

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
Лялиной Людмилы Владимировны 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) относится к числу социально значимых проблем, занимая третье место по распространённости среди всех онкологических заболеваний у женщин в мире. Особую озабоченность вызывает рост заболеваемости женщин репродуктивного возраста (15–49 лет). Согласно опубликованным данным в последние годы в мире ежегодно диагностируется около 700 тысяч новых случаев РШМ, а смертность достигает более 300 тысяч случаев. В Российской Федерации эта проблема также остаётся актуальной, в 2023 году «грубый» показатель заболеваемости составил 20,89 на 100 тыс. женского населения, в некоторых регионах достиг 33,77 на 100 тыс. Ежегодно от этого заболевания умирают около 6 тысяч женщин, в 2022 году показатель смертности составил 7,8 на 100 тыс. женского населения. Эти показатели подчёркивают высокую социальную значимость проблемы.

Основным этиологическим фактором развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ), в течение жизни происходит инфицирование около 80% сексуально активного населения. Хроническая инфекция, обусловленная высокоонкогенными типами ВПЧ (16, 18 и др.), приводит к интеграции вирусной ДНК в геном клеток хозяина, вызывая патологические изменения посредством нарушения работы генов-супрессоров опухолей (p53,

pRb). Несмотря на относительно низкий риск прогрессии от инфицирования до инвазивного рака, сочетание ВПЧ с другими факторами риска (курение, ВИЧ-инфекция, наследственная предрасположенность) значительно усиливает онкогенный потенциал вируса. Скрининговые программы, включающие цитологическое исследование (ПАП-тест) и тестирование на ВПЧ, доказали свою эффективность в выявлении предраковых состояний (LSIL, HSIL) и снижении смертности в странах с высоким охватом (более 70% женщин в организованных программах Европы). В России охват такими программами не превышает 30%, что существенно ограничивает возможности ранней диагностики. Кроме того, чувствительность цитологического метода составляет 66–83%, а существующие подходы к скринингу не учитывают индивидуальные генетические риски, что снижает их эффективность.

Генетические особенности, влияющие на иммунный ответ и канцерогенез, играют важную роль в предрасположенности к РШМ. В России систематическое изучение этих факторов пока недостаточно развито, а генетическое тестирование не включено в стандартные клинические рекомендации по РШМ. Между тем, переход к риск-ориентированному подходу с использованием генетического тестирования открывает перспективы для выделения групп высокого риска, что может повысить точность диагностики, оптимизировать частоту скрининга и снизить заболеваемость. Такой подход особенно актуален в условиях, когда до 30% случаев инвазивного РШМ выявляются даже при регулярных профилактических осмотрах, что указывает на недостатки существующих стратегий.

Исходя из вышесказанного, диссертационная работа Винокурова Михаила Андреевича, направленная на совершенствование системы эпидемиологического надзора за РШМ на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования, является актуальным научным направлением. В результате проведенного исследования

предложены инновационные решения для повышения эффективности профилактики и ранней диагностики РШМ в Российской Федерации.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Диссертационное исследование основано на последовательном применении широкого спектра современных методов. Научные положения, выводы и рекомендации сформулированы и обоснованы автором, опираясь на результаты проведенных собственных исследований, которые были выполнены на достаточном объеме собранного материала.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Эпидемиология».

Новизна исследования

В диссертационном исследовании представлены актуальные данные об эпидемиологической обстановке по РШМ в Российской Федерации, полученные на основе анализа динамики заболеваемости, смертности, оценки качества и эффективности мер вторичной профилактики за период с 2007 по 2022 годы. В указанный период установлено статистически значимое увеличение показателей заболеваемости РШМ от 17,58 до 20,33 на 100 тыс. женского населения. Смертность от данной патологии достигла максимального значения 8,44 в 2015 году, после чего отмечено снижение до 7,79 в 2022 году.

Установлено изменение возрастной структуры пациентов с РШМ и смещение доли больных в сторону более молодых групп — от 45–49 лет (12,1% в 2007 году) к 40–44 годам (13,7% в 2022 году), при этом женщины в возрасте 15–49 лет составили почти половину всех случаев (47,02%). В результате прогнозирования заболеваемости РШМ получены данные о

возможном увеличении показателей до уровня 22,57 на 100 тыс. женского населения к 2025–2026 гг., что свидетельствует о необходимости усиления профилактических мероприятий.

На основе использования кластерного анализа получены новые данные о значительных региональных различиях заболеваемости РШМ. Показано, что в 28 регионах уровень выше среднего по стране, что свидетельствует о неравномерности эпидемиологической ситуации и необходимости учитывать региональные особенности при разработке и реализации программ профилактики заболевания.

В работе впервые подтверждена связь трёх генетических вариантов — *rs55986091* (*HLA-DQB1*), *rs2516448* (*MICA*) и *rs9271898* (*HLA-DQA1*) — с повышенной вероятностью развития дисплазии высокой степени (HSIL) у пациенток с ВПЧ-инфекцией. Показано, что гомозиготность по референсным аллелям в этих локусах увеличивает риск развития дисплазии высокой степени у пациенток в 2–4 раза.

Разработан математический алгоритм оценки суммарного генетического риска на основе девяти маркеров (*rs1048943*, *rs55986091*, *rs138446575*, *rs2516448*, *rs9271898*, *rs73728618*, *rs10175462*, *rs1801133*, *rs4646903*), позволяющий распределить пациенток на категории низкого, среднего и высокого риска. Интеграция этой модели с результатами ВПЧ-типирования позволяет увеличить точность диагностики дисплазии высокой степени у пациенток до 82%, что превосходит показатели отдельного генетического анализа (65%) и ВПЧ-тестирования (70%).

Впервые предложены направления совершенствования эпидемиологического надзора за РШМ, на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования. Это решение усиливает возможности мониторинга заболеваемости, оптимизирует использование ресурсов и способствует разработке профилактических стратегий, адаптированных к эпидемиологическим особенностям регионов.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическое значение диссертационного исследования заключается в определении особенностей системы эпидемиологического надзора за РШМ и роли генетических факторов риска в прогрессировании онкологической патологии. В работе представлены актуальные данные об эпидемиологических особенностях РШМ в Российской Федерации. Изучены уровень и динамика заболеваемости и смертности, выявлены региональные различия в распространении заболевания. Дана оценка эффективности существующих профилактических программ онкологической помощи пациенткам.

С практической точки зрения, значимым результатом является создание девяти методик на основе ПЦР в реальном времени для определения генетических полиморфизмов, связанных с риском развития РШМ. Эти методики характеризуются высокой специфичностью и точностью и могут быть внедрены в клиническую практику для идентификации аллелей риска у пациенток. На их основе разработана математическая модель определения суммарного генетического риска, позволяющая стратифицировать женщин по категориям риска (низкий, средний и высокий генетический риск).

Определены и научно обоснованы направления совершенствования эпидемиологического надзора за РШМ с использованием генетического тестирования. Предложена риск-ориентированная стратегия скрининга, предусматривающая более частое обследование пациенток с высоким генетическим риском, что способствует раннему выявлению предраковых состояний и снижению заболеваемости.

Личное участие автора в получении результатов исследования

Автор лично участвовал в планировании и выполнении всех этапов исследования. Проведен анализ зарубежных и российских литературных источников, при непосредственном участии диссертанта разработан дизайн

исследования, выполнена статистическая обработка полученных результатов, их обсуждение, подготовка публикаций и внедрения в практику.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертационное исследование, проведенное Винокуровым М.А., построено по традиционному принципу, изложено на 187 страницах машинописного текста, иллюстрировано 18 таблицами и 44 рисунками.

Во введении автором показаны актуальность, степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности полученных результатов и выводов, представлены формы внедрения и личный вклад автора.

Первая глава (обзор литературы) включает анализ опубликованных данных по теме исследования 128 источников, из которых 64 отечественных и 64 зарубежных. Обзор соответствует теме диссертационной работы и охватывает её ключевые аспекты, включая эпидемиологию РШМ, роль ВПЧ в патогенезе, а также генетические и негенетические факторы риска. Автор подробно рассматривает глобальную статистику заболеваемости и смертности от РШМ, подчёркивая высокую распространённость патологии в странах с низким экономическим уровнем. Особое внимание уделено молекулярным механизмам канцерогенеза, связанным с интеграцией ВПЧ в геном клеток и ролью онкогенов Е6 и Е7. В обзоре также проанализированы современные подходы к скринингу и профилактике, включая ПАП-тест и ВПЧ-тестирование, с акцентом на их эффективность и ограничения в контексте российской практики. Кроме того, в данной главе автор оценивает степень изученности генетической предрасположенности к РШМ.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика материалов диссертационного исследования и подробно описаны методы, которые были использованы для решения поставленных задач: эпидемиологический, молекулярно-биологические и статистические.

Автор детально объясняет выбор объектов исследования, включая выборки пациенток с различной степенью патологии шейки матки, а также обосновывает использование конкретных подходов для анализа данных. Приведены этапы сбора биологического материала, включая образцы для генетического тестирования, и процесс их обработки в лабораторных условиях. Указаны применённые статистические инструменты: линейная регрессия и аддитивные модели для прогнозирования, иерархический кластерный анализ, Z-тест и критерий χ^2 для сравнения показателей, логистическая регрессия, анализ полигенных рисков, ROC-анализ для оценки моделей, включая площадь под кривой и метрики чувствительности, точности и специфичности, а также метод Холма для контроля ошибок первого рода. Особое внимание уделено методологии разработки ПЦР-тестов в режиме реального времени.

В третьей главе «Динамика уровня и структуры заболеваемости раком шейки матки женского населения Российской Федерации» представлен анализ эпидемиологической ситуации, связанной с заболеваемостью РШМ и смертностью от этого заболевания в Российской Федерации за период с 2007 по 2022 годы. Автор подробно описывает динамику заболеваемости, отмечая неравномерный ее характер с периодами роста и снижения, а также анализирует изменения в возрастной структуре заболевших, подчёркивая тенденцию к «омоложению» патологии. Проведена оценка факторов, влияющих на организацию онкологической помощи, таких как доступность скрининговых программ и качество диагностики, что позволило выявить ключевые проблемы в системе здравоохранения. Осуществлена кластеризация и ранжирование субъектов Российской Федерации по показателю заболеваемости, в результате чего выделены регионы с высоким риском, такие как Республика Тыва и Забайкальский край, и регионы с более благополучной ситуацией. В дополнение к этому автор приводит статистические данные о летальности и эффективности вторичной

профилактики, что подчёркивает необходимость модернизации существующих подходов.

В четвертой главе «Разработка методик на основе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения генетической предрасположенности к раку шейки матки» описана разработка и тестирование комплекса молекулярно-биологических методик, основанных на ПЦР в режиме реального времени, для определения аллелей, ассоциированных с риском развития РШМ в девяти полиморфизмах: *rs1048943* в гене *CYP1A1*, *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs138446575* в *TTC34*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* в *HLA-DQA1*, *rs73728618* в *HLA-DQA1*, *rs10175462* в *PAX8*, *rs1801133* в *MTHFR*, *rs4646903* в *CYP1A1*. Автором подробно описан процесс создания методик, включая подбор праймеров и зондов, а также этапы их валидации на контрольных образцах. Описаны технические аспекты проведения ПЦР, такие как температурные режимы и длительность циклов, что делает методику воспроизводимой для других исследователей. Кроме того, автор подчёркивает практическую значимость разработанных тестов, которые могут быть внедрены в клиническую практику для генетического скрининга.

В пятой главе «Выявление групп риска заболевания на основе распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с раком шейки матки» показано, что частота аллелей, ассоциированных с риском развития РШМ, в российской выборке (жители Москвы и Московской области) не отличается от данных, полученных в европейских популяциях по выбранным генетическим полиморфизмам. В этой главе автор подробно анализирует результаты генетического тестирования, проведенного на выборках женщин с различной степенью тяжести патологии шейки матки, включая пациенток с ВПЧ-инфекцией без неопластических изменений и с дисплазией высокой степени (HSIL). Установлены статистически значимые взаимосвязи между развитием дисплазии высокой степени и тремя генетическими маркерами — *rs2516448* (*MICA*), *rs55986091* (*HLA-DQB1*) и

rs9271898 (HLA-DQA1), наличие гомозиготных генотипов по референсным аллелям увеличивает риск в 2–4 раза. Автор также приводит разработанную математическую модель оценки суммарного генетического риска, которая позволяет стратифицировать пациенток по уровню риска.

В шестой главе «Разработка и пути модернизации системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки» выполнен анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей регистрацию злокачественных новообразований шейки матки, а также система профилактических мероприятий в Российской Федерации. Автор подробно рассматривает существующие приказы Минздрава, отмечая недостатки унификации данных и интеграции с современными информационными системами. В этой главе определены и научно обоснованы составляющие системы эпидемиологического надзора за РШМ, включая вирусологический мониторинг ВПЧ, статистику заболеваемости и смертности, данные об иммунизации групп риска, а также информацию о качестве онкологической помощи и генетическом тестировании. В главе представлена разработанная риск-ориентированная стратегия скрининговых мероприятий, которая предполагает более частые обследования для женщин с высоким генетическим риском, что детально описано с указанием возрастных групп и рекомендуемых методов диагностики. Предложены конкретные шаги по модернизации Федерального ракового регистра, включая внедрение автоматизированных систем сбора данных.

В заключении диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными научной литературы, что позволяет оценить их новизну и значимость. Автор подробно анализирует, как выводы, полученные в данном исследовании, соотносятся с исследованиями других авторов, подчёркивая уникальность выявленных генетических ассоциаций и предложенной стратегии скрининга. Указаны ограничения исследования, в частности необходимость расширения выборки на другие регионы России.

Работа завершается выводами, практическими рекомендациями и перспективами дальнейшей разработки темы.

Принципиальных замечаний к содержанию диссертации и её оформлению нет.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Можно ли экстраполировать результаты изучения генетической предрасположенности к РШМ в изученных регионах на другие регионы Российской Федерации?

2. Какие задачи в системе эпидемиологического надзора за РШМ могут быть решены учреждениями, осуществляющими государственный надзор для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации?

Заключение

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 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 24.09.2013 г. № 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией эпидемиологии
инфекционных и неинфекционных заболеваний
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

21.04.2025г



Лялина Людмила Владимировна

Подпись д.м.н., профессора Лялиной Л.В. заверяю:

Ученый секретарь ФБУН НИИ
эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера Роспотребнадзора,
к.м.н.



Трифоновна Галина Федоровна

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
ул. Мира, д.14

Тел: (812) 644-63-08

Электронная почта: lyalina@pasteurorg.ru