

«Утверждаю»  
И.о. проректора по научной работе  
ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
Р.А. Насыров  
« 18 » \_\_\_\_\_ 2025г.

### Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертационной работы Кулешовой Ольги Борисовны на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология

### Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Кулешовой О.Б. посвящена одной из наиболее актуальных проблем современности – папилломавирусной инфекции (ПВИ), передающейся половым путем, имеющей глобальное распространение, приносящей огромный социально-экономический ущерб и вред здоровью населения.

Отдельные типы вируса папилломы человека (ВПЧ), классифицированные как онкогенные, ассоциируют с развитием рака шейки матки (РШМ). В ряде случаев заболевание протекает латентно и диагностируется на поздних стадиях, что затрудняет оказания медицинской помощи своевременно - на ранних стадиях малигнизации и приводит к преждевременной смертности женщин. Многочисленные эпидемиологические исследования, в том числе молекулярно-биологические, подтвердили, что важнейшим фактором канцерогенеза ШМ является именно инфицирование ВПЧ. В биопсийном материале шейки матки данной группы пациенток вирусы гистохимическими методами выявляются практически у всех (99,7%). Следует отметить, что ВПЧ является высоко контагиозным, даже использование средств барьерной контрацепции не всегда защищает от заражения. В современный период возможно проведение вакцинации, которая способна

предотвратить не только инфицирование, но и предотвращает развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Но российские вакцины находятся пока на стадии разработки.

Целевой уровень заболеваемости, рекомендованный ВОЗ, как признак эффективности проведения профилактики РШМ, равен 4 случаям на 100 тыс. женщин. В Российской Федерации стандартизованный интенсивный показатель заболеваемости в 2022 г. составил 13,8 на 100 тыс. женщин, определяя для РШМ пятое место по заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Поэтому в стране данной проблеме уделяется особенное внимание, в том числе осуществляется программа, реализуемая в рамках одноименного национального проекта, по борьбе с онкологическими заболеваниями, включая РШМ. Для скорейшего достижения целевых показателей заболеваемости РШМ необходима интенсификация профилактических мероприятий, направленных на борьбу с распространением вируса и повышение эффективности ранней диагностики. В настоящее время РШМ остается социально-значимым заболеванием, существенно обременяющим работу органов здравоохранения как по причинам организационного, так и экономического характера.

Успех борьбы во многом будет зависеть от обоснованного определения направлений совершенствования эпидемиологического надзора за предраком и РШМ, что требует проведения современного эпидемиологического анализа ситуации по ВПЧ-ассоциированным заболеваниям в Российской Федерации и разработки алгоритмов, которые позволят ее улучшить.

В связи с выше сказанным диссертационная работа Кулешовой Ольги Борисовны на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов», посвященная эпидемиологии заболевания, обозначенному ВОЗ одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения – раку шейки матки (РШМ) является актуальной и своевременной. Все вопросы, рассмотренные в исследовании и цель, являются значимыми для современной медицинской науки и практического здравоохранения.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнения. В результате исследования автором впервые установлены недостатки существующей системы учета и регистрации ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, а именно отсутствие учета облигатного

предрака и проведения мониторинга за вирусом, что не позволяет проводить качественную эпидемиологическую диагностику данных заболеваний.

Автором получены новые данные по разнонаправленности динамики заболеваемости РШМ в зависимости от возраста. Стабилизация изучаемого показателя установлена у лиц 30–49 лет начиная с 2016 г. с последующим снижением с 2019 г. по 2021 г., что по мнению диссертанта обусловлено интенсификацией мер вторичной профилактики, в частности внедрения ВПЧ-теста в диагностику заболевания.

Автором установлено увеличение эффективности диагностических мероприятий предрака и рака шейки матки, прежде всего на ранних этапах малигнизации: число случаев РШМ I-II стадий и карциномы *in situ* на 5 %, карцином *in situ* по отношению к РШМ I-II на 8,9%. Параллельно снижается количества случаев РШМ, выявленных на поздних стадиях (в 1,86 раз) и индекса одногодичной летальности (на 5,5%).

Впервые диссертант определили современную распространенность онкогенных типов ВПЧ у женщин, проживающих в Московском регионе, составившую 14,87%. Показано, что наиболее часто встречаются 16, 31, 52 типы. Определен базовый уровень распространенности ВПЧ - значимый параметр для оценки эффективности проводимой вакцинации и скрининга - 11,81% (ДИ 95%: 9,98 – 13,94%).

Определен возраст, при котором встречаемость бессимптомной инфекции максимальная - женщины до 25 лет, что крайне важно для раннего установления онкологического диагноза и повышения выживаемости.

Установлена современная частота выявления ВПЧ 14-и онкогенных типов и вклад каждого в развитие предрака и РШМ. Случаи предрака и РШМ чаще всего ассоциированы с ВПЧ 16, 33 и 31) типами, при общей тенденции снижения вклада онкогенных типов в соответствии с их принадлежностью к филогенетическим группам:  $\alpha 9 > \alpha 7 > \alpha 5 / \alpha 6$ .

### **Научно-практическая значимость результатов диссертационного исследования**

Полученные диссертантом данные имеют практическое и научное значение, поскольку получены научные данные, расширяющие представления о распространенности и структуре популяции ПВЧ в России, значении его типов в развитие предрака и РШМ, определении эффективности лабораторных методов диагностики и установлении преимуществ ВПЧ-теста на первой ступени скрининга.

Полученные диссертантом данные дополняют проведенные ранее эпидемиологические исследования, а разработанные ПЦР-метод, программа для ЭВМ, прогностическая модель оценки риска наличия предрака шейки матки, алгоритм первичного скрининга на РШМ способны при их внедрении в практическое

здравоохранение оптимизировать эпидемиологический надзор за патологией шейки матки, ассоциированной с ПВ –инфекцией, снизить заболеваемость и летальность.

Результаты исследования были внедрены и используются в лекционном материале сертификационных курсов, проводимых во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «ПЦР – диагностика инфекционных заболеваний»; на научно-практических семинарах для специалистов республик Армения, Белоруссия, Казахстан, Киргизия, Таджикистан, Азербайджан; на курсах практических занятий для специалистов из стран-членов АСЕАН.

Внедрения результатов исследования в лечебно-диагностическую и эпидемиологическую практику подтверждены двумя регистрационными свидетельствами: на базу данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска среди населения Московского региона» и на программу для ЭВМ «Электронный калькулятор АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр», а также регистрационным удостоверением на набор реагентов, основанный на разработанной методике «Набор реагентов для качественного и количественного определения ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики *in vitro* «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» .

Результаты исследования, полученные при выполнении работы, в перспективе могут быть использованы при проведении лекций и научно-практических семинаров для медицинских работников по специальности эпидемиология, инфекционные болезни, гинекология, онкология и использоваться в учебном процессе профильных кафедр, в том числе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Цель и задачи диссертационной работы Кулешовой О.Б. соответствуют названию и содержанию. Обращает внимание логичность построения исследования, комплексность используемых методов, детально проведенный анализ полученных результатов, подтвержденный современными методами обработки информации.

Обоснованность и достоверность полученных данных обеспечена за счет репрезентативного объема выборки и продуманного дизайна исследования. Набор средств статистического анализа характеризуется разнообразием и использованием современных программных методов выполнения ROC – анализа, расчета рисков, отношения шансов.

Этапы работы и методы исследования описаны достаточно. Все положения, выносимые на защиту обоснованы фактическим материалом. Выводы и практические

рекомендации соответствуют цели и задачам, тщательно аргументированы, основаны на результатах проведенного исследования.

Личный вклад автора подтверждается участием во всех этапах проведенного исследования – от формирования дизайна исследования до создания алгоритма интерпретации данных, включающих молекулярно-биологические исследования, и программы расчета для ЭВМ. Кроме того, формирование базы данных «Распространенность вируса папилломы человека различного канцерогенного риска у населения Московского региона», содержащей деперсонифицированные результаты лабораторного обследования пациенток ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора осуществлено диссертантом совместно с подразделением молекулярных методов диагностики ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

#### **Структура и содержание диссертации, ее завершенность и полнота изложения**

Диссертация Кулешовой О.Б. является законченным научным, квалификационным трудом, написана в традиционном стиле в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Диссертация изложена традиционно на 179 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, шести глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейших исследований. Результаты исследования иллюстрированы 21 таблицами и 42 рисунками, что упрощает восприятие диссертационного исследования.

Список литературы содержит 126 источников, из них 67 на русском языке и 59 – иностранных.

**Достоверность результатов и выводов** обосновывается тем, что все цифровые данные теоретических и практических подходов и методов, подтверждены достаточным объемом выборки случаев ПВИ, а также примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими эпидемиологическими, лабораторными, молекулярно-генетическими, и статистическими методами.

#### **Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.**

Результаты, полученные в ходе выполнения данной работы, широко представлены в открытой печати. Опубликовано 17 научных работ, в том числе четыре статьи – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Материалы диссертационного исследования и его основные результаты многократно доложены автором и обсуждены на конференциях различного уровня, в том числе конгрессах с международным участием и международных форумах.

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** Диссертационная работа Кулешовой О.Б. «Совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов» полностью соответствует областям исследований: пунктам 2, 4, 5 и 6 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Все вышеизложенное подтверждает научно-практическую значимость рецензируемой работы. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Кулешовой О.Б. на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов» нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Кулешовой Ольги Борисовны «Совершенствование эпидемиологического надзора за патологией шейки матки папилломавирусной этиологии на основе молекулярно-биологических методов» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи: совершенствование системы эпидемиологического надзора за ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки на основе применения молекулярно-биологических методов, что имеет важное значение для эпидемиологии.

Диссертация содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, выводы, которые свидетельствуют о личном вкладе автора в выполненную работу, и, по актуальности, совокупности научных результатов, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований работа полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кулешова Ольга Борисовна, по совокупности представленных материалов, актуальности темы выполненной диссертации, научно-практической значимости и ценности полученных результатов, личному вкладу, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Кулешовой О.Б. обсужден и утвержден на совместном заседании кафедр инфекционных болезней

взрослых и эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава  
России протокол заседания № 7 от 18 февраля 2025 года.

Заведующий кафедрой инфекционных болезней  
взрослых и эпидемиологии  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук профессор

  
Эсауленко Елена Владимировна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский  
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 194100, Россия, Санкт-Петербург,  
улица Литовская, д. 2  
Телефон: 7 (812) 295-06-46  
Электронный адрес: spb@gpma.ru  
Сайт: <http://gpma.org>

