

	«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	Revision: 1	
		Page 1 of 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 Д.Р., д.м.н., профессор
академик НАН РК

Зарубежный научный консультант:

Расулов А.О., д.м.н., 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 группах пациентов и их условно здоровых родственников на основе секвенирования нового поколения (NGS).

3. 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 Казахского 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 *EP300*, 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 *EPCAM*, 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. Разработанные алгоритмы ранней диагностики у лиц с наследственно отягощенным анамнезом являются основой для снижения заболеваемости от колоректального рака.

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 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.

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*). 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.

3. 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 КРР.

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 КРР.

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.