

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН «Центральный НИИ  
Эпидемиологии» Роспотребнадзора,  
академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

В.Г. Акимкин

« 21 » января 2025 г.



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а)

Диссертационная работа «Совершенствование системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования» выполнена в лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В период подготовки диссертации с 2022 г. по 2025 г. Винокуров Михаил Андреевич проходил очную аспирантуру по специальности «3.2.2. Эпидемиология» в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Справка №16 о сдаче кандидатских экзаменов выдана 10 декабря 2024 года в образовательном центре ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Винокуров Михаил Андреевич в 2022 году окончил с отличием ФГБОУ ВО «Кемеровский Государственный Университет» по профилю «Генетика человека».

Научный руководитель – Акимкин Василий Геннадьевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор ФБУН

«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Была усовершенствована система эпидемиологического надзора за раком шейки матки (РШМ) с использованием риск-ориентированного генетического тестирования.

На основе эпидемиологического анализа было установлено, что РШМ оставался одним из наиболее распространённых видов онкологических заболеваний в структуре злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста в Российской Федерации в период с 2007 по 2022 год.

Многолетняя динамика уровня заболеваемости РШМ в Российской Федерации с 2007 по 2022 гг. характеризовалась устойчивым умеренным ростом (средний темп прироста 2,4%,  $p < 0,005$ ) с периодами спада заболеваемости.

Анализ возрастной структуры заболевших показал, что 47% всех случаев РШМ диагностировано у женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) с тенденцией к снижению возраста у вновь диагностированных пациенток.

Динамика уровня смертности от данной патологии при этом носила волнообразный характер с тенденцией к снижению в последние годы (средний темп снижения 2%,  $p < 0,005$ ), что подчёркивает эффективность и необходимость усиления мер по раннему выявлению и профилактике данного заболевания.

С помощью кластерного анализа было выявлено, что заболеваемость РШМ неравномерно распределена по территории Российской Федерации. В 32 регионах, большинство из которых расположены в Сибирском, Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах, медиана превышает общероссийский уровень в 1,5 раза. В четырёх из них медиана заболеваемости в два раза выше, чем в целом по стране: Республика Тыва и Республика Бурятия, Забайкальский край и Магаданская область.

Разработаны девять методик на основе ПЦР в режиме реального времени для детекции аллелей риска, ассоциированных с РШМ, охватывающие девять локусов в семи генах: *rs1048943* в *CYP1A1*, *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs138446575* в *TTC34*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* и *rs73728618* в *HLA-DQA1*, *rs10175462* в *PAX8*, *rs1801133* в *MTHFR*, а также *rs4646903* в *CYP1A1*, позволяющие с высокой точностью определить уровень генетического риска развития раковых патологий шейки матки у пациентки.

Показано, что в результате применения разработанных методик для детекции полиморфных локусов, ассоциированных с РШМ, выявлена статистически значимая корреляция между тремя вариантами генов и развитием интраэпителиальных поражений высокой степени выраженности у пациенток, инфицированных ВПЧ: варианты *rs55986091* в гене *HLA-DQB1*, *rs2516448* в гене *MICA* и *rs9271898* в гене *HLA-DQA1*. У пациенток с ВПЧ, имеющих гомозиготные генотипы по референсным аллелям в данных полиморфных локусах, шансы развития патологии возрастают в 2,22, 3,69 и 4 раза соответственно.

Разработана математическая интегративная формула оценки суммарного генетического риска для определения уязвимых групп населения к развитию дисплазии высокой степени. Установлено, что суммарный генетический риск, вычисленный с помощью данной формулы, статистически значимо различается между пациентами с ВПЧ без неопластических изменений и с ВПЧ и дисплазией высокой степени.

Разработана риск-ориентированная стратегия скрининговых мероприятий, основанная на оценке факторов наследственной предрасположенности и направленная на повышение точности диагностики и раннее выявление предраковых состояний. Стратегия предполагает более частое проведение профилактических осмотров и использование дополнительных морфологических методов исследования для женщин с высокой генетической предрасположенностью к развитию раковых патологий шейки матки.

Были определены и научно обоснованы составляющие и области применения системы эпидемиологического надзора за РШМ, включающей вирусологический мониторинг ВПЧ, данные об иммунизации групп риска, объем и качество онкологической помощи и вторичной профилактики, данные о заболеваемости и смертности от РШМ, а также генетического мониторинга с целью определения уязвимых групп.

Автор лично определил методологию исследования, сформулировал цель и задачи работы, спланировал и организовал все этапы исследования. Проведён анализ данных отечественной и зарубежной литературы, а также нормативных документов по теме исследования. Лично или при непосредственном участии автора были проведены эпидемиологические, молекулярно-биологические исследования, а также статистический анализ.

Автор самостоятельно организовал процесс сбора биологических образцов, осуществил обработку экспериментальных данных, систематизировал их, провёл комплексный анализ и обобщил результаты

исследования. Автором лично были разработаны и протестированы методики, основанные на ПЦР в режиме реального времени для определения аллелей в полиморфных локусах, ассоциированных с РШМ. Также автор разработал математические формулы для оценки уровня генетического риска развития РШМ по результатам применения методик.

Роль автора в процессе подготовки диссертации, включая планирование, организацию, сбор и анализ информации, а также статистическую обработку данных и анализ, является ключевой. Автор принимал активное участие в определении цели и задач исследования, а также в формулировании выводов.

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. В процессе работы материалы диссертации были представлены на 11 конференциях и форумах в том числе с международным участием. Все материалы были предоставлены для ознакомления рецензентам.

Полученные результаты и выводы диссертации полностью соответствуют специальности 3.2.2. Эпидемиология.

На основании материалов, изложенных в диссертационной работе, опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология».

Диссертация Винокурова Михаила Андреевича «Совершенствование системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования», выполненная в лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, является завершенной научно-квалификационной работой и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Заключение принято на заседании апробационной комиссии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по

надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  
21.01.2024 года, протокол №94. Присутствовало на заседании – 19 человек.

Результаты голосования: за – 19 человек, против – нет, воздержалось –  
нет.



Горелов Александр Васильевич,

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор,

председатель апробационной комиссии

ФБУН «Центральный научно-исследовательский

институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

