

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»"		
	Кафедра онкологии профессора С.Н. Нугманова	Аннотация	Редакция: 1 1 стр из 9

АННОТАЦИЯ

**на диссертационную работу Балтаева Нурлана Анаркулулы
 на тему «Оптимизация ранней диагностики колоректального рака
 у лиц с наследственно отягощенным анамнезом»,
 представленную на соискание степени доктора (PhD)
 по специальности 8D10103 – Медицина**

Научный консультант
 Кайдарова Диляра Радиковна
 доктор медицинских наук, профессор
 академик Национальной академии наук Республики Казахстан
Зарубежный научный консультант
 Расулов Арсен Османович
 доктор медицинских наук, профессор

Алматы, 2026 г.

1. Актуальность темы исследования

По данным республиканского канцер-регистра, в Республике Казахстан колоректальный рак (КРР) в 2025 г. занял 2 место в общей структуре онкологической патологии, 3 место по смертности от злокачественных опухолей, ежегодно в стране выявляется более 4000 новых случаев заболевания [1]. При КРР большую долю составляют семейные и наследственные варианты, характеризующиеся агрегацией случаев в одной семье, более молодым, чем в общей популяции возрастом заболевания, высокой частотой первично-множественных опухолей. По опубликованным данным исследователей, доля семейных и наследственных вариантов КРР (синдромальной и не синдромальной природы) составляет около 25-30% от всех случаев заболевания [2]. В группу повышенного онкологического риска входят кровные родственники пациентов с КРР. Однако данный контингент условно здоровых лиц не вовлекается в процессы активной и персонализированной диагностики, и обращается за медицинской помощью с опухолевым процессом, часто имеющим местно-распространенный характер. Важно отметить, что большинство условно здоровых родственников пациентов относятся к лицам молодого и среднего возраста, часть из них не входят в национальную программу скрининга КРР по возрастному критерию [3].

Мультигенное тестирование ДНК пациентов и их родственников методом секвенирования нового поколения (NGS) позволяет выявлять патогенные генетические варианты, являющиеся этиологическими факторами, или модулирующие риск развития КРР [4]. Это, в свою очередь, ставит задачу разработать систему персонализированной доклинической диагностики и наблюдения условно здоровых лиц с целью снижения заболеваемости КРР. В тоже время в Республике Казахстан до настоящего времени не была разработана система ранней диагностики КРР у условно здоровых лиц на основе мультигенного тестирования, а проведенные NGS исследования при КРР единичны и носят фундаментальный, а не практический характер [5].

Без получения клинически значимых данных о геноме пациента и молекулярном профиле опухоли (являющихся наиболее достоверными источниками предиктивной и прогностической информации), в настоящее время невозможно осуществлять персонализированную диагностику и лечение. Это особенно актуально для КРР, при котором выявление патогенных мутаций у условно здоровых родственников пациентов является основанием для проведения им колоноскопии с целью раннего выявления патологии толстой кишки [6].

Для решения обозначенной практической задачи, было выполнено данное диссертационное исследование, в котором впервые в Республике Казахстан дано научное обоснование оптимизации ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе комбинации мультигенного тестирования и экспертной колоноскопии. Результаты данного исследования позволяют достигнуть положительного эффекта в виде снижения заболеваемости КРР у условно здоровых лиц, имеющих наследственную предрасположенность, за счет стратификации риска, персонализированной

диагностики и раннего выявления патологии толстой кишки.

Актуальность темы диссертационного исследования соответствует современным направлениям фундаментальных и прикладных исследований в онкологии, проводимым в мире. Актуальность темы диссертационного исследования соответствует также нормативно-правовым и директивным документам Республики Казахстан:

1. Кодексу Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (Статья 5. Принципы законодательства Республики Казахстан в области здравоохранения, п. 16) государственная поддержка отечественной медицинской и фармацевтической науки, *внедрения передовых достижений науки и техники в области профилактики, диагностики, лечения <...>*, а также мирового опыта в области здравоохранения) [7],

2. Комплексному плану по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 гг. (Направление 2 – «*Высокоэффективная ранняя диагностика*») [8], а также

3. Перечню приоритетных направлений биомедицинских исследований, утвержденных Научно-техническим советом Министерства здравоохранения РК (Раздел 1. Здоровье нации: профилактика и управление болезнями, п. 2) Онкология: раннее выявление и лечение).

2. Цель диссертационного исследования

Научное обоснование оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования.

3. Задачи диссертационного исследования

1. Изучить характер агрегации случаев колоректального рака в семьях пациентов из группы исследования.

2. Изучить спектр и частоту патогенных генетических вариантов, ассоциированных с КРР в группе пациентов на основе секвенирования нового поколения (NGS).

3. Изучить спектр и частоту патогенных генетических вариантов, ассоциированных с КРР и проанализировать результаты колоноскопии условно здоровых родственников пациентов-носителей патогенных генетических вариантов.

4. Определить диагностическую значимость сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА в группе условно здоровых родственников пациентов с КРР.

5. Разработать и научно обосновать систему оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования.

4. Материалы и методы исследования

Исследование представляет собой открытое проспективное когортное сравнительное исследование с участием человека и использованием биологических образцов. Дизайн исследования разработан в соответствии с Протоколом исследования, утверждённым Научным Советом Казахстанского медицинского университета непрерывного образования (КазМУНО) (протокол

№ 5 от 03.12.2020 г.), Локальной этической комиссией КазМУНО (протокол № 2 от 16.02.2021 г.), Локальной этической комиссией Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (протокол № 1 от 12.05.2021 г.). В исследование включено всего 247 человек – 155 пациентов в возрасте от 21 до 78 лет (средний возраст 46.1 ± 3.5 лет), проходивших обследование и лечение в Алматинском онкологическом центре Управления общественного здоровья города Алматы и 92 условно-здоровых родственника пациентов (средний возраст 31.7 ± 1.3 лет). Критериями включения в исследования для пациентов являлись: 1) верифицированный опухолевый процесс, относящийся к железистому раку толстой кишки (злокачественная опухоль из клеток эпителия) – аденокарциномы различной степени дифференцировки; 2) возраст пациентов старше 18 лет; 3) добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения для пациентов являлись: 1) опухолевый процесс в толстой кишке, относящийся не к железистому раку; 2) плоскоклеточные опухоли прямой кишки и анального канала; 3) возраст пациентов менее 18 лет; 4) невозможность дачи добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями включения в исследования для родственников пациентов являлись: 1) отсутствие на момент проведения колоноскопии воспалительных заболеваний кишечника и инфекционных заболеваний, сопровождающихся нарушением функций толстой кишки; 2) отсутствие ранее выявленного онкологического заболевания; 3) добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 4) кровное родство с пациентом с КРР. Критериями исключения для родственников пациентов являлись: 1) опухолевый процесс в толстой кишке; 2) наличие другого ранее выявленного онкологического заболевания; 3) невозможность дачи добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Анкетирование, забор крови у несовершеннолетних родственников пациентов проводились в присутствии их законных представителей.

В данном диссертационном исследовании использованы *методы* клинико-генеалогический (анализ наследственного анамнеза), инструментальный (колоноскопия), лабораторный (патоморфологическое исследование), молекулярно-генетический (NGS анализ ДНК) и биоинформационный (аннотация и интерпретация генетических вариантов (мутаций)).

Объектом исследования является персонализированная ранняя диагностика КРР у условно здоровых родственников пациентов с КРР на основе мультигенного тестирования.

Предметом исследования являются герминальные патогенные генетические варианты и патологические изменения в толстой кишке у пациентов с КРР и их условно здоровых родственников.

Для оценки достоверности полученных различий использовался критерий *p-value* (*p-уровень значимости*), статистическая мера, указывающая на вероятность получить наблюдаемые результаты исследования при условии, что нулевая гипотеза (гипотеза об отсутствии эффекта/различий) верна. Описательные статистические данные были суммированы частотными распределениями для категориальных переменных, средние – частотными

распределениями для непрерывных переменных, для чего был применен критерий суммы рангов Уилкоксона. Также в исследовании были применены следующие статистические методы: точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни, показатель относительной частоты, коэффициент r корреляции Пирсона, коэффициент V Крамера, корреляционное отношение.

5. Описание основных результатов диссертационного исследования

При изучении случаев агрегации колоректального рака в семьях пациентов, обнаружено, что все исследованные случаи не относятся к известным наследственным синдромам, причиной которых являются мутации в генах с высокой пенетрантностью (т.е. исследованные случаи имеют не синдромальную природу). Большая доля пациентов с КРР (9.7%) и другими видами рака (24.5%) в семейном анамнезе обуславливает необходимость стратификации пациентов по уровням риска и проведения мультигенного тестирования для обнаружения клинически значимых мутаций в группах лиц высокого и среднего риска (по критериям Британского общества гастроэнтерологии (BSG)/Группы генетики рака Великобритании (UKCGG).

У 19.4% пациентов были обнаружены герминальные патогенные мутации; 53.3% носителей мутаций составили пациенты молодого возраста (18–44 лет) ($p=0.0184$). Наиболее часто патогенные генетические варианты были обнаружены в генах-супрессорах (*APC*), генах контроля клеточного цикла и репарации ДНК (*CHEK2*, *BRCA1*), а также генах mismatch-репарации (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*).

Комбинированная оценка уровней сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА не выявила их диагностической значимости в группе условно здоровых родственников-носителей патогенных мутаций пациентов с КРР.

Герминальные патогенные мутации были обнаружены у 21.7% условно здоровых родственников пациентов, профили мутаций обнаружили соответствие с профилями пациентов по мутированным генам и по специфическим последовательностям ДНК. У 33.3% родственников-носителей патогенных мутаций, при колоноскопии обнаружены различные патологические изменения в толстой кишке, у 9.5% родственников – ранние формы КРР. В качестве группы сравнения были выбраны 32 родственника 1 степени родства, у которых не были обнаружены патогенные мутации (возраст от 20 до 75 лет). При колоноскопии у этих лиц не были обнаружены патологические изменения в толстой кишке, относящиеся к полипам или злокачественным опухолям ($p=0.05$). Семейный анамнез является критически важным, но не единственным предиктором отбора лиц для генетического скрининга. При обнаружении патогенных генетических вариантов у условно здоровых родственников пациентов необходима активная диагностическая тактика. Регламент колоноскопического обследования определяется фенотипом, характером агрегации случаев КРР в семье, функциональным значением генетических вариантов.

Впервые в Республике Казахстан изучены частота и спектр патогенных мутаций, ассоциированных с КРР и другими видами рака в группах пациентов и их условно здоровых родственников. В результате NGS исследования обнаружено 6 новых патогенных вариантов в генах *APC*, *PMS1*, *MLH1*, *NBN* и

EPSCAM, которые ранее не были описаны в статьях и не были индексированы в международных геномных базах данных. Высокая распространенность патогенных герминальных вариантов (19.4%), особенно среди молодых пациентов с колоректальным раком, подчеркивает как специфическую для казахстанской популяции «генетическую архитектуру», так и неэффективность ранее применявшихся стратегий тестирования, основанных на фенотипе. Генетический скрининг методом NGS у пациентов с колоректальным раком и их родственников включает тестирование основного набора генов, достоверно ассоциированных с колоректальным раком, дополненного рядом генов, мутации в которых имеют клиническое значение и относительно распространены. Данное проспективное когортное исследование показало, что тестирование с использованием мультигенной панели, включающей гены, связанные с колоректальным раком, обеспечивает значительные клинические преимущества как для пациентов, так и для их родственников. В практическом отношении ценность исследования заключается в результатах комбинированного применения мультигенного тестирования и колоноскопии у условно здоровых родственников пациентов. Данный подход впервые в Республике Казахстан позволил разработать и научно обосновать алгоритмы и систему оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.

6. Научная новизна диссертационного исследования

1. Впервые в Республике Казахстан проведен сопоставительный анализ частоты и спектра патогенных генетических вариантов, ассоциированных с КРР и другими видами рака в группах пациентов с КРР и их условно здоровых родственников.

2. Обнаружено 6 новых патогенных вариантов в генах *APC*, *PMS1*, *MLH1*, *NBN* и *EPSCAM*, ассоциированных с КРР и другими видами рака, которые ранее не были описаны в литературе и не индексированы в геномных базах данных.

3. Впервые в Республике Казахстан оценена эффективность совместного применения мультигенного тестирования и колоноскопии у лиц с наследственно отягощенным анамнезом для ранней диагностики и оценки рисков развития колоректального рака.

4. Впервые в Республике Казахстан разработана и научно обоснована система оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования.

5. Впервые в Республике Казахстан разработаны и внедрены алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.

7. Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота герминальных патогенных генетических вариантов в исследуемой когорте пациентов составила 19.4%, что является высоким показателем для случаев колоректального рака, имеющих не синдромальную природу.

2. Наиболее часто патогенные генетические варианты были обнаружены в генах-супрессорах (*APC*), генах контроля клеточного цикла и репарации ДНК

(*CHEK2*, *BRCA1*), а также генах мисматч-репарации (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*).

3. 53.3% носителей патогенных генетических вариантов относятся к лицам молодого возраста (18–44 лет), что подчеркивает важность генетического скрининга у молодых пациентов.

4. Редкие герминальные патогенные генетические варианты были обнаружены у 21.7% условно здоровых родственников пациентов, что обуславливает клиническую значимость молекулярно-генетического тестирования членов семей с агрегацией случаев колоректального рака.

5. Совместное применение мультигенного тестирования и экспертной колоноскопии позволяет оптимизировать раннюю диагностику и персонализированное наблюдение лиц из групп риска семейного и наследственного КРР.

6. Применение разработанных алгоритмов ранней диагностики у лиц с наследственно отягощенным анамнезом является основой для снижения заболеваемости колоректальным раком в Республике Казахстан.

8. Практическая значимость полученных результатов

1. Алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом внедрены в практическую работу региональных онкологических центров Республики Казахстан – ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата города Астана, КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии» Управления здравоохранения Восточно-Казахстанской области, КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» Управления здравоохранения области Абай, КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 города Караганды».

2. Внедрение в практику алгоритмов ранней диагностики колоректального рака, разработанных в рамках данного диссертационного исследования, позволяет определять индивидуальный генетический риск развития КРР, осуществлять персонализированную диагностику и наблюдение лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Для цели стандартизации этой работы изданы методические рекомендации, в которых детально описаны алгоритмы (Афонин Г.А., Кайдарова Д.Р., Балтаев Н.А., Гончарова Т.Г., Хожаев А.А. Мультигенное тестирование в ранней диагностике и генетическом скрининге колоректального рака // Алматы, АО Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, НАО Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова, 2023 г. – 88 с. ISBN 978-601-246-743-7.)

3. Оптимизация ранней диагностики на основе мультигенного тестирования является основой для снижения заболеваемости колоректальным раком в Республике Казахстан.

9. Личный вклад автора диссертационного исследования

Личный вклад автора диссертации заключается в создании дизайна и протокола исследования, наборе и лечении пациентов, рекрутировании условно здоровых родственников пациентов, сборе биологического материала,

разработке анкеты и индивидуальной регистрационной карты, формировании баз данных, интерпретации результатов молекулярно-генетического (секвенирования ДНК) и инструментального (колоноскопия) исследования. Биоинформационный анализ и интерпретация результатов NGS секвенирования ассоциированных с раком таргетных генов осуществлены при поддержке специалистов-генетиков Института генетики и физиологии МНВО РК. Автор самостоятельно разработал алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом, внедрил результаты исследования в практику, подготовил рукопись диссертации.

10. Выводы

1. При изучении случаев агрегации колоректального рака в семьях пациентов, обнаружено, что все исследованные случаи не относятся к известным наследственным синдромам, причиной которых являются мутации в генах с высокой пенетрантностью (т.е. исследованные случаи имеют не синдромальную природу). Большая доля пациентов с KPP (9.7%) и другими видами рака (24.5%) в семейном анамнезе обуславливает необходимость стратификации пациентов по уровням риска и проведения мультигенного тестирования для обнаружения клинически значимых мутаций.

2. У 19.4% пациентов были обнаружены герминальные патогенные мутации; 53.3% носителей мутаций составили пациенты молодого возраста (18–44 лет). Наиболее часто патогенные генетические варианты были обнаружены в генах-супрессорах (*APC*), генах контроля клеточного цикла и репарации ДНК (*CHEK2*, *BRCA1*), а также генах мисматч-репарации (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*).

3. Герминальные патогенные мутации были обнаружены у 21.7% условно здоровых родственников пациентов, профили мутаций обнаружили соответствие с профилями пациентов по мутированным генам и по специфическим последовательностям ДНК. Анализ результатов колоноскопии выявил, что у 33.3% родственников-носителей патогенных мутаций, при колоноскопии обнаружены различные патологические изменения в толстой кишке, у 9.5% родственников – ранние формы KPP.

4. Комбинированная оценка уровней сывороточных онкомаркеров СА19-9 и РЭА не выявила их диагностической значимости в группе условно здоровых родственников-носителей патогенных мутаций пациентов с KPP.

5. Разработанная система оптимизации ранней диагностики колоректального рака позволяет определить регламент генетического скрининга и колоноскопического обследования условно здоровых лиц из группы наследственного риска, что является основой для снижения заболеваемости у лиц с генетическим риском.

11. Апробация результатов диссертации

Результаты и основные положения диссертации представлены на следующих научных и научно-практических мероприятиях:

1. Международная научно-практическая конференция «Онкология Казахстана: вчера, сегодня, завтра», посвященная 60-летию Казахского НИИ онкологии и радиологии. г. Алматы, 10-11 декабря 2020 г.

2. VIII съезд онкологов и радиологов Республики Казахстан. г. Туркестан, 16 октября 2021 г.

3. Международная научно-практическая конференция «Современные школы онкологии: актуально обо всем». г. Алматы, Республика Казахстан, 22-23 сентября 2022 г.

4. Международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье», посвященная 70-летию Медицинского университета Семей. г. Семей, Республика Казахстан, 28-29 августа 2023 г.

5. IX съезд онкологов и радиологов Республики Казахстан. г. Астана, 26-27 октября 2023 г.

6. Международная научно-практическая конференция «Онко Ренессанс 2024». г. Алматы, 14-16 ноября 2024 г.

7. Научно-практическая конференция «Новые грани молекулярно-генетических аспектов клинической онкологии». Алматы, 5-6 декабря 2024 г.

8. Международная конференция «Персонализированная медицина: от молекулярно-генетических характеристик опухоли к выбору терапии». г. Астана, 27-28 ноября 2025 г.

12. Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства науки и высшего образования РК («Онкология и радиология Казахстана», Eurasian Journal of Oncology and Radiology), 2 статьи в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в базах научной информации Scopus и Web of Science – Genes (Q2, импакт-фактор 3.1, процентиль 70), Scientific Reports (Q1, импакт фактор 4.9, процентиль 87), 4 тезиса в материалах международных научных конференций, 1 методические рекомендации.

13. Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах. Диссертация состоит из введения, 4 разделов (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), заключения, списка использованных источников, 8 приложений. Текст содержит 8 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 226 источников.