).

Теоретическая значимость работы заключается в актуализации данных об уровне и структуре заболеваемости РШМ и смертности от данной патологии в Российской Федерации за период с 2007 по 2022 годы. Сформированы современные представления о данных, характеризующих эффективность профилактических мероприятий и онкологической помощи пациенткам с РШМ. В результате анализа были получены современные представления об эффективности профилактических мер: доля активно выявленных случаев увеличилась с 29,5% в 2007 году до 42,3% в 2017 году ($p < 0,005$), а доля случаев ранней диагностики увеличилась с 64,2% до 74,6% к 2022 году ($p < 0,005$). Эти данные дополняют теоретическую основу эпидемиологии РШМ.

Практическая значимость исследования заключается в разработке девяти методик на основе ПЦР в реальном времени для выявления аллелей риска в полиморфизмах *rs1048943 (CYP1A1)*, *rs55986091 (HLA-DQB1)*, *rs138446575 (TTC34)*, *rs2516448 (MICA)*, *rs9271898* и *rs73728618 (HLA-DQA1)*, *rs10175462 (PAX8)*, *rs1801133 (MTHFR)*, *rs4646903 (CYP1A1)*, которые обеспечивают 100% точность определения генотипа по сравнению с секвенированием по Сэнгеру.

Впервые разработана математическая модель оценки полигенного риска на основе данных маркеров, которая позволяет стратифицировать пациенток по уровням риска (низкий, средний и высокий), что повышает точность прогноза дисплазии высокой степени с 70% (при использовании только данных о типе ВПЧ) до 82% (при использовании данных о типе ВПЧ и генетическом риске совместно).

Предложена риск-ориентированная стратегия скрининга: ежегодное цитологическое исследование для женщин 21–24 лет с высоким риском и котестирование (ВПЧ-типирование совместно с цитологическим исследованием) для возраста 25–65 лет. Результаты исследования были внедрены в практику и

оформлены в виде патента № 2804110 (от 26.09.2023) на набор праймеров для *rs55986091*, а также в виде программы для ЭВМ № 2023682900 (от 01.11.2023) для расчёта генетических рисков. Материалы были включены в сертификационные циклы ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, что подтверждает их прикладное значение для здравоохранения.

Исследование было проведено с применением современных статистических методов, включая кластерный анализ, логистическую регрессию и ROC-анализ, что подтверждает достоверность полученных результатов. Общий объём проанализированных данных включает 251 334 случая заболеваемости и 100 863 случая смерти за период с 2007 по 2022 годы, а также 807 образцов ДНК для генетического анализа.

Результаты исследования изложены в выводах, подкреплены практическими рекомендациями и дополнены перспективами дальнейших исследований, включая изучение новых генетических маркеров.

Апробация результатов исследования была проведена на российских и международных конференциях. По теме диссертации было опубликовано 14 научных работ, включая 4 в изданиях, рекомендованных ВАК по специальности «Эпидемиология». Это подтверждает качество исследования.

Результаты исследования соответствуют пунктам 2, 5 и 6 паспорта специальности 3.2.2. «Эпидемиология».

Таким образом, 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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за РШМ на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования, что имеет существенное значение для теории и практики эпидемиологии.

По актуальности, новизне и научно-практической ценности полученных результатов и положений 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Согласен 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.

Заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии
и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный
государственный Медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор



Асланов Батырбек Исмаелович

«08» апреля 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Асланова Б.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Северо-Западный

государственный Медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент



Трофимов Евгений Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.11

Тел. (812) 303-50-00, e-mail: batyrbek.aslanov@szgmu.ru