

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Короленковой Любови Ивановны на диссертационную работу
Винокурова Михаила Андреевича на тему «Совершенствование системы
эпидемиологического надзора за раком шейки матки на основе
использования риск-ориентированного генетического тестирования»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.**

Актуальность темы диссертационной работы

Рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из приоритетных проблем в области онкологии и глобального здравоохранения. Согласно данным Международного ракового регистра, ежегодно регистрируется около 700 тысяч новых случаев РШМ, а смертность от данной патологии превышает 300 тысяч случаев в год, что говорит о высоком социальном ущербе, которое наносит данное заболевание.

В Российской Федерации заболеваемость РШМ достигает 24 случаев на 100 тысяч женского населения, что является самым высоким показателем в Европе и сравнимо с уровнями в некоторых африканских и азиатских регионах. За период с 2009 по 2019 год этот показатель вырос с 13,4 до 15,38 случаев на 100 тысяч женского населения.

Ежегодно в России от РШМ умирают около 6 тысяч женщин. Летальность в течение первого года после постановки диагноза снизилась с 18,1% в 2009 году до 13,5% в 2019 году, что отражает определённый прогресс, но не решает проблему в полной мере.

Основным этиологическим фактором развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ), преимущественно высокоонкогенные генотипы (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 и другие), которые инфицируют до 80%

сексуально активного населения в течение жизни. Несмотря на высокую распространённость папилломовирусной инфекции, персистенция ВПЧ высокого канцерогенного риска возникает только у 10% инфицированных, остальные 90 % спонтанно элиминируют ВПЧ высокого канцерогенного риска без рисков развития дисплазии и РШМ. Далее, в условиях персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска лишь у единиц развиваются тяжёлые интраэпителиальные поражения. При этом, среди достигших CIN3 не более 50% имеют исход в РШМ в течение 3-30 лет.

Невозможность распознавания присутствия ВПЧ высокого канцерогенного риска в эпителиальном пласте, дефекты в получении и передаче информации об инфицировании антиген-презентирующими дендритными клетками из эпителиального пласта клеткам лимфатической системы, запуска иммунологического ответа для препятствия дальнейшего размножения вируса и его элиминации, несостоятельность репарации повреждений ДНК клетки хозяйки в процессе бесконечных делений, индуцированных продуктами ранних генов Е6 и Е7, нарушения вывода аномальных клеток в апоптоз связаны с комбинациями генетических особенностей пациенток с неблагоприятным прогнозом развития тяжёлых дисплазий и РШМ.

Персистенция ВПЧ приводит к интеграции вирусной ДНК в геном клеток хозяина, что активирует онкогены Е6 и Е7, нарушающие функции генов-супрессоров опухолей (p53, pRb). Это вызывает неконтролируемую пролиферацию клеток, приводящую к плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени, а затем к инвазивному раку у 20% пациентов с HSIL.

Однако, вероятность прогрессирования от инфицирования ВПЧ до РШМ остаётся низкой (0,028–0,042% за 15–20 лет), что подчёркивает роль дополнительных факторов риска, таких как курение, длительное применение оральных контрацептивов, ВИЧ-инфекция, инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, и генетическая предрасположенность.

Генетические факторы, влияющие на индивидуальную восприимчивость к персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) и развитие канцерогенеза, становятся всё более значимыми. Исследования подтверждают наследственный риск развития РШМ: у родственников пациенток с этим заболеванием вероятность его развития увеличивается в 1,5–2,5 раза.

Однако, в российской практике систематическое изучение этих факторов и их внедрение в программы профилактики пока не осуществлены.

Высокая заболеваемость и смертность от РШМ в России, а также ограниченная эффективность существующих профилактических программ подчёркивают необходимость разработки новых стратегий. Риск-ориентированное генетическое тестирование открывает перспективы для стратификации пациенток по уровням риска для повышения точности ранней диагностики и оптимизации профилактических мер, включая изменение алгоритмов наблюдения и приоритетности вакцинации.

Таким образом, диссертационная работа Винокурова Михаила Андреевича, посвящённая совершенствованию системы эпидемиологического надзора за РШМ с использованием риск-ориентированного генетического тестирования, представляет собой чрезвычайно актуальное научное направление для решения важнейших практических задач и улучшения ранней диагностики и профилактики предрака и РШМ.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов исследования подтверждена достаточным объемом изученных, полученных и проанализированных данных.

На различных этапах исследования соискатель: собрал и оценил данные официальной статистики о структуре и уровне заболеваемости РШМ в период с 2007 года по 2022 год; проанализировал биологические образцы,

полученные от более 1300 пациенток, с помощью ПЦР-анализа в период с 2021 года по 2023 год на наличие аллелей риска в 9 полиморфизмах, ассоциированных с развитием РШМ; оценил действующие нормативные документы, регламентирующие порядок оказания медицинской помощи населению, учёт и регистрацию пациенток с РШМ. Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке с использованием современных компьютерных программ.

Выносимые на защиту научные положения и выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам. Результаты были отражены в 14 публикациях, в том числе 4 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по профилю специальности «Эпидемиология» и доложены на научных конференциях разного уровня.

Новизна исследования

В диссертационном исследовании Винокурова Михаила Андреевича представлены обновленные данные о текущей эпидемиологической ситуации по РШМ в Российской Федерации на основе анализа многолетней динамики заболеваемости и смертности за период с 2007 года по 2022 год.

В результате исследования было установлено, что заболеваемость РШМ увеличилась с 17,58 до 20,33 случаев на 100 тысяч женского населения ($p=0,0035$). Смертность от РШМ демонстрировала волнообразную динамику: пик смертности составил 8,44 в 2015 году, а к 2021 году показатель снизился до 7,46 ($p<0,001$). В 2022 году смертность от РШМ выросла до 7,79 ($p<0,005$).

Также были выявлены значительные изменения в возрастной структуре заболеваемости: пик заболеваемости сместился с возрастной группы 45–49 лет (12,1% в 2007 году) к группе 40–44 года (13,7% в 2022 году). Доля женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) составила $47,02\% \pm 0,60\%$ от всех случаев.

В исследовании впервые был составлен прогноз, который указывает на вероятное возвращение заболеваемости к допандемийным уровням (22,57 на 100 тысяч женского населения) к 2025–2026 годам. Это подчеркивает необходимость принятия своевременных профилактических мер.

Впервые с помощью кластерного анализа была продемонстрирована неравномерность распространения заболеваемости РШМ по регионам России. В четырёх субъектах Российской Федерации (Республика Тыва, Бурятия, Забайкальский край и Магаданская область) медиана заболеваемости в два раза превышает среднероссийский показатель (29,28 против 13,9, $p < 0,005$), а в 28 регионах превышает общенациональный уровень в 1,3 раза (18,42, $p < 0,005$).

Также впервые были выявлены статистически значимые ассоциации трёх полиморфизмов — *rs55986091* (*HLA-DQB1*), *rs2516448* (*MICA*) и *rs9271898* (*HLA-DQA1*) — с повышенным риском развития дисплазии высокой степени (HSIL) у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Наличие гомозиготных генотипов по референсным аллелям в этих локусах увеличивает вероятность HSIL в 2,22, 3,69 и 4 раза соответственно ($p < 0,001$), что представляет собой новый вклад в понимание генетической предрасположенности к РШМ.

На основе полученных данных была впервые разработана математическая формула оценки полигенного риска, которая объединяет вклад девяти генетических маркеров. Эти маркеры включают *rs1048943*, *rs55986091*, *rs138446575*, *rs2516448*, *rs9271898*, *rs73728618*, *rs10175462*, *rs1801133* и *rs4646903*.

Модель позволяет количественно оценить суммарный генетический риск и установить пороговые значения для стратификации пациенток на группы с низким (<1), средним (1–2) и высоким (>2) риском.

Сравнительный анализ показал, что интеграция этой модели с ВПЧ-типированием повышает чувствительность, специфичность и точность

прогноза HSIL (точность 82%) по сравнению с использованием только генетических (65%) или только ВПЧ-данных (70%).

Эти результаты легли в основу научно обоснованного подхода к повышению точности диагностики предраковых состояний и оптимизации эпидемиологического надзора за РШМ.

Предложенные меры по улучшению системы эпидемиологического надзора за РШМ, включая внедрение риск-ориентированного генетического тестирования, нацелены на повышение эффективности системы. Это позволит усилить контроль над заболеваемостью данным заболеванием и обеспечить целенаправленные профилактические меры.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Диссертационное исследование Михаила Андреевича Винокурова вносит значительный вклад в изучение эпидемиологических особенностей РШМ в Российской Федерации, расширяя теоретическую базу знаний об этом заболевании.

Проведённый анализ динамики уровня, структуры заболеваемости и смертности позволил выявить ключевые тенденции: РШМ остаётся одним из ведущих онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста (15–49 лет), при этом территориальная неоднородность подчёркивает различия в эпидемиологической ситуации между регионами.

Работа способствует формированию современного понимания эффективности профилактических мер и оказания онкологической помощи: доля ранней диагностики увеличилась с 64,2% в 2007 году до 74,6% в 2022 году ($p < 0,005$), а летальность в течение первого года после постановки диагноза снизилась с 19% до 11,9% ($p < 0,005$). Эти данные свидетельствуют о достижениях системы здравоохранения, но также указывают на её недостатки, такие как низкий уровень охвата скрининговыми программами

(около 34,9% в 2022 году), что требует проведения дальнейших исследований и модернизации подходов.

С практической точки зрения, исследование предлагает инструменты для улучшения диагностики и профилактики РШМ.

Разработаны девять методик на основе ПЦР в реальном времени для определения аллелей риска в генах *CYP1A1*, *HLA-DQB1*, *TTC34*, *MICA*, *HLA-DQA1*, *PAX8* и *MTHFR*. Эти методики отличаются высокой точностью и специфичностью, что подтверждено сравнением с референсным методом секвенирования.

Методики имеют потенциал для внедрения в клиническую практику. На их основе создана математическая модель оценки генетического риска, которая позволяет выделять пациенток с повышенной вероятностью развития дисплазии высокой степени (HSIL, CIN3).

Интеграция этой модели с результатами ВПЧ-тестирования повышает эффективность прогноза предраковых состояний, достигая точности 82% (AUC 0,88), что превосходит возможности традиционных подходов. Разработана стратегия скрининга, основанная на оценке рисков развития патологии шейки матки, которая предполагает более частое проведение обследований для женщин, находящихся в группе повышенного риска. Это способствует более раннему выявлению новообразования и снижению уровня заболеваемости РШМ.

Продемонстрирована важность комплексного подхода, который включает в себя вирусологический мониторинг вируса папилломы человека, статистический анализ заболеваемости и смертности, а также оценку генетических факторов риска.

Обоснована идея создания генетического банка данных для систематизации информации о наследственной предрасположенности в российской популяции. Такой подход позволяет не только усилить контроль за заболеваемостью РШМ, но и адаптировать профилактические меры к региональным особенностям. Это особенно актуально в условиях

выявленных различий в эпидемиологической ситуации между субъектами Российской Федерации.

Результаты исследования создают основу для разработки персонализированных программ профилактики и могут быть использованы органами здравоохранения для оптимизации распределения ресурсов и повышения доступности скрининга.

Личное участие автора в получении результатов исследования

Автор, изучив по данным литературы современное состояние научных данных по естественному течению папилломавирусной инфекции, ВПЧ-ассоциированных заболеваний, цервикального канцерогенеза, предраковых поражений CIN и рака, мирового опыта мер по профилактике рака шейки матки, организованного скрининга и вакцинации, лично определил методологию исследования, сформулировал цель и задачи работы, спланировал и организовал все её этапы. Он самостоятельно провёл анализ нормативных документов по теме исследования. Эпидемиологические, молекулярно-биологические исследования и статистический анализ выполнены лично автором или при его непосредственном участии.

Автор самостоятельно организовал процесс сбора биологических образцов, осуществил обработку экспериментальных данных, систематизировал их, провёл комплексный анализ и обобщил результаты. Им лично разработаны и протестированы методики на основе ПЦР в режиме реального времени для определения аллелей в полиморфных локусах, ассоциированных с РШМ. Также автор создал математические формулы для оценки уровня генетического риска развития РШМ по результатам применения этих методик.

Роль автора в подготовке диссертации, включая планирование, организацию, сбор и анализ информации, статистическую обработку данных и их интерпретацию, является ключевой. Он активно участвовал в

определении цели и задач исследования, а также в формулировании выводов диссертации, что подчёркивает его самостоятельный вклад в работу.

Личный вклад автора подтверждается его непосредственным участием в сборе, анализе и интерпретации данных, разработке оригинальных методик и их апробации, а также авторством всех разделов диссертации.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертационное исследование, проведённое Винокуровым М.А., построено по традиционному принципу, содержит 187 листов машинописного текста и иллюстрировано 18 таблицами и 44 рисунками.

В обзор литературы были включены 128 источников, из которых 64 отечественных и 64 зарубежных что демонстрирует глубокий анализ как российской, так и международной научной базы. Обзор полностью соответствует заявленной теме, охватывая эпидемиологию, патогенез, роль ВПЧ и генетические аспекты РШМ. Автор анализирует как данные международного ракового регистра, так и российского. Подробно рассмотрена роль ВПЧ в патогенезе онкологии, типы 16 и 18 ответственны за 70% случаев рака, а хроническая персистенция связана с белками Е6 и Е7. Упоминаются ко-факторы развития РШМ, такие как курение, большое количество половых партнеров, ранний возраст начала половой жизни, ВИЧ. Подробно оценены генетические факторы развития РШМ, а также семейные случаи заболевания.

Вторая глава, посвящённая материалам и методам, отличается детальным описанием и чёткой структурой. Автор подробно раскрывает дизайн исследования, включая эпидемиологический метод (ретроспективный-эпидемиологический анализ и исследование случай-контроль), молекулярно-биологические методы (ПЦР в реальном времени, пиросеквенирование и прямое секвенирование по Сэнгеру) и статистические подходы (для прогнозирования, кластеризации и сравнения эпидемиологических показателей, для оценки генетического риска и для

оценки кумулятивного риска). Описание выборки (более 1300 пациентов из Москвы и Московской области), критериев включения и методов валидации даёт полное представление о научной строгости подхода. Комплексность выбранных методов подчёркивает междисциплинарный характер работы и её соответствие поставленным целям.

Третья глава представляет собой глубокий анализ эпидемиологических характеристик РШМ в России за 2007–2022 годы. Автор оценивает динамику заболеваемости (рост с 17,58 до 20,33 на 100 тысяч женского населения, $p=0,0035$) и смертности (снижение с 8,44 в 2015 г. до 7,46 в 2021 г., $p<0,001$, с последующим ростом до 7,79 в 2022 г., $p<0,005$), подчёркивая влияние пандемии COVID-19 на доступность диагностики и лечения. Проанализированы показатели общей летальности (снижение с 19% до 11,9%, $p<0,005$) и доли больных с III–IV стадиями (снижение с 35,8% до 25,4%, $p<0,005$), что отражает прогресс в онкологической помощи. Отмечена недооценка преинвазивного рака в официальной статистике, что подтверждается сравнением с клиническими данными. Эффективность вторичной профилактики оценена через охват скринингом (34,9% в 2022 г.), выявляя пробелы в системе. Кластерный анализ выделил регионы с аномально высокой заболеваемостью (Республика Тыва, Бурятия, Забайкальский край, Магаданская область — медиана 29,28 против 13,9 общероссийских, $p<0,005$), что подчёркивает необходимость дифференцированного подхода.

Четвёртая глава сосредоточена на разработке девяти методик ПЦР в реальном времени для выявления аллелей риска в генах *CYP1A1*, *HLA-DQB1*, *TTC34*, *MICA*, *HLA-DQA1*, *PAX8* и *MTHFR*. Автор подробно описывает этапы: от выбора полиморфизмов через мета-анализ и полногеномный поиск ассоциаций до разработки праймеров и валидации на контрольных образцах (точность 100% по сравнению с секвенированием по Сэнгеру). Приведены данные о воспроизводимости и специфичности методик, а также их

патентная защита (патент № 2804110 от 26.09.2023 г.), что подтверждает их инновационность и практическую применимость.

Пятая глава демонстрирует применение разработанных методик для определения групп риска развития дисплазии высокой степени (HSIL) у ВПЧ-инфицированных женщин. На выборке из 807 пациенток (315 женщин с HSIL, 102 с LSIL и 390 с NILM) автор оценил распространённость генетических вариантов и разработал математическую модель полигенного риска. Установлены статистически значимые различия суммарного генетического риска между группами ($p < 0,001$), что подчёркивает влияние наследственных факторов на персистенцию ВПЧ и прогрессию патологии. Алгоритм, предложенный соискателем, включает ПЦР-тестирование, генотипирование, расчёт риска и стратификацию пациенток на группы (низкий, средний, высокий риск), что делает подход удобным для клинического использования. Интеграция с ВПЧ-типированием повышает точность прогноза до 82% (AUC 0,88), что превосходит стандартные методы.

Шестая глава посвящена совершенствованию эпидемиологического надзора за РШМ. Автор показывает, что в России отсутствует единая регламентированная система надзора за данной патологией: данные о заболеваемости и качестве онкологической помощи собираются, но их эпидемиологический анализ недостаточен, что снижает эффективность профилактики. В данной главе соискателем систематизированы направления модернизации эпидемиологического надзора за РШМ, включая вирусологический, статистический и генетический мониторинг, и предложена интеграция риск-ориентированного тестирования. Разработана стратегия скрининга: ежегодное ко-тестирование (ВПЧ-типирование, совместно с цитологическим исследованием) и использование дополнительных морфологических методов верификации для женщин с высоким риском, что оптимизирует ресурсы и повышает выявляемость HSIL. Идея создания генетического банка данных открывает перспективы для долгосрочного контроля наследственных рисков.

Заключительная часть работы включает обсуждение результатов с сопоставлением их с мировой литературой, что подтверждает их достоверность и значимость. Выводы лаконично обобщают ключевые достижения, в практических рекомендациях предложены конкретные шаги для их внедрения, а перспективы дальнейших исследований указывают на потенциал темы.

Принципиальных замечаний к содержанию диссертации и её оформлению нет. В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Как разработанный вами комплекс молекулярно-биологических методик для оценки генетического риска развития рака шейки матки может быть внедрен в систему здравоохранения?
2. Какие негенетические факторы следует учитывать наряду с генетической предрасположенностью для точной оценки риска развития рака шейки матки у пациентки?

Заключение

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 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Доктор медицинских наук, врач-онколог поликлинического отделения службы внебюджетной медицинской деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
E-mail: l.korolenkova@mail.ru



Короленкова Л.И.

« 22 » апреля 2025 г.,

Подпись доктора медицинских наук Короленковой Любови Ивановны заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
к.м.н.



Кубасова И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24
+7 (499) 444-24-24
Адрес эл. почты: info@ronc.ru
<https://www.ronc.ru>