

ОТЗЫВ ЗАРУБЕЖНОГО НАУЧНОГО КОНСУЛЬТАНТА

руководителя отделения онкоколопроктологии Онкоцентра Клинического
Госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя», Россия

доктора медицинских наук, профессора Расулова А.О.

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

В Республике Казахстан, как и во многих странах мира, отмечается рост заболеваемости колоректальным раком (КРР), который является комплексной медицинской и социальной проблемой. За последние годы в лечении КРР достигнут существенный прогресс, главным образом за счет повышения эффективности хирургических операций и персонализации системной химиотаргетной терапии. Однако пока остается не до конца решенным вопрос с ранней диагностикой предраковых состояний и рака у кровных родственников пациентов и лиц с генетически отягощенным анамнезом. Отдельные подходы, такие как раннее выявление и удаление аденоматозных полипов толстой кишки в качестве меры первичной профилактики, доказали эффективность в снижении заболеваемости и смертности от КРР в ряде стран (США, Германия, Великобритания).

Научно обоснованная оптимизация ранней диагностики КРР у лиц с генетической предрасположенностью является актуальной задачей практической онкологии. В Республике Казахстан эта проблема ранее не была разработана. Актуальность темы диссертационного исследования Балтаева Н.А. подтверждена анализом исследований, проводимых в мире, а также потребностями практического здравоохранения, что доказывает научную и медико-социальную значимость данной работы. В результате выполненного исследования автор научно обосновал положительный эффект комбинации мультигенного тестирования и колоноскопии у условно здоровых лиц путем стратификации риска, персонализированной диагностики и раннего выявления патологии толстой кишки. Данный положительный эффект для системы здравоохранения Республики Казахстан определяет *важность* предпринятого диссертационного исследования. *Степень важности* диссертационного исследования для решения проблемы оптимизации ранней диагностики КРР, в свою очередь, определяет его *актуальность*.

Автор диссертации при определении цели и методологии исследования опирается на научные и методологические положения, которые являются общепринятыми в современной фундаментальной онкологии. Научной основой исследования является доказанная роль мутаций в генах, относящихся к

различным функциональным классам, в развитии предрасположенности к КРР – как этиологических факторов (гены, ассоциированные с полипозами и дефектами системы мисматч-репарации), так и факторов, модулирующих риск заболевания (гены группы анемии Фанкони, ассоциированные с апоптозом и контролем клеточного цикла). Методологической основой является эффективность генетического скрининга у лиц с наследственно отягощенным анамнезом в снижении заболеваемости и смертности от КРР. Диссертационное исследование Балтаева Н.А. носит мультидисциплинарный характер, объединяет результаты из области клинической онкологии и молекулярной генетики. Полученные автором результаты углубляют понимание генетических основ колоректального рака в казахстанской популяции и делают возможным внедрение персонализированной диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Важность исследования раскрыта через постановку его цели и задач, научное обоснование актуальности и практического применения полученных результатов.

Полученные автором диссертации научные результаты характеризуются научной новизной и обоснованностью. Исследование вносит существенный вклад в науку, так как является мультидисциплинарным и интегрирует клинические и молекулярно-генетические данные, расширяет теоретические основы и практическое применение персонализированной диагностики КРР. Важность исследования раскрыта через постановку цели и определение задач, обоснование его актуальности и научное обоснование полученных собственных результатов в сопоставлении с опубликованными данными. Анализ частоты патогенных вариантов в исследованной когорте пациентов, и характер агрегации случаев рака в семьях пациентов, являлись исходным пунктом в определении показаний к мультигенному тестированию. Однако в результате автор установил, что изучаемые случаи в когорте исследования имеют не синдромальную, а более сложную полигенную природу. Наряду с «каноническими» генами, мутации в которых ассоциированы с колоректальным раком (в генах-супрессорах, генах контроля клеточного цикла и мисматч-репарации) автор выявил высокую частоту мутаций в гене *CHEK2*. Известно, что патогенные варианты в гене *CHEK2* ассоциированы с раком молочной, предстательной и щитовидной желез. Эти результаты обогащают молекулярно-генетический контекст КРР, позволяют прогнозировать метакронные опухоли. С практической точки зрения важно, что мутации в гене *CHEK2* обнаружены у молодых пациентов. В результате NGS-исследования ДНК родственников пациентов, обнаружена высокая частота патогенных мутаций, ассоциированных с КРР и другими видами рака в группе условно здоровых лиц. Профили пациентов и их родственников обнаружили соответствие по мутированным

генам и по специфическим последовательностям ДНК. Принципиальным практическим значением диссертационного исследования Балтаева Н.А. обладает тот факт, что подавляющее большинство включённых в исследование родственников пациентов относились к до-скрининговому возрасту (средний возраст 31.7 лет), что актуализирует генетический скрининг в этой группе лиц. Автором аргументированно показано, что семейный анамнез является критически важным, но не единственным предиктором отбора лиц для генетического скрининга. Автор обосновывает систему активной диагностической тактики: комбинированное применение NGS тестирования и экспертной колоноскопии позволяет стратифицировать уровни риска КРР, осуществлять персонализированное обследование и наблюдение условно здоровых лиц. Это подчеркивает научную ценность диссертационного исследования, которое открывает дальнейшие перспективы разработки данного направления.

Диссертационную работу Балтаева Н.А. отличает структурная и содержательная целостность и соблюдение принципа внутреннего единства. Внутреннее единство диссертации достигнуто за счет соответствия поставленных цели и задач логике исследования, адекватностью примененных в исследовании методов, обоснованностью и рациональностью сделанных выводов. Автор выполнил поставленные исследовательские задачи, проанализировал и обобщил полученные результаты, сделал выводы и практические рекомендации.

Личный вклад автора исследования заключается в разработке дизайна и протокола исследования. Балтаев Н.А. лично осуществил набор и хирургическое лечение пациентов, рекрутирование условно здоровых родственников пациентов, сбор биологического материала, разработал документацию для сбора и систематизации экспериментальных данных. Автор осуществил формирование баз данных, анализ, обобщение и интерпретацию результатов молекулярно-генетического (NGS) и инструментального (колоноскопия) исследования, разработал алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Биоинформационный анализ и интерпретация результатов NGS проведены при консультативной помощи специалистов генетиков Института генетики и физиологии Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Важно отметить, что разработанные Балтаевым Н.А. алгоритмы внедрены в практическую работу 4 региональных онкологических центров Республики Казахстан.

Приобретенный опыт научных исследований позволил Балтаеву Н.А. реализовать в ходе работы над диссертацией такие его качества, как

аналитический склад ума, целеустремленность, способность к анализу и синтезу, ориентация на практическое применение полученных научных результатов. Диссертация характеризуется высоким методологическим и научным уровнем, отражает владение автором методологией современного научного исследования, умение самостоятельно решать поставленные исследовательские задачи, делать обоснованные выводы. По результатам исследования автором опубликованы статьи в рейтинговых научных журналах (Genes, Scientific Reports). Таким образом, выполненная диссертационная работа по значимости полученных результатов вносит существенный вклад в прикладную клиническую онкологию.

Диссертационная работа Балтаева Нурлана Анаркулулы на тему «Оптимизация ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом» заслуживает высокой оценки и рекомендуется для публичной защиты.

Отзыв подготовлен для Диссертационного совета НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» по специальности 8D10103–Медицина.

Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор
заведующий отделением онкоколопроктологии
онкологического центра Лапино-2 (г. Москва, Российская Федерация)

Расулов Арсен Османович

Подпись доктора медицинских наук,
заведующего отделением
онкоколопроктологии онкоцентра
«Лапино-2» группы компаний «Мать и дитя»
Расулова Арсена Османовича заверяю,
Директор по персоналу
ООО «Хавен» -
Клинический госпиталь «Лапино»

Ильина Ирина Юрьевна

Главный врач ООО «Хавен» -
Клинический госпиталь «Лапино»
К.м.н.

Полякова Ольга Владиславовна



«__» _____ 2026 г.