

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

«Кемеровский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ФГБОУ ВО КеМГМУ
Минздрава России

650056, Кемерово, ул.Ворошилова, 22а
тел./факс (8-3842) – 734856
e-mail: kemsma@kemsma.ru
ИНН 4206007720, КПП 420501001
ОКПО 01963077, ОГРН 1024200713514

«26» 03 2025 г. № 2519/3

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора

доктор медицинских наук,

доцент

С.Л. Кан



ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы 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 (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из ключевых онкологических патологий глобального масштаба, занимая третье место по распространенности среди женщин репродуктивного возраста и уступая лишь раку молочной и раку щитовидной железы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2022 год, ежегодно регистрируется

около 662 тысяч новых случаев РШМ, а смертность достигает 350 тысяч случаев, что делает его четвертой по значимости причиной онкологической смертности среди женщин. В Российской Федерации заболеваемость РШМ составляет 24 случая на 100 тысяч женского населения, что значительно превышает средний показатель по Европе (около 11 случаев на 100 тысяч) и является максимальным среди европейских стран.

Вирус папилломы человека (ВПЧ), особенно высокоонкогенные генотипы 16 и 18, признан ведущим этиологическим фактором РШМ, ответственным за более чем 90% всех случаев заболевания. Эти генотипы вызывают персистирующую инфекцию, которая в 1–5% случаев прогрессирует до предраковых состояний и онкогенной трансформации клеток шейки матки. Современные методы скрининга, такие как цитологическое исследование (Пап-тест) и ДНК-тестирование на ВПЧ, способны выявлять до 90% предраковых изменений при условии их своевременного применения. Однако в России охват скрининговыми программами остается недостаточным: по данным Росстата РФ за 2022 год, лишь около 30% женщин из целевой группы (возраст 25–64 года) проходят регулярное обследование.

Диагностическая чувствительность существующих методов также требует совершенствования: чувствительность Пап-теста варьируется от 50% до 70%, тогда как ВПЧ-тестирование демонстрирует более высокие показатели (85–95%), но его доступность в регионах России ограничена. Показано, что генетические факторы, включая полиморфизмы генов иммунного ответа (например, *HLA*, *TP53*) и мутации, связанные с процессами канцерогенеза, играют ключевую роль в предрасположенности к РШМ. Исследования показывают, что у носителей определенных аллелей риск развития заболевания может увеличиваться в 2–3 раза, что подчеркивает необходимость их систематического изучения для персонализированной профилактики РШМ.

Отсутствие в Российской Федерации единой интегрированной системы эпидемиологического надзора за РШМ значительно осложняет контроль заболеваемости и смертности. Например, в 2022 году уровень смертности от РШМ в России составил 6,4 случая на 100 тысяч женщин, что почти втрое выше, чем в странах с развитыми системами надзора, таких как Норвегия (2,1 на 100 тысяч). Это связано с недостаточной координацией между

медицинскими учреждениями, низким уровнем осведомленности населения и отсутствием риск-ориентированных подходов в профилактике.

Применение риск-ориентированного подхода, основанного на генетическом тестировании, позволяет идентифицировать группы высокого риска, что может оптимизировать эпидемиологический надзор и повысить эффективность ранней диагностики. Интеграция таких методов в России, наряду с увеличением охвата скрининга до 60–70% и повышением уровня информированности населения, соответствует целям международной стратегии ВОЗ по элиминации РШМ к 2030 году, предполагающей снижение заболеваемости ниже 4 случаев на 100 тысяч женщин.

В этом контексте диссертационная работа Винокурова М.А., направленная на совершенствование системы эпидемиологического надзора за РШМ с использованием риск-ориентированного генетического тестирования, обладает актуальностью и представляет научный и практический интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна диссертационной работы Винокурова М.А. заключается в комплексном подходе к изучению эпидемиологии РШМ и разработке новых решений для совершенствования системы эпидемиологического надзора в России при помощи риск-ориентированного генетического тестирования. На основе 16-летнего анализа (2007–2022 гг.) установлено, что РШМ сохраняет лидирующие позиции среди онкологических заболеваний женщин репродуктивного возраста (15–49 лет), составляя $15,2 \pm 1,6\%$ от всех онкологических новообразований в этой группе. Заболеваемость РШМ демонстрировала волнообразную динамику: с 17,58 случая на 100 тысяч женского населения в 2007 году она выросла до пикового значения 22,57 в 2018 году ($p < 0,005$), затем снизилась до 19,6 в 2021 году ($p < 0,005$), а в 2022 году вновь увеличилась до 20,33 ($p = 0,0035$). Прогнозируется возвращение заболеваемости к допандемийным уровням в 2025–2026 годах. Смертность от РШМ также характеризовалась колебаниями: с 8,44 случая на 100 тысяч в 2015 году она уменьшилась до 7,46 в 2021 году ($p < 0,005$), но в 2022 году выросла до 7,79 ($p < 0,005$), что подчеркивает нестабильность тенденций и необходимость усиления контроля.

Соискателем продемонстрирована негативная тенденция в возрастной структуре заболеваемости. В 2007 году пик заболеваемости приходился на возраст 45–49 лет (12,1%), а к 2022 году сместился к 40–44 годам (13,7%), причем почти половина случаев ($47,02 \pm 0,60\%$) стабильно регистрировалась у женщин 15–49 лет. Впервые показано снижение летальности на первом году после диагностики на 7,1% (с 19% в 2007 году до 11,9% в 2021 году, $p < 0,005$) с сохранением стабильности в 2022 году, а также уменьшение общей летальности с 4,3% до 2,9% ($p < 0,005$) за тот же период. Удельный вес активно выявленных случаев вырос в 1,43 раза (с 29,5% в 2007 году до 42,3% в 2017 году, $p < 0,005$), но с 2018 года снизился в 1,2 раза до 34,7% в 2021 году ($p < 0,005$), с незначительным ростом до 34,9% в 2022 году ($p > 0,05$). Доля пациенток с диагнозом на ранней стадии увеличилась с 64,2% в 2007 году до 74,6% в 2022 году ($p < 0,005$), что свидетельствует о прогрессе в диагностике.

С использованием кластерного анализа впервые выявлена выраженная региональная неоднородность заболеваемости РШМ в России. В четырех регионах (Республики Тыва и Бурятия, Забайкальский край, Магаданская область) медиана заболеваемости в два раза превышает среднероссийский уровень: 29,28 (95% ДИ 25,25–33,31) против 13,9 (95% ДИ 13,35–14,45, $p < 0,005$). В 28 регионах, преимущественно в Сибирском, Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах, показатель также выше общероссийского: 18,42 (95% ДИ 17,64–19,21, $p < 0,005$).

Новаторским вкладом стало определение частот аллелей, ассоциированных с РШМ, в российской популяции (Москва и Московская область) для девяти полиморфизмов: *rs1048943* в *CYP1A1* (3%), *rs55986091* в *HLA-DQB1* (15%), *rs138446575* в *TTC34* (3%), *rs2516448* в *MICA* (39%), *rs9271898* в *HLA-DQA1* (51%), *rs73728618* в *HLA-DQA1* (10%), *rs10175462* в *PAX8* (39%), *rs1801133* в *MTHFR* (36%), *rs4646903* в *CYP1A1* (11%). Установлено соответствие этих данных европейским геномным биобанкам. Впервые разработана математическая формула для оценки полигенного риска на основе этих девяти маркеров, позволяющая рассчитать суммарный генетический вклад в развитие РШМ. Сравнение групп ВПЧ-инфицированных пациенток без неопластических изменений и с дисплазией высокой степени (HSIL) определило пороговые значения риска.

Особую ценность представляет впервые установленная статистически значимая связь трех полиморфизмов — *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs2516448* в *MICA* и *rs9271898* в *HLA-DQA1* — с развитием дисплазии высокой степени у ВПЧ-инфицированных женщин. Наличие гомозиготных генотипов по референсным аллелям увеличивает риск в 2, 3,7 и 4 раза соответственно ($p < 0,001$). Доказано, что сочетание генетического тестирования с ВПЧ-типированием повышает чувствительность, специфичность и точность прогнозирования дисплазии высокой степени, что впервые обосновано на российской выборке.

Работа впервые предлагает научно обоснованные направления оптимизации системы эпидемиологического надзора за РШМ, включая развитие информационной, аналитической и управленческой подсистем, и определяет роль риск-ориентированного генетического тестирования. Эти результаты открывают новые перспективы для персонализированной профилактики и ранней диагностики РШМ, внося значимый вклад в решение актуальной проблемы общественного здоровья.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов. Научно-практическая значимость диссертационной работы Винокурова М.А. определяется ее вкладом в решение актуальных задач профилактики, диагностики и эпидемиологического надзора за РШМ в Российской Федерации. Проведенное исследование обогатило современные представления об уровне, структуре и динамике заболеваемости и смертности от РШМ, выявив выраженную региональную неоднородность распространения патологии на территории страны. Это позволит в перспективе уточнить эффективность существующих профилактических мероприятий и онкологической помощи, предоставив новые данные для планирования медицинских мероприятий.

Важным практическим результатом стало создание девяти оригинальных методик на основе ПЦР в режиме реального времени для выявления аллелей риска, ассоциированных с РШМ. Эти методики охватывают девять полиморфных локусов в семи генах: *rs1048943* и *rs4646903* в *CYP1A1*, *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs138446575* в *TTC34*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* и *rs73728618* в *HLA-DQA1*, *rs10175462* в *PAX8*, *rs1801133* в *MTHFR*. Разработанные подходы отличаются высокой специфичностью и точностью,

обеспечивая надежную идентификацию генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития патологий шейки матки. Их внедрение в клиническую практику может значительно повысить эффективность ранней диагностики данного заболевания.

Ключевым практическим достижением является разработка математической модели оценки генетического риска, которая количественно определяет вклад указанных полиморфных локусов в развитие дисплазии высокой степени. На основе этой модели сформирована риск-ориентированная стратегия скрининга, позволяющая выделять группы пациенток с повышенной вероятностью прогрессирования патологии. Такой подход оптимизирует использование ресурсов здравоохранения, концентрируя усилия на женщинах с высоким риском, и способствует своевременному выявлению предраковых состояний.

Практическая значимость работы усиливается предложенными направлениями совершенствования системы эпидемиологического надзора за РШМ. Обоснованы научно-методические подходы, интегрирующие вирусологический, серологический и статистический мониторинг с генетическим риск-ориентированным тестированием. Это позволяет не только собирать данные о наследственных факторах развития РШМ, но и адаптировать систему надзора к современным вызовам, повышая ее информационную и управленческую эффективность. Внедрение предложенных решений в медицинскую практику способно снизить заболеваемость и смертность от РШМ, улучшить качество жизни пациенток и оптимизировать затраты на лечение за счет раннего вмешательства.

Таким образом, результаты исследования обладают высоким прикладным потенциалом, предоставляя инструменты для персонализированной медицины и модернизации эпидемиологического надзора.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Обоснованность результатов обеспечивается тщательно спланированной методологией, соответствующей цели и задачам исследования, и анализом обширного массива данных за 2007–2022 годы. В работе использовались общенаучные и специальные методы, включая эпидемиологический, молекулярно-биологические и статистические. Применялся широкий спектр

статистических подходов: 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.

Достоверность подтверждается большим объемом выборки, строгим статистическим анализом с контролем ошибок и тестированием разработанных автором методик ПЦР для детекции аллелей риска. Математическая модель генетического риска прошла валидацию, показав высокую прогностическую ценность.

Результаты работы неоднократно обсуждались на различных конференциях и конгрессах. Выводы соответствуют поставленным задачам и основаны на полученных результатах диссертационного исследования, обработанных с использованием современных методов статистики.

Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению. Диссертационная работа Михаила Андреевича Винокурова выполнена по классической схеме построения и включает следующие разделы: введение, шесть глав (обзор литературы, материалы и методы, четыре главы собственных исследований), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы. Общий объем работы составляет 187 страниц машинописного текста. Текст иллюстрирован 44 рисунками и 18 таблицами, что способствует наглядному представлению результатов исследования. Список литературы включает 128 источников (64 отечественных и 64 зарубежных), что свидетельствует о глубоком анализе научной базы по теме исследования и охвате как российской, так и международной литературы.

Структура диссертации логична и последовательна, а дизайн проведенных исследований полностью соответствует поставленным цели и задачам. Введение четко обосновывает актуальность темы, определяет научную новизну и практическую значимость работы. Обзор литературы демонстрирует всесторонний анализ современных данных об эпидемиологии, патогенезе и генетических аспектах РШМ. Разделы собственных исследований подробно описывают этапы работы, включая

эпидемиологический анализ, разработку методик генетического тестирования и их апробацию, что подчеркивает завершенность исследования. Заключение, выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и предлагают конкретные пути внедрения разработок в практику здравоохранения.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с установленными требованиями, содержит основные положения и результаты исследования, полностью отражая суть диссертационной работы. Объем автореферата и его структура соответствуют стандартам, а изложение материала отличается ясностью и лаконичностью.

В целом, диссертация представляет собой завершенное научное исследование, выполненное на высоком уровне, и производит благоприятное впечатление. Работа демонстрирует глубокий подход к решению поставленных задач и вносит значительный вклад в развитие эпидемиологического надзора за РШМ. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет, однако, имеется несколько **вопросов**:

1. Какова доля наследственной предрасположенности к развитию РШМ в общей структуре факторов риска?
2. Кем должен проводиться эпидемиологический надзор за РШМ?

Полнота изложения диссертации в работах, опубликованных соискателем. Автором опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология».

Личное участие автора в получении результатов диссертационного исследования. Участие автора представлено на всех этапах работы: планирование исследования, анализ данных отечественной и зарубежной литературы и нормативных документов по теме исследования, организация сбора биологических образцов, обработка экспериментальных данных, их комплексный анализ, систематизация и обобщение. Автором лично были разработаны и протестированы методики, основанные на ПЦР в режиме реального времени для определения аллелей в полиморфных локусах, ассоциированных с РШМ, а также математические модели для оценки уровня генетического риска развития РШМ по результатам применения методик.

Автор принимал активное участие в определении цели и задач исследования, а также в формулировании выводов диссертации.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Научные положения и выводы диссертационной работы Винокурова М.А. соответствует паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертационной работе. Результаты исследования Винокурова М.А. могут быть рекомендованы для использования и внедрения в медицинских организациях, занимающихся вопросами эпидемиологии, клиники и профилактики инфекций, передаваемых половым путем. Выводы и практические рекомендации могут быть включены в деятельность образовательных организаций, реализующих программы высшего и дополнительного профессионального образования.

Заключение

Диссертация Винокурова Михаила Андреевича на тему «Совершенствование системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Акимкина Василия Геннадьевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача совершенствования системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования, что имеет существенное значение для теории и практики эпидемиологии.

По актуальности, новизне, объему выполненных исследований, научной и практической ценности 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

Отзыв обсужден и одобрен на Ученом совете ФГБОУ ВО КемГМУ
Минздрава России, Протокол заседания №8 от 26 марта 2025г.

26.03.2025v

Заведующий кафедрой эпидемиологии и
инфекционных болезней
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

Брусина Елена
Борисовна

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
д.м.н., доцент
Наименование организации:

Д.Ю. Кувшинов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России).

Адрес: 650056, Кемеровская область – Кузбасс, город Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.

Телефон: +7 (3842) 73-48-56

Электронная почта: kemsma@kemsma.ru

Веб-сайт: <https://kemsu.ru/>