

ОТЗЫВ официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Сосновой Елены Алексеевны на
диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
Анисимовой Марии Андреевны на тему:
«Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки у
женщин с выявленным вирусом папилломы человека высокого
онкогенного риска: диагностическая ценность анализа метилирования
CADM1, MAL, PAX1»
по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность избранной темы.

Представленная диссертационная работа Анисимовой Марии Андреевны посвящена одной из наиболее значимых проблем современной онкогинекологии - повышению эффективности вторичной диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки у женщин с выявленной инфекцией вируса папилломы человека высокого онкогенного риска.

Автор справедливо указывает, что существующие методы скрининга, включая цитологию и ВПЧ-тестирование, обладают рядом ограничений: невысокой чувствительностью и вариабельностью цитологических заключений, низкой специфичностью ВПЧ-тестов и отсутствием надёжной стратификации риска прогрессирования. Эти методологические ограничения приводят к фундаментальным клиническим проблемам: повышению числа необоснованных инвазивных вмешательств и недостаточной точности отбора женщин с высоким риском ЦИН 2+.

Выбор направления исследования - эпигенетические изменения (метилирование *CADM1*, *MAL*, *PAX1*), определяемые методом цифровой капельной ПЦР - является современным и научно обоснованным. Эпигенетические маркеры рассматриваются международным сообществом (ASCCP, ESGO) как наиболее перспективные для уточняющей диагностики у ВПЧ-положительных женщин.

Таким образом, работа Анисимовой М.А. является своевременной, актуальной и направленной на решение фундаментальных проблем диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций

Полученные результаты, сформулированные выводы и разработанные практические рекомендации отличаются высокой степенью обоснованности и достоверности. Все положения, выносимые на защиту, логически вытекают из структуры исследования и подтверждаются фактическим материалом.

Достоверность данных обеспечивается: достаточным объёмом выборки (121 женщина, 99 - в молекулярном этапе); прозрачными критериями включения и исключения; использованием современного лабораторного оборудования (платформа QX200 AutoDG ddPCR); применением валидационных контролей (АСТВ, метилированные/неметилированные стандарты); корректным статистическим анализом (ROC-кривые, критерии Краскела–Уоллиса, многофакторная логистическая регрессия).

Методологическая состоятельность исследования обеспечивает высокую доказательность полученных выводов.

Новизна полученных результатов, научных выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертации является значимой.

Впервые в отечественной практике: выполнена количественная оценка метилирования *CADMI*, *MAL*, *PAX1* методом цифровой капельной ПЦР (цк-ПЦР) на клиническом материале; показано, что метилирование гена *CADMI* является независимым предиктором ЦИН 2+ и РШМ; обоснована диагностическая значимость комбинированного анализа *CADMI*+*MAL* - наиболее эффективной эпигенетической панели (AUC=0,912); продемонстрировано достоверное преимущество цк-ПЦР над real-time ПЦР при низком уровне метилирования; сформирована многофакторная модель стратификации риска, интегрирующая клинические, вирусные и эпигенетические показатели.

Полученные результаты полностью соответствуют мировому вектору развития молекулярной диагностики и представляют собой весомый вклад в отечественную онкогинекологию.

Практическая значимость работы

Практическая ценность диссертации очевидна и заключается в предложении высокоточного эпигенетического инструмента для отбора женщин на углублённое обследование.

Определение уровня метилирования *CADMI* и *MAL* методом цифровой капельной ПЦР: повышает точность диагностики ЦИН 2+ и РШМ; уменьшает число необоснованных кольпоскопий и биопсий; позволяет оптимизировать алгоритмы ведения ВПЧ-положительных женщин; может быть интегрировано в будущие клинические рекомендации.

Факт апробации результатов исследования и наличие публикаций в ведущих рецензируемых журналах подтверждают высокую клиническую значимость работы.

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование Анисимовой М.А. представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, включающую традиционные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, список литературы и практические рекомендации.

Структура исследования логична, изложение последовательное, материал представлен научным языком, стиль выдержан. Во введении корректно обоснована актуальность темы, обозначены цель, задачи, научная новизна и практическая значимость. Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание проблемы и охватывает основные международные и российские публикации. Методы описаны полно и позволяют воспроизвести исследование. Результаты и обсуждение представлены чётко, с достаточным числом рисунков и таблиц. Выводы логично вытекают из представленных данных. Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат адекватно и полно отражает содержание диссертации: цель, задачи, материалы и методы, ключевые результаты, выводы и практические рекомендации.

Оформление соответствует установленным требованиям, а краткость изложения не снижает информативности.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат адекватно и полно отражает содержание диссертации: цель, задачи, материалы и методы, ключевые результаты, выводы и практические рекомендации. Оформление соответствует установленным требованиям, а краткость изложения не снижает информативности. Вместе с тем, при прочтении диссертационной работы возникли следующие вопросы к диссертанту, который хотелось бы обсудить:

- 1) Рассматривалась ли возможность включения в исследование дополнительных эпигенетических маркеров (например, *FAM19A4*, *miR124-2*), используемых в международных тест-системах?
- 2) По какой причине иммуногистохимические маркеры p16/Ki-67 не были включены в сравнительный анализ, и рассматривалось ли это на этапе планирования?
- 3) Как вы оцениваете перспективы внедрения цифровой капельной ПЦР в рутинную практику российских клинических лабораторий с учётом стоимости оборудования и расходных материалов?

Поставленные вопросы не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Анисимовой Марии Андреевны отвечает требованиям, предъявляемым Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам на соискание учёной степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертационная работа соответствует критериям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении учёных степеней МГУ, оформлена в соответствии с требованиями к диссертациям и свидетельствует о высокой научной квалификации автора. Таким образом, Анисимова Мария Андреевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор

Соснова Елена Алексеевна

«09» декабря 2025 г.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Адрес места работы:

119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 (адрес подразделения – 119435, г. Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 1).

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В.

Склифосовского

Тел.: +7(499) 450-88-89; e-mail: clinic@staff.sechenov.ru