

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Кафедра онкологии имени С.Н.Нугманова	Отзыв на диссертационную работу
		Редакция: 1 Страница 1 из 3

ОТЗЫВ НАУЧНОГО КОНСУЛЬТАНТА

доктора медицинских наук, профессора, академика Национальной академии наук Республики Казахстан, заведующей кафедрой онкологии имени С.Н.Нугманова Кайдаровой Д.Р.

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 колоректальный рак (КРР) в настоящее время занимает 2 место по частоте заболеваемости, 3 место по смертности от злокачественных опухолей, ежегодно выявляется более 4000 новых случаев. КРР является генетически гетерогенным заболеванием, при котором 25-30% составляют семейные и наследственные варианты, обусловленные герминальными и соматическими изменениями в широком спектре генов. 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.

Персонализированная ранняя диагностика предраковых состояний и КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом с целью снижения заболеваемости и смертности является актуальной задачей фундаментальной науки и практической онкологии. Для решения данной задачи было выполнено диссертационное исследование Балтаева Нурлана Анаркулулы, в котором впервые в Республике Казахстан дано научное обоснование оптимизации ранней диагностики КРР у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования. В результате выполнения диссертационного исследования найдены и обоснованы подходы для снижения заболеваемости КРР у условно здоровых лиц, имеющих наследственную предрасположенность, за счет стратификации риска, персонализированной диагностики и раннего выявления патологии толстой кишки. Данный положительный эффект для системы здравоохранения определяет *важность* предпринятого диссертационного исследования. Таким образом, *степень важности* данного диссертационного исследования определяет его *актуальность*.

Основными научными и методологическими положениями, на которые опирается автор диссертации являются доказанные эффекты патогенных мутаций, как этиологических факторов и факторов модулирующих риск КРР. Без получения комплексных данных о геноме пациента и молекулярном профиле опухоли 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

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра онкологии имени С.Н.Нугманова	Отзыв на диссертационную работу	Редакция: 1
			Страница 2 из 3

включения их в программу раннего выявления патологии толстой кишки. Исследование опирается на современные представления о «генетической архитектуре» КРР, согласно которым семейный анамнез не является единственным «фильтром» при дифференциальной диагностике синдромальных и несиндромальных состояний, а также об эффективности «каскадного» генетического тестирования с применением мультигенных панелей в комбинации с колоноскопией.

Диссертационная работа Балтаева Н.А. является мультидисциплинарным комплексным исследованием. Научные положения, сформулированные автором и основные результаты, отвечают критерию научной новизны. Автором диссертационного исследования впервые в Республике Казахстан проведен сопоставительный анализ частоты и спектра патогенных генетических вариантов, ассоциированных с КРР и другими видами рака у пациентов с КРР и их условно здоровых родственников. В ходе исследования были обнаружены 6 новых патогенных вариантов в генах-супрессорах опухолевого роста и участвующие в процессах репарации ДНК (*APC*, *PMS1*, *MLH1*, *NBN* и *EPCAM*), которые ранее не были описаны в литературе и не индексированы в геномных базах данных. Также впервые в Республике Казахстан научно обоснована эффективность мультигенного тестирования в комбинации с колоноскопией у условно здоровых лиц с генетической предрасположенностью к КРР. Полученные в ходе исследования результаты послужили основой для разработки и внедрения алгоритмов оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом на основе мультигенного тестирования. Обоснованность полученных результатов доказана сопоставлением данных исследования с имеющимися данными об эффективности генетического скрининга у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Сделанные выводы и практические рекомендации подтверждены NGS исследованием ДНК пациентов и их родственников, данными колоноскопии, а также сопоставлением собственных результатов с опубликованными результатами исследований в данной области.

Диссертационная работа Балтаева Н.А. характеризуется структурной и содержательной целостностью и соблюдением принципа внутреннего единства. Внутреннее единство диссертационной работы Балтаева Н.А. определяется соответствием поставленной цели и задач замыслу исследования, адекватностью использованных методов исследования, логичностью и непротиворечивостью сделанных выводов. Выводы диссертационного исследования являются четкими, рациональными и могут быть интерпретированы однозначно. Автор выполнил поставленные задачи, обобщил полученные результаты, сделал выводы. Диссертационная работа является законченным научным трудом.

Личный вклад автора исследования заключается в создании дизайна и протокола исследования, наборе исследуемых лиц и формировании когорт исследования, сборе биологического материала, анализе, обобщении и интерпретации результатов молекулярно-генетического (секвенирования ДНК) и инструментального (колоноскопия) исследования, разработке и внедрению алгоритмов ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра онкологии имени С.Н.Нугманова	Отзыв на диссертационную работу	Редакция: 1 Страница 3 из 3

Автором лично оперированы все включенные в когорту исследования пациенты, находившиеся на лечении в Алматинском онкологическом центре в период с 2021 по 2023 годы. В ходе исследования проведено масштабное NGS секвенирование генома 247 индивидуумов –155 пациентов с КРР и 92 условно здоровых родственников пациентов. Биоинформационной обработке подвергнуты 16945 вариантов в 89 генах, ассоциированных с КРР и другими видами рака, входящих в панель мультигенного тестирования TruSight Cancer Panel. Биоинформационный анализ и интерпретация результатов NGS проведены при поддержке специалистов генетиков Института генетики и физиологии Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Автор диссертации самостоятельно проанализировал результаты колоноскопии, разработал алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, отражают самостоятельную научную работу автора и подтверждаются совокупностью полученных клинических и молекулярно-генетических данных. В ходе исследования проанализировано более 240 литературных источников по теме исследования, из которых 219 реферированы и включены в текст диссертационной работы. По материалам диссертации автором опубликованы статьи в журналах, индексируемых в базах Scopus b Web of Science, входящих в 1 и 2 квартили, методические рекомендации, получен патент на изобретение Евразийской патентной организации.

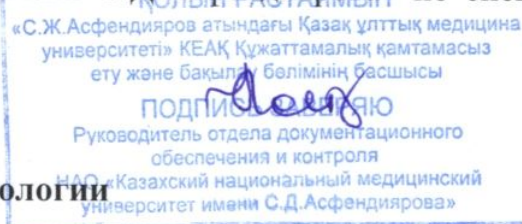
Как исследователя Балтаева Н.А. характеризуют такие качества, как аналитический склад ума, умение видеть исследовательскую задачу в ее целостности, способность к достижению научной цели, высокая работоспособность, готовность к инновациям и ориентация на практическое применение полученных научных результатов. Представленное исследование свидетельствует о владении Балтаевым Н.А. методологией современного научного исследования, умении делать обоснованные выводы.

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

**Заведующая кафедрой онкологии
имени С.Н.Нугманова**

**доктор медицинских наук, профессор,
академик Национальной академии наук Республики Казахстан**



Кайдарова Д.Р.