

ПИСЬМЕННЫЙ ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО РЕЦЕНЗЕНТА

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»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) <u>диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета</u> (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей</u>	Исследование выполнено в рамках реализации научно-технической программы BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» за счет программно-целевого финансирования научно-технических программ на 2021-2023 гг. Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Исследование выполнено в рамках выполнения задачи «Научное обоснование персонифицированного подхода к лечению больных колоректальным раком на основе применения молекулярно-генетических исследований и выявления биомаркеров опухоли». Актуальность темы диссертационного исследования соответствует современным направлениям фундаментальных и прикладных исследований в онкологии, проводимым в мире. Актуальность темы диссертационного исследования соответствует также следующим нормативно-правовым и директивным документам: 1. Кодексу Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (Статья 5. Принципы законодательства Республики Казахстан в области здравоохранения, п. 16)

		научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	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), 2. Комплексному плану по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 гг. (Направление 2 – «Высокоэффективная ранняя диагностика»), 3. Приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (Приоритетное направление 5 – «Наука о жизни и здоровье», Раздел 5 – Молекулярно-генетические и мультиомные исследования).
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не</u> вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> / не раскрыта.	Диссертационная работа вносит существенный вклад в фундаментальную онкологию и персонализированную диагностику. В исследовании получены новые данные о спектре и частоте патогенных генетических вариантов, ассоциированных с колоректальным раком и другими видами рака у казахстанских пациентов и их родственников. В результате исследования обнаружено 6 новых патогенных мутаций в генах, ассоциированных с колоректальным раком и другими видами рака, которые ранее не были описаны в литературе и не индексированы в геномных базах данных. Исследование вносит существенный вклад в науку путем интеграции клинических и молекулярно-генетических данных, что расширяет практическое применение генетического скрининга и персонализированной диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Важность исследования хорошо раскрыта через постановку цели и определение задач исследования,

			обоснование его актуальности и обоснование практической ценности полученных собственных результатов в сопоставлении с опубликованными данными.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u> ; 2) <u>средний</u> ; 3) <u>низкий</u> ; 4) самостоятельности нет.	Все этапы диссертационного исследования выполнены автором самостоятельно. Соискатель разработал дизайн и протокол исследования, осуществил набор исследуемых лиц (пациентов и условно здоровых родственников пациентов), сбор биологического материала, сформировал базы данных. Анализ, обобщение и интерпретация результатов NGS тестирования (аннотация и интерпретация мутаций) автор провел при помощи специалистов-генетиков Института генетики и физиологии Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Также самостоятельно автор проанализировал и обобщил данные колоноскопии, на основе интеграции данных NGS и колоноскопии разработал алгоритмы ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертационном исследовании, являются результатом самостоятельной научной работы автора и подтверждаются совокупностью полученных результатов и их теоретическим обобщением.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>обоснована</u> ; 2) <u>частично обоснована</u> ; 3) <u>не обоснована</u> .	Актуальность диссертационного исследования убедительно обоснована автором. В диссертации показано, что при колоректальном раке большую долю случаев составляют семейные и наследственные варианты, при которых этиологическим или модулирующим фактором являются патогенные герминальные мутации. Актуальной задачей практической онкологии является научно-обоснованная оптимизация ранней диагностики у лиц с генетической

			предрасположенностью к раку. В результате выполненного исследования автор научно обосновал положительный эффект комбинации мультигенного тестирования и колоноскопии, которая является основой для стратификации риска, персонализированной диагностики и раннего выявления патологии толстой кишки. Данный положительный эффект определяет важность выполненного диссертационного исследования. Таким образом, степень важности данного диссертационного исследования для решения проблемы оптимизации ранней диагностики колоректального рака определяет его актуальность.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u>; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертационной работы полностью отражает тему исследования. Разделы диссертации находятся в логической последовательности, содержание каждого раздела раскрывает научное содержание изучаемой проблемы.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; не соответствуют.	Цель и задачи диссертационного исследования полностью соответствуют теме диссертации. Цель и задачи логически связаны с актуальностью темы исследования, сформулированы четко, научно, логично, что способствует их практической реализации.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Логичное построение разделов обеспечивает последовательное раскрытие процесса научного поиска. Научно обоснованные результаты являются основой для выводов и практических рекомендаций.

		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u>; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	Автором разработаны и научно-обоснованы новые подходы к ранней диагностике колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Предложения научно аргументированы и подтверждаются результатами собственных исследований. В результате критического анализа опубликованных данных в сопоставлении с собственными данными, автором сделано аргументированное обобщение научной и практической значимости полученных результатов.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Диссертационное исследование Балтаева Н.А. является инновационным, в котором использованы методы различных научных областей и направлений – персонализированной медицины, генетического скрининга, NGS-диагностики. В результате исследования получен ряд новых данных, включенных в положения, выносимые на защиту, которые отвечают критерию научной новизны. 1. Впервые в Республике Казахстан проведено изучение частоты и спектра патогенных генетических вариантов, ассоциированных с колоректальным раком и другими видами рака в группах пациентов с колоректальным раком и их условно здоровых родственников. 2. Обнаружено 6 новых патогенных вариантов в генах APC, PMS1, MLH1, NBN и EPCAM, 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 экспертной колоноскопии 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.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются новыми. Выводы основаны на собственных результатах исследования и отражают передовые достижения в области персонализированной диагностики колоректального рака на основе мультигенного тестирования у лиц с генетической предрасположенностью к заболеванию.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые</u>; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Разработанные автором диссертационного исследования диагностические решения с методологической точки зрения являются частично новыми. Они являются научно обоснованными и соответствуют направлению современных разработок в этой области, проводимым в мире. Кроме того, обнаруженные частота и спектр патогенных мутаций у казахстанских пациентов и их условно здоровых родственников вносят существенный вклад в разработку мультигенных панелей для диагностики колоректального рака в Республике Казахстан.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки	Все 5 выводов диссертационного исследования являются логичными, обоснованными и подтверждены результатами NGS-тестирования и колоноскопического исследования

		зрения доказательствах.	пациентов и их родственников (у которых обнаружены патогенные мутации).
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	
		Положение 1 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u> ; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	Положение является доказанным и научно обоснованным, подтверждается результатами проведенного исследования спектра и частоты патогенных генетических вариантов у пациентов с колоректальным раком. Положение не является тривиальным. Положение является новым, поскольку отражает результаты изучения когорты казахстанских пациентов с несиндромальными вариантами колоректального рака, которое проведено впервые.
		7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> ; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	Положение обладает широким уровнем практического применения для оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Положение отражено в научных публикациях автора диссертации.
		7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u> ; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	

		7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>; 4) текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	
		Положение 2 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	Положение является доказанным и научно обоснованным, подтверждается результатами проведенного исследования. Положение не является тривиальным. Положение является новым, поскольку отражает результаты молекулярно-генетического исследования спектра патогенных генетических вариантов у казахстанских пациентов с колоректальным раком. Положение обладает широким уровнем практического применения для целей генетического скрининга и оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Положение отражено в научных публикациях автора диссертации.
		7.2 Является ли тривиальным?	

		1) да; 2) <u>нет</u> ; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	
		7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u> ; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	
		7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> ; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u> ; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	

		Положение 3 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	Положение является доказанным и научно обоснованным, подтверждается результатами проведенного исследования спектра и частоты патогенных генетических вариантов у пациентов в разных возрастных подгруппах. Доказанность положения подтверждается статистической значимостью (критерий p value) найденных различий в частоте патогенных мутаций между подгруппами молодых пациентов и пациентов среднего и пожилого возраста. Положение не является тривиальным. Положение является новым, поскольку отражает результаты изучения когорты казахстанских пациентов с несиндромальными вариантами колоректального рака, которое проведено в Республике Казахстан впервые. Положение обладает широким уровнем практического применения, поскольку имеет научную и практическую связь с проблемой роста заболеваемости колоректального рака у лиц молодого возраста и является основой для включения молодых пациентов в систему генетического скрининга. Положение отражено в научных публикациях автора диссертации.
		7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	
		7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет;	

		3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	
		7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> ; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	
		Положение 4 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u> ; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	Положение является доказанным и научно обоснованным, подтверждается результатами проведенного исследования спектра и частоты патогенных генетических вариантов у условно здоровых родственников пациентов. Положение не является тривиальным. Положение является новым, поскольку отражает результаты молекулярно-генетического изучения спектра и частоты патогенных мутаций у условно здоровых родственников казахстанских пациентов с колоректальным раком, которое проведено в Республике Казахстан впервые.

		7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	Положение обладает широким уровнем практического применения, поскольку обуславливает клиническую значимость молекулярно-генетического тестирования членов семей с агрегацией случаев колоректального рака. Положение отражено в научных публикациях автора диссертации.
		7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	
		7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	

		Положение 5 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>; 4) в текущей формулировке	Положение является доказанным и научно обоснованным, подтверждается результатами колоноскопического исследования условно здоровых родственников – носителей патогенных генетически вариантов. Положение не является тривиальным. Положение является новым, поскольку отражает результаты оценки комбинированного применения мультигенного тестирования и экспертной колоноскопии, которое проведено в Республике Казахстан впервые в рамках данного диссертационного исследования. Положение обладает широким уровнем практического применения, поскольку совместное применение мультигенного тестирования и экспертной колоноскопии позволяет оптимизировать раннюю диагностику и персонализированное наблюдение лиц из групп риска семейного и наследственного колоректального рака. Положение отражено в научных публикациях автора диссертации.
--	--	--	--

		проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	
		Положение 6 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) <u>скорее доказано</u>; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	
		7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	

		7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	отягощенным анамнезом являются основой для снижения заболеваемости от колоректального рака в Республике Казахстан. Положение отражено в научных публикациях автора диссертации.
		7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет; 3) <u>в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</u>	
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да</u>; 2) нет.	Выбор методологии диссертационного исследования обоснован и соответствует цели и задачам исследования. Методологические подходы и методы исследования подробно описаны в диссертационной работе, и включают NGS-секвенирование, инструментальные, лабораторные и биоинформационные методы, что обеспечивает воспроизводимость и достоверность полученных данных.

		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет.	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных молекулярно-генетических, инструментальных, лабораторных и биоинформационных методов. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием соответствующих методов математической статистики (критерий достоверности p value, точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни, показатель относительной частоты, коэффициент r корреляций Пирсона, коэффициент V Крамера, корреляционное отношение) и компьютерных программ (программного обеспечения R, SPSS).
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием: 1) да; 2) нет	Полученные автором диссертации данные и сделанные на их основе теоретические выводы, доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием, включающем анализ результатов NGS секвенирования ДНК пациентов и их условно здоровых родственников, морфологическое исследование патологических изменений в толстой кишке, обнаруженных при колоноскопии, а также сопоставлением собственных результатов с результатами ранее проведенных зарубежных исследований.
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> / частично подтверждены / не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Все ключевые положения диссертации (актуальность, выбор методологии исследования, интерпретация результатов) подтверждены ссылками на опубликованные статьи и обзоры, геномные базы данных, клинические рекомендации.
		8.5 Использование источников литературы <u>достаточно</u> / не достаточно	Автором проанализированы и использованы в диссертационной работе 226 источников научной литературы, что свидетельствует о глубокой теоретической разработке темы

		для литературного обзора.	исследования, полноценном и всестороннем обзоре состояния изучаемой проблемы.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет теоретическое значение, поскольку расширяет научное представление о генетических особенностях казахстанских пациентов с колоректальным раком. Высокая распространенность герминальных мутаций, наблюдаемая в исследованной когорте, позволяет в дальнейшем определить, могут ли определенные варианты быть характерными для этнически гетерогенной популяции Казахстана. Автором обозначены новые научные задачи и возможные пути продолжения исследуемой темы. Данные задачи обусловлены сложностью «генетической архитектуры» колоректального рака, различными механизмами молекулярного патогенеза при семейных и спорадических вариантах, а также у лиц разных возрастных групп.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет практическое значение. Комбинированное применения мультигенного тестирования и колоноскопии у условно здоровых родственников пациентов позволило разработать и научно обосновать систему оптимизации ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом. Примечательно, что наиболее часто встречающиеся патогенные варианты наблюдались в генах CHEK2 и APC, а также в генах MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, BRCA1. Предыдущие исследования показали, что патогенные варианты в гене CHEK2 определяют не только риск развития колоректального рака, но и риск развития рака молочной железы, предстательной железы и щитовидной железы, что делает их высокоинформативными предикторами развития данных видов рака у пациентов и их родственников в ходе

		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 24-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	долгосрочного наблюдения. Практические рекомендации, разработанные на основе диссертационного исследования, являются новыми для Республики Казахстан и направлены на оптимизацию ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u> ; 2) ниже среднего; 3) низкое.	Диссертация написана научным языком с соблюдением принципов написания научных текстов, использования научной терминологии и академического письма.
11.	Замечания к диссертации		Диссертация характеризуется высоким методологическим и научным уровнем, отражает владение автором методологии современного научного исследования. Отдельные замечания, не снижающие общей научной и практической ценности работы: 1. В литературном обзоре большее, чем необходимо, внимание уделено описанию клинических и молекулярных характеристик наследственных опухолевых синдромов, ассоциированных с колоректальным раком, тогда как в исследованной когорте нет пациентов с синдромальными вариантами; 2. Желательно более четко акцентировать ценность и применимость каждого статистического метода, больший акцент сделать на статистическую достоверность полученных результатов, там, где это применимо. Указанные замечания носят рекомендательный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования		Статьи автора диссертации, опубликованные в рецензируемых зарубежных журналах Genes, Scientific Reports, а также в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, характеризуются высоким методологическим и научным уровнем, научной новизной и значимостью опубликованных результатов, написаны на высоком теоретическом уровне.
13.	Решение официального рецензента		Диссертационная работа Балтаева Нурлана Анаркулулы на тему «Оптимизация ранней диагностики колоректального рака у лиц с наследственно отягощенным анамнезом» заслуживает высокой оценки и присуждения Балтаеву Нурлану Анаркулулы степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10103 – «Медицина».

Рецензент:

**доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник
отделения абдоминальной онкологии
Научно-исследовательского института онкологии –
филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»**

 **Добродеев Алексей Юрьевич**

«04» августа 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, Добродеева Алексея Юрьевича «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н



 / Савина Е.В./