

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»"	
	Кафедра онкологии профессора С.Н. Нугманова	Аңдатпа
		Редакция: 1 2 беттің 1 -ші беті

Балтаев Нұрлан Анаркүлұлының
«Тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды
ерте диагностикалауды оңтайландыру» тақырыбындағы,
8D10103 – «Медицина» білім беру бағдарламасы бойынша философия
докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған диссертациялық жұмысына
АҢДАТПА

Ғылыми жетекші
 Диляра Радикқызы Қайдарова
 медицина ғылымдарының докторы, профессор
 Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының академигі
Шетелдік ғылыми жетекші
 Арсен Османович Расулов
 медицина ғылымдарының докторы, профессор

Алматы, 2026 г.

1. Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Республикалық обыр тіркелімінің деректеріне сәйкес, Қазақстан Республикасында 2025 жылы колоректальды обыр (КРО) онкологиялық аурулардың жалпы құрылымында 2-орынды, ал қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітім көрсеткіші бойынша 3-орынды иеленді. Елімізде жыл сайын аталған аурудың 4000-нан астам жаңа жағдайы алғаш рет анықталады [1]. Колоректальды обыр құрылымында бір отбасы шегінде ауру жағдайларының шоғырлануымен, жалпы популяциямен салыстырғанда аурудың анағұрлым жас жаста басталуымен және бастапқы көп ошақты қатерлі ісіктердің жоғары жиілігімен сипатталатын отбасылық және тұқым қуалайтын түрлері елеулі үлесті құрайды. Жарияланған ғылыми зерттеулердің мәліметтері бойынша, колоректальды обырдың отбасылық және тұқым қуалайтын (синдромдық және синдромдық емес) түрлерінің үлесі барлық ауру жағдайларының шамамен 25–30%-ын құрайды [2]. Онкологиялық қауіп-қатері жоғары топқа колоректальды обырмен ауыратын пациенттердің қан туыстары жатады. Алайда шартты түрде дені сау адамдардың бұл контингенті белсенді әрі дербестендірілген диагностикалау бағдарламаларына жеткілікті деңгейде тартылмайды. Соның салдарынан олар медициналық көмекке көбіне жергілікті таралған ісік үдерісі қалыптасқан кезеңде ғана жүгінеді. Айта кету қажет, пациенттердің шартты түрде дені сау туыстарының басым бөлігі жас және орта жастағы адамдар санатына жатады. Олардың белгілі бір бөлігі жас ерекшелігі критерийіне байланысты колоректальды обырдың ұлттық скринингтік бағдарламасына енгізілмеген [3].

Пациенттер мен олардың туыстарының ДНҚ-сын жаңа буын секвенирлеу (NGS) әдісі арқылы мультигенді тестілеу колоректальды обырдың (КРО) этиологиялық факторлары болып табылатын немесе оның даму қаупін модификациялайтын патогенді генетикалық варианттарды анықтауға мүмкіндік береді [4]. Бұл, өз кезегінде, колоректальды обырдың сырқаттанушылық деңгейін төмендету мақсатында шартты түрде дені сау адамдарға арналған персоналдандырылған клиникаға дейінгі диагностика мен динамикалық бақылау жүйесін әзірлеу қажеттілігін айқындайды. Сонымен қатар, Қазақстан Республикасында бүгінгі күнге дейін мультигенді тестілеуге негізделген шартты түрде дені сау адамдарда колоректальды обырды ерте диагностикалау жүйесі әзірленбеген, ал КРО бойынша жүргізілген NGS-зерттеулер бірен-саран ғана кездеседі және практикалық қолданбалы емес, негізінен іргелі ғылыми сипатқа ие [5].

Қазіргі таңда пациенттің геномы мен ісіктің молекулалық профилі туралы клиникалық тұрғыдан маңызды деректерді алмайынша (олар предиктивтік және болжамдық ақпараттың ең сенімді көздері болып табылады), персоналдандырылған диагностика мен емдеуді жүзеге асыру мүмкін емес. Бұл мәселе, әсіресе, колоректальды обыр кезінде ерекше өзекті, себебі пациенттердің шартты түрде дені сау қан туыстарынан патогенді мутациялардың анықталуы тоқ

ішек патологиясын ерте кезеңде анықтау мақсатында колоноскопиялық зерттеу жүргізуге негіз болып табылады [6].

Аталған практикалық міндетті шешу мақсатында осы диссертациялық зерттеу орындалды. Зерттеу барысында Қазақстан Республикасында алғаш рет мультигенді тестілеу мен сараптамалық колоноскопияны үйлестіре қолдану негізінде тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды ерте диагностикалауды оңтайландырудың ғылыми негіздемесі ұсынылды. Осы зерттеудің нәтижелері қауіп-қатерді стратификациялау, персоналдандырылған диагностика және тоқ ішек патологиясын ерте анықтау арқылы тұқым қуалайтын бейімділігі бар шартты түрде дені сау адамдар арасында колоректальды обырдың сырқаттанушылық деңгейін төмендетуге мүмкіндік береді.

Диссертациялық зерттеу тақырыбының *өзектілігі* әлемде жүргізіліп жатқан онкология саласындағы іргелі және қолданбалы ғылыми зерттеулердің қазіргі заманғы басым бағыттарына толық сәйкес келеді. Сонымен қатар зерттеу тақырыбының өзектілігі Қазақстан Республикасының нормативтік-құқықтық және директивалық құжаттарының талаптарына сәйкес келеді:

1. Қазақстан Республикасының «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Кодексіне (5-бап. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласындағы заңнамасының қағидаттары, 16-тармақ) сәйкес отандық медицина және фармацевтика ғылымын мемлекеттік қолдау, профилактика, диагностика және емдеу салаларында ғылым мен техниканың озық жетістіктерін енгізу, сондай-ақ денсаулық сақтау саласындағы әлемдік тәжірибені пайдалану [7];

2. Қазақстан Республикасында онкологиялық аурулармен күрес жөніндегі 2023–2027 жылдарға арналған кешенді жоспарға (2-бағыт – «Жоғары тиімді ерте диагностика») [8];

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Ғылыми-техникалық кеңесі бекіткен биомедициналық зерттеулердің басым бағыттарының тізбесіне (1-бөлім – «Ұлт денсаулығы: аурулардың алдын алу және оларды басқару», 2-тармақ – «Онкология: ерте анықтау және емдеу»).

2. Диссертациялық зерттеудің мақсаты

Мультигенді тестілеу негізінде тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды ерте диагностикалауды оңтайландырудың ғылыми негіздемесін әзірлеу.

3. Диссертациялық зерттеудің міндеттері

1. Зерттеу тобына енгізілген пациенттердің отбасыларындағы колоректальды обыр жағдайларының шоғырлану сипатын зерттеу.

2. Жаңа буын секвенирлеу (NGS) әдісі негізінде пациенттер топтында колоректальды обырмен байланысты патогенді генетикалық варианттардың спектрі мен кездесу жиілігін зерттеу.

3. Патогенді генетикалық варианттардың тасымалдаушысы болып табылатын пациенттердің шартты түрде дені сау туыстарының колоректальды

обырмен байланысты патогенді генетикалық варианттардың спектрі мен кездесу жиілігін зерттеу және колоноскопиялық зерттеу нәтижелерін талдау.

4. Колоректальды обыры бар пациенттердің шартты түрде дені сау туыстары тобында СА19-9 және РЭА сарысулық онкомаркерлерінің диагностикалық маңызын анықтау.

5. Мультигенді тестілеу негізінде тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды ерте диагностикалауды оңтайландыру жүйесін әзірлеу және оның ғылыми негіздемесін жасау.

4. Диссертациялық зерттеудің материалдары мен әдістері

Зерттеу адам қатысуымен және биологиялық үлгілерді пайдаланумен жүргізілген ашық проспективті когорттық салыстырмалы зерттеу болып табылады. Зерттеу дизайны Қазақстан медициналық үздіксіз білім беру университетінің (ҚазМУББУ) Ғылыми кеңесі бекіткен зерттеу хаттамасына (2020 жылғы 3 желтоқсандағы №5 хаттама), ҚазМУББУ-дың Жергілікті этикалық комиссиясының шешіміне (2021 жылғы 16 ақпандағы №2 хаттама), сондай-ақ Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтының (ҚазОРҒЗИ) Жергілікті этикалық комиссиясының шешіміне (2021 жылғы 12 мамырдағы №1 хаттама) сәйкес әзірленді. Зерттеуге барлығы 247 адам енгізілді, олардың ішінде Алматы қаласы Қоғамдық денсаулық сақтау басқармасының Алматы онкологиялық орталығында тексеруден және емдеуден өткен 21–78 жас аралығындағы 155 пациент (орташа жасы 46.1 ± 3.5 жыл) және пациенттердің 92 шартты түрде дені сау қан туысы (орташа жасы 31.7 ± 1.3 жыл) болды. Пациенттерді зерттеуге енгізу критерийлері: 1. тоқ ішектің безді обырына (эпителий жасушаларынан дамиды қатерлі ісік) жататын, әртүрлі дәрежеде дифференцияланған аденокарциномамен морфологиялық тұрғыдан расталған ісік үдерісінің болуы; 2. жасының 18 жастан жоғары болуы; 3. зерттеуге қатысуға ерікті ақпараттандырылған келісім беруі. Пациенттерді зерттеуден шығару критерийлері: 1. тоқ ішектегі безді обырға жатпайтын ісік үдерісінің болуы; 2. тік ішек пен анальды өзектің жалпақ жасушалы ісіктерінің болуы; 3. жасының 18 жасқа толмауы; 4. зерттеуге қатысуға ерікті ақпараттандырылған келісім беру мүмкіндігінің болмауы. Пациенттердің туыстарын зерттеуге енгізу критерийлері: 1. колоноскопия жүргізу кезінде ішектің қабыну ауруларының және тоқ ішек қызметінің бұзылуымен қатар жүретін инфекциялық аурулардың болмауы; 2. бұрын анықталған онкологиялық аурудың болмауы; 3. зерттеуге қатысуға ерікті ақпараттандырылған келісім беруі; 4. колоректальды обыры бар пациентпен қан туыстық байланысының болуы. Пациенттердің туыстарын зерттеуден шығару критерийлері: 1. тоқ ішектегі безді обырға жатпайтын ісік үдерісінің болуы; 2. бұрын анықталған басқа онкологиялық аурудың болуы; 3. зерттеуге қатысуға ерікті ақпараттандырылған келісім беру мүмкіндігінің болмауы. Кәмелетке толмаған туыстарға сауалнама жүргізу және қан үлгілерін алу олардың заңды өкілдерінің қатысуымен жүзеге асырылды.

Осы диссертациялық зерттеуде клиникалық-генеалогиялық (тұқым қуалау анамнезін талдау), аспаптық (колоноскопия), зертханалық (патоморфологиялық зерттеу), молекулалық-генетикалық (ДНҚ-ның NGS-талдауы) және биоинформатикалық (генетикалық варианттарды (мутацияларды) аннотациялау және интерпретациялау) әдістер қолданылды.

Зерттеу нысаны мультигендік тестілеу негізінде КҚК бар науқастардың сау туыстарында колоректалды обырдың (КРО) дербестендірілген ерте диагностикасы болып табылады.

Зерттеу пәні КРО пациенттеріндегі және олардың дені сау туыстарындағы тоқ ішектегі ұрықтың патогендік генетикалық нұсқаларын және патологиялық өзгерістерді қамтиды.

Алынған айырмашылықтардың статистикалық сенімділігін бағалау үшін *p-value* (*p-маңыздылық деңгейі*) критерийі пайдаланылды. Бұл көрсеткіш нөлдік гипотеза (әсердің немесе айырмашылықтың жоқтығы туралы гипотеза) дұрыс болған жағдайда зерттеу барысында байқалған нәтижелердің кездейсоқ алыну ықтималдығын сипаттайды. Сипаттамалық статистикалық деректер категориялық айнымалылар үшін жиіліктік үлестіру түрінде, ал үздіксіз айнымалылар үшін орташа мәндер түрінде жинақталды. Оларды бағалау барысында Уилкоксонның рангілер қосындысы критерийі қолданылды. Сонымен қатар зерттеуде келесі статистикалық әдістер пайдаланылды: Фишердің дәл критерийі, Манн–Уитнидің U-критерийі, салыстырмалы жиілік көрсеткіші, Пирсонның r корреляция коэффициенті, Крамердің V коэффициенті және корреляциялық қатынас.

5. Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы

Пациенттердің отбасыларындағы колоректалды обыр жағдайларының шоғырлануын зерттеу барысында барлық зерттелген жағдайлардың жоғары пенетранттылыққа ие гендердегі мутациялармен байланысты белгілі тұқым қуалайтын синдромдарға жатпайтыны анықталды (яғни зерттелген жағдайлар синдромдық емес сипатқа ие). Отбасылық анамнезінде колоректалды обыры бар пациенттердің үлесі 9.7%, ал қатерлі ісіктің басқа түрлері бар пациенттердің үлесі 24.5% болуы жоғары және орташа қауіп топтарына жататын тұлғаларда клиникалық тұрғыдан маңызды мутацияларды анықтау мақсатында пациенттерді қауіп деңгейі бойынша стратификациялау және мультигендік тестілеу жүргізу қажеттілігін көрсетеді (Ұлыбританияның Гастроэнтерология қоғамының (BSG) және Ұлыбританияның Обыр генетикасы тобының (UKCGG) критерийлеріне сәйкес).

Пациенттердің 19.4%-ында герминальды патогенді мутациялар анықталды. Мутация тасымалдаушыларының 53.3%-ын жас жастағы пациенттер (18–44 жас) құрады ($p=0,0184$). Патогенді генетикалық варианттар көбіне ісік-супрессор гендерінде (*APC*), жасушалық циклді бақылау және ДНҚ репарациясы гендерінде (*CHEK2*, *BRCA1*), сондай-ақ мисмэтч-репарация гендерінде (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*) анықталды.

Сарысулық СА19-9 және РЭА онкомаркерлері деңгейлерін кешенді бағалау патогенді мутациялардың тасымалдаушысы болып табылатын колоректальды обыры бар пациенттердің шартты түрде дені сау туыстары тобында олардың диагностикалық маңыздылығын растаған жоқ.

Науқастардың сырттай сау туыстарының 21.7%-ында патогенді герминальды мутациялар анықталды; мутация профильдері мутацияға ұшыраған гендер мен нақты ДНҚ тізбектері тұрғысынан науқастардағы көрсеткіштермен сәйкес келді. Колоноскопия патогенді мутациялары бар туыстардың 33.3%-ында тоқ ішекте әртүрлі патологиялық өзгерістерді, ал 9.5%-ында колоректальды қатерлі ісіктің ерте сатысын анықтады. Патогендік мутациялар анықталмаған, бірінші дәрежелі туысқандардан (жасы 20 мен 75 жас аралығындағы) тұратын салыстыру тобы іріктелді. Колоноскопия барысында бұл адамдардың тоқ ішегінен полиптер немесе қатерлі ісіктер сияқты патологиялық өзгерістер анықталған жоқ ($p=0.05$). Отбасылық тарих генетикалық скрининг үшін адамдарды таңдауда маңызды, бірақ жалғыз болжамды фактор болып табылады. Пациенттердің сыртқы келбеті сау туыстарында патогендік генетикалық нұсқалар анықталған кезде белсенді диагностикалық тәсіл қажет. Колоноскопия регламенты фенотиппен, тоқ ішек қатерлі ісігінің отбасындағы кластерлік үлгісімен және генетикалық нұсқалардың функционалдық маңыздылығымен анықталады.

Қазақстан Республикасында алғаш рет колоректальды обырмен және қатерлі ісіктің басқа түрлерімен байланысты патогендік мутациялардың жиілігі мен спектрі пациенттер топтарында және олардың сырттай сау туыстарында зерттелді. NGS-зерттеу нәтижесінде *APC*, *PMS1*, *MLH1*, *NBN* және *EPCAM* гендерінде бұрын ғылыми әдебиеттерде сипатталмаған әрі халықаралық геномдық дерекқорларда тіркелмеген 6 жаңа патогенді вариант анықталды. Патогенді герминальды варианттардың жоғары таралуы (19.4%), әсіресе жас жастағы колоректальды обыры бар пациенттер арасында, бір жағынан Қазақстан популяциясына тән өзіндік «генетикалық архитектураны», екінші жағынан фенотипке негізделген бұрынғы тестілеу стратегияларының жеткіліксіз тиімділігін көрсетеді. Колоректальды обыры бар пациенттер мен олардың туыстарына жүргізілетін NGS негізіндегі генетикалық скрининг колоректальды обырмен сенімді түрде ассоциацияланған негізгі гендер панелін, сондай-ақ клиникалық маңызы бар және салыстырмалы түрде жиі кездесетін мутациялары анықталатын қосымша гендерді қамтиды. Осы проспективті когорттық зерттеу колоректальды обырмен байланысты гендерді қамтитын мультигенді панельді пайдалану арқылы жүргізілген тестілеудің пациенттер үшін де, олардың туыстары үшін де елеулі клиникалық артықшылықтар беретінін көрсетті. Зерттеудің практикалық құндылығы пациенттердің шартты түрде дені сау туыстарында мультигенді тестілеу мен колоноскопияны кешенді қолдану нәтижелерімен айқындалады. Аталған тәсіл Қазақстан Республикасында алғаш рет тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды ерте диагностикалауды

оңтайландырудың алгоритмдері мен жүйесін әзірлеуге және оларды ғылыми тұрғыдан негіздеуге мүмкіндік берді.

6. Диссертациялық зерттеудің ғылыми жаңалығы

1. Қазақстан Республикасында алғаш рет колоректальды обыры бар пациенттер мен олардың шартты түрде дені сау қан туыстары топтарында колоректальды обырмен және қатерлі ісіктің басқа түрлерімен ассоциацияланған патогенді генетикалық варианттардың жиілігі мен спектріне салыстырмалы талдау жүргізілді.

2. Колоректальды обырмен және қатерлі ісіктің басқа түрлерімен ассоциацияланған *APC*, *PMS1*, *MLH1*, *NBN* және *EPCAM* гендерінде бұрын ғылыми әдебиеттерде сипатталмаған және халықаралық геномдық дерекқорларда тіркелмеген 6 жаңа патогенді вариант анықталды.

3. Қазақстан Республикасында алғаш рет тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды ерте диагностикалау және оның даму қаупін бағалау мақсатында мультигенді тестілеу мен колоноскопияны кешенді қолданудың тиімділігі бағаланды.

4. Қазақстан Республикасында алғаш рет мультигенді тестілеу негізінде тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды ерте диагностикалауды оңтайландыру жүйесі әзірленіп, оның ғылыми негіздемесі ұсынылды.

5. Қазақстан Республикасында алғаш рет тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды ерте диагностикалаудың алгоритмдері әзірленіп, практикалық денсаулық сақтау жүйесіне енгізілді.

7. Қорғауға ұсынылған негізгі мәселелер

1. Зерттелетін пациенттер когортындағы герминальды патогендік генетикалық нұсқалардың жиілігі 19.4% құрады, бұл синдромдық емес сипаттағы колоректальды қатерлі ісік жағдайлары үшін жоғары көрсеткіш.

2. Көбінесе патогендік генетикалық нұсқалар супрессорлық гендерде (*APC*), жасушалық циклді бақылау және ДНҚ жөндеу гендерінде (*CHEK2*, *BRCA1*) және mismatch жөндеу гендерінде (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*) табылды.

3. Патогендік генетикалық нұсқалардың тасымалдаушыларының 53.3%-ы жас адамдарға (18-44 жас) жатады, бұл жас пациенттерде генетикалық скринингтің маңыздылығын көрсетеді.

4. Сирек кездесетін герминальды патогендік генетикалық нұсқалар пациенттердің шартты түрде сау туыстарының 21.7%-у табылды, бұл колоректальды қатерлі ісік жағдайларын біріктіретін отбасы мүшелерінің молекулалық-генетикалық тестілеуінің клиникалық маңыздылығын анықтайды.

5. Мультигендік тестілеу мен сараптамалық колоноскопияны бірлесіп қолдану отбасылық және тұқым қуалайтын КРО тәуекел тобындағы адамдарды ерте диагностикалауды және жеке бақылауды оңтайландыруға мүмкіндік береді.

6. Тұқым қуалайтын ауыртпалық тарихы бар адамдарда ерте диагностиканың дамыған алгоритмдері қолдану колоректальды қатерлі ісік ауруын азайтуға негіз болып табылады.

8. Алынған нәтижелердің практикалық маңызы

1. Тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды обырды ерте диагностикалау алгоритмдері Қазақстан Республикасының өңірлік онкологиялық орталықтарының практикалық қызметіне енгізілді, атап айтқанда: Астана қаласы әкімдігінің ШЖҚ МКК «Көпбейінді медициналық орталығы»; Шығыс Қазақстан облысы Денсаулық сақтау басқармасының ШЖҚ МКК «Шығыс Қазақстан облыстық көпбейінді онкология және хирургия орталығы»; Абай облысы Денсаулық сақтау басқармасының ШЖҚ МКК «Ядролық медицина және онкология орталығы»; Қарағанды қаласының ШЖҚ МКК «№3 көпбейінді ауруханасы».

2. Осы диссертациялық зерттеу аясында әзірленген колоректальды обырды ерте диагностикалау алгоритмдерін практикалық денсаулық сақтау жүйесіне енгізу колоректальды обырдың даму қаупінің жеке генетикалық деңгейін анықтауға, сондай-ақ тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларға персоналдандырылған диагностика мен динамикалық бақылауды жүзеге асыруға мүмкіндік береді. Аталған жұмысты стандарттау мақсатында алгоритмдер жан-жақты сипатталған әдістемелік ұсынымдар жарияланды (Афонин Г.А., Қайдарова Д.Р., Балтаев Н.А., Гончарова Т.Г., Хожасев А.А. «Колоректальды обырды ерте диагностикалау және генетикалық скрининг жүргізудегі мультигенді тестілеу». – Алматы: «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, 2023. – 88 б. ISBN 978-601-246-743-7).

3. Мультигенді тестілеуге негізделген ерте диагностикалау жүйесін оңтайландыру Қазақстан Республикасында колоректальды обырдың сырқаттанушылық деңгейін төмендетудің ғылыми және практикалық негізі болып табылады.

9. Диссертациялық зерттеу авторының жеке үлесі

Диссертация авторының жеке үлесі зерттеу дизайны мен хаттамасын әзірлеуден, пациенттерді іріктеу және емдеуден, пациенттердің шартты түрде дені сау туыстарын зерттеуге тартудан, биологиялық материал жинаудан, сауалнама мен жеке тіркеу картасын әзірлеуден, деректер базасын қалыптастырудан, сондай-ақ молекулалық-генетикалық (ДНҚ секвенирлеуі) және аспаптық (колоноскопия) зерттеулердің нәтижелерін интерпретациялаудан тұрады. Обырмен ассоциацияланған таргеттік гендердің NGS-секвенирлеу нәтижелерін биоинформатикалық талдау және интерпретациялау Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Генетика және физиология институтының генетика саласындағы мамандарының қолдауымен жүзеге асырылды. Автор тұқым қуалайтын анамнезі ауырлаған тұлғаларда колоректальды

обырды ерте диагностикалау алгоритмдерін дербес әзірледі, зерттеу нәтижелерін практикалық денсаулық сақтау жүйесіне енгізді және диссертацияның қолжазбасын дайындады.

10. Қорытындылар

1. Пациенттердің отбасыларындағы колоректальды обыр жағдайларының шоғырлануын зерттеу барысында барлық зерттелген жағдайлардың жоғары пенетранттылыққа ие гендердегі мутациялармен байланысты белгілі тұқым қуалайтын синдромдарға жатпайтыны анықталды (яғни зерттелген жағдайлар синдромдық емес сипатқа ие). Отбасылық анамнезінде колоректальды обыры бар пациенттердің үлесі 9.7%, ал қатерлі ісіктің басқа түрлері бар пациенттердің үлесі 24.5% болуы пациенттерді қауіп деңгейі бойынша стратификациялау және клиникалық тұрғыдан маңызды мутацияларды анықтау мақсатында мультигенді тестілеу жүргізудің қажеттілігін негіздейді.

2. Пациенттердің 19.4%-ында герминальды патогенді мутациялар анықталды, олардың 53.3%-ын 18–44 жас аралығындағы жас пациенттер құрады. Патогенді генетикалық варианттар көбіне ісік-супрессор гендерінде (*APC*), жасушалық циклді бақылау және ДНҚ репарациясы гендерінде (*CHEK2*, *BRCA1*), сондай-ақ мисмэтч-репарация гендерінде (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*) анықталды.

3. Герминальды патогенді мутациялар пациенттердің шартты түрде дені сау қан туыстарының 21.7%-ында табылып, мутациялық профильдер мутацияланған гендер мен ДНҚ-ның спецификалық нуклеотидтік реттіліктері бойынша пациенттердің профильдерімен сәйкес келді. Колоноскопия нәтижелерін талдау патогенді мутацияларды тасымалдаушы туыстардың 33.3%-ында тоқ ішекте әртүрлі патологиялық өзгерістер анықталғанын, ал 9.5%-ында колоректальды обырдың ерте сатылары анықталғанын көрсетті.

4. Сарысулық СА19-9 және РЭА онкомаркерлері деңгейлерін кешенді бағалау патогенді мутацияларды тасымалдаушы колоректальды обыры бар пациенттердің шартты түрде дені сау туыстары тобында олардың диагностикалық маңыздылығын растаған жоқ.

5. Колоректальды обырды ерте диагностикалауды оңтайландырудың әзірленген жүйесі тұқым қуалайтын қауіп тобына жататын шартты түрде дені сау адамдарға генетикалық скрининг пен колоноскопиялық тексерудің регламентін айқындауға мүмкіндік береді, бұл генетикалық қауіпі бар адамдар арасында сырқаттанушылықты төмендетудің негізі болып табылады.

11. Диссертация нәтижелерінің сынақтан өткізілуі

Диссертацияның нәтижелері мен негізгі қағидалары төмендегі ғылыми және ғылыми-практикалық іс-шараларда баяндалды:

1. Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтының 60 жылдығына арналған «Қазақстан онкологиясы: кеше, бүгін, ертең» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы. Алматы қ., 2020 жылғы 10–11 желтоқсан.

2. Қазақстан Республикасы онкологтары мен радиологтарының VIII съезі. Түркістан қ., 2021 жылғы 16 қазан.

3. «Онкологияның заманауи мектептері: өзекті мәселелер» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы. Алматы қ., Қазақстан Республикасы, 2022 жылғы 22–23 қыркүйек.

4. Семей медицина университетінің 70 жылдығына арналған «Экология. Радиация. Денсаулық» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы. Семей қ., Қазақстан Республикасы, 2023 жылғы 28–29 тамыз.

5. Қазақстан Республикасы онкологтары мен радиологтарының IX съезі. Астана қ., 2023 жылғы 26–27 қазан.

6. «Онко Ренессанс 2024» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы. Алматы қ., 2024 жылғы 14 – 16 қараша.

7. «Клиникалық онкологияның молекулалық-генетикалық аспектілерінің жаңа қырлары» атты ғылыми-практикалық конференция. Алматы қ., 2024 жылғы 5 – 6 желтоқсан.

8. «Персоналдандырылған медицина: ісіктің молекулалық-генетикалық сипаттамаларынан терапияны таңдауға дейін» халықаралық конференциясы. Астана қ., 2025 жылғы 27–28 қараша.

12. Жарияланымдар

Диссертация материалдары бойынша 10 ғылыми еңбек жарияланды, оның ішінде: Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда («Қазақстан онкологиясы және радиологиясы», Eurasian Journal of Oncology and Radiology) – 3 мақала; Scopus және Web of Science ғылыми дерекқорларында индекстелетін халықаралық рецензияланатын журналдарда – 2 мақала: Genes (Q2, импакт-фактор 3.1, процентиль 70), Scientific Reports (Q1, импакт фактор 4.9, процентиль 87); халықаралық ғылыми конференциялар мен конгрестер материалдарында – 4 тезис; 1 әдістемелік ұсыным.

13. Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертация 152 беттен тұрады. Диссертация кіріспеден, 4 бөлімнен (әдебиетке шолу, материалдар мен әдістер, зерттеу нәтижелері, талқылау), қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен және 8 қосымшадан тұрады. Диссертация мәтінінде 8 кесте және 26 сурет берілген. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 226 дереккөзді қамтиды.