

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

К. БАТЫРБЕКОВ¹, А. ГАЛИАКБАРОВА¹

¹ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В последние годы достигнуты значительные успехи в эндоскопическом лечении раковых и предраковых поражений желудочно-кишечного тракта. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR) является простым и эффективным методом лечения большинства доброкачественных поражений желудочно-кишечного тракта. Однако внедрение эндоскопической подслизистой диссекции (ESD) и эндоскопической полностенной резекции (EFTR) значительно расширило спектр поражений, которые можно лечить эндоскопически в толстой кишке. В настоящее время эти методы регулярно используются не только для лечения доброкачественных образований, но и для комплексной резекции ранних стадий колоректального рака. В представленной статье впервые в Казахстане проведен ретроспективный анализ случаев эндоскопического удаления эпителиальных образований толстого кишечника, пролеченных в условиях онкологической клиники с 2020 г. по 2023 г.

Цель исследования – оценка особенностей применения методов эндоскопического лечения раннего колоректального рака.

Методы: Представлен ретроспективный анализ 68 случаев эндоскопического удаления эпителиальных образований толстого кишечника, проведенных в Центре экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии Национального научного онкологического центра (Астана, Казахстан) с 2020 по 2023 годы.

Результаты: В 2020–2023 гг. было проведено 68 эндоскопических удалений новообразований толстого кишечника, из них амбулаторно – 25 пациентами 43 пациентам – в стационарных условиях по пакету ГОМП/ОСМС. Из 43 стационарных случаев в 9 случаях проведена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое и в 34 случаях – эндоскопическая мукозрезекция новообразований толстого кишечника. По морфологическому строению, из всего количества гиперпластические полипы были отмечены в 11 случаях, липома – 2, тубуло-ворсинчатые аденомы с легкой степенью дисплазии – 43, тубуло-ворсинчатые аденомы с тяжелой степенью дисплазии – 11, *carcinoma in situ* – 3 случаях и аденокарцинома с инвазией – в 3 случаях.

Заключение: При выявлении доброкачественных новообразований с дисплазией и раннего колоректального рака первым предпочтительным методом лечения должны быть малоинвазивные технологии (EMR, ESD, EFTR) и только при невозможности их выполнения и высоком риске наличия уже инвазии в подлежащие слои, а следовательно при нерадикальности эндоскопического лечения клиницисты должны выбирать хирургическое радикальное лечение. Пациенты должны быть информированы о доступности новейших методик местного лечения в Республике по линии финансирования Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС).

Ключевые слова: ранний колоректальный рак, эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR), эндоскопическая подслизистая диссекция (ESD), эндоскопическая полностенная резекция (EFTR), комплексная резекция латерально стелющихся образований (LST).

Введение: В последние десятилетия бурно развивается внутрисветовая оперативная эндоскопия как за рубежом, так и в Казахстане, формируются ведущие эндоскопические центры в г. Астана и Алматы. Так, для лечения доброкачественных новообразований и ранних форм рака желудочно-кишечного тракта гражданам республики стали широко доступны новейшие методики эндоскопического лечения предраковых и раковых поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на ранних стадиях, такие как эндоскопическая мукозрезекция (EMR), эндоскопическая подслизистая диссекция (ESD) и тотальная полностенная резекция (EFTR).

Если сравнивать эндоскопическое лечение с хирургическим, то преимущества первого очевидны, например, меньшая стоимость и более короткое пребывание в стационаре. Кроме того, эндоскопическая резекция почти всегда позволяет выполнить радикальную резекцию одним блоком, что очень важно и должно рассматриваться как показатель качества [1].

EMR – это метод эндоскопической резекции слизистой оболочки, при котором используется диатермическая петля. Поражение захватывается в отверстие петли и иссекается под поверхностью слизистой во время закрытия петли. Основными преимуществами данной

методики являются, прежде всего, ее малоинвазивность: не требуется общая анестезия, послеоперационная заболеваемость низкая (частота кровотечений составляет около 5% при поражениях размером более 20 мм), а оперативное время – относительно короткое (в литературе сообщается о среднем времени операции около 15 минут). Основным недостатком является низкая частота резекции одним блоком при больших размерах поражения. Частота резекции одним блоком составляет примерно 84% при размерах поражения менее 20 мм и 50% – при размерах поражения более 20 мм. Поэтому данный метод противопоказан при поражении кишечника более 20 мм в диаметре (рисунок 1).

При ESD используется модифицированный игольчатый нож для рассечения поражения через подслизистую оболочку. Данный эндоскопический метод появился около 15 лет назад для выполнения комплексной резекции латерально стелющихся образований (LST) ЖКТ. Методика заключается в маркировке края поражения примерно на 5 мм проксимальнее с помощью электроножа, затем выполняется подслизистая инъекция. С помощью электроножа выполняется разрез по окружности, чтобы создать лоскут, который постепенно приподнимается, рассекая подслизистое пространство (рисунок 2).



Рисунок 1 – EMR-этапы эндоскопической мукозрезекции

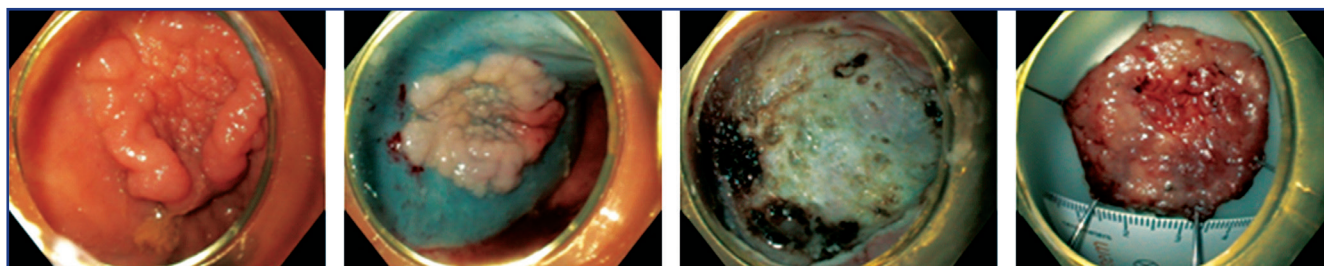


Рисунок 2 – Этапы эндоскопической диссекции в подслизистом слое

По сравнению с другими эндоскопическими методами, ESD требует наибольшего времени операции (от 70 до 130 мин) и применения седативных средств. При лечении поражений размером более 20 мм частота осложнений, как сообщается [1], составляет около 10% (в основном кровотечения и перфорации). Частота резекций единым блоком колеблется от 86 до 90%, а частота резекций R0 – от 72 до 80% [2].

С внедрением метода EFTR произошел значительный прорыв в эндоскопическом лечении новообразований ЖКТ. В своей обзорной статье Шмидт и соавт. описали классические показания к EFTR и включают “повторную резекцию” карцином T1, лечебное лечение ранних колоректальных поражений и резекцию полипов сложной анатомической локализации. Когда ранний колоректальный рак ошибочно диагностируется как доброкачественная аденома, а затем классически удаляется с использованием частичной EMR, может оказаться невозможным определить R-статус или

глубину подслизистой инвазии. В этой ситуации EFTR становится ценным инструментом для получения полноразмерного образца места резекции, расширяя диагностический арсенал [1]. Этапы эндоскопической полнотенной резекции включают себя маркировку образования, вокруг образования отступая на 0,5-0,8 см с помощью электроножа делают метки, далее с помощью вакуумного отсоса затягивается образование с окружающей слизистой в колпачок эндоскопа с клипсой, после подтягивания слизистой с образованием в колпачок эндоскопист с помощью винта на рукоятке эндоскопа скидывает клипсу, которая срезает образование с основанием и подлежащей стромой, а место удаления наглухо клипируется клипсой и тем самым создается механический шов на месте полнотенной резекции. Предварительно проведенная маркировка слизистой вокруг образования дает возможность эндоскописту и морфологу оценить радикальность удаления и чистоту краев резекции (рисунок 3).

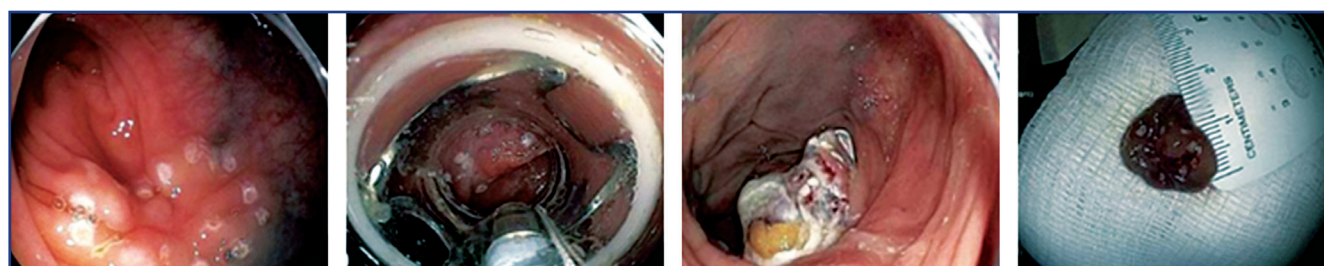


Рисунок 3 – Этапы эндоскопической полнотенной резекции (EFTR)

В случае правильно диагностированного раннего колоректального рака EFTR приводит к полной (R0) резекции новообразования, включая подлежащую собственную мышечную ткань, и дает возможность точной гистологической диагностики глубины подслизистой инвазии [3]. В представленной статье впервые в Казахстане проведен ретроспективный анализ случаев эндоскопического удаления эпителиальных образований толстого кишечника, пролеченных в условиях онкологической клиники с 2020 г. по 2023 г.

Материалы и методы: Представлен ретроспективный анализ 68 случаев эндоскопического удаления эпителиальных образований толстого кишечника, проведенных в Центре экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии Национального научного онкологического центра (Астана, Казахстан) с 2020 по 2023 год.

Результаты: В течение 2020-2023 г.г. в эндоскопическом отделении проведено 68 эндоскопических удалений новообразований толстого кишечника как амбулаторным, так и стационарным пациентам.

Пациенты были разделены на 2 группы по полу, мужчин было 36 и женщин – 32. По возрасту пациенты были разделены на 5 возрастных групп по характеристике ВОЗ.

В мужской группе большинство пациентов были в возрасте 60-74 лет (29,4%), чуть меньше – в возрасте

45-59 лет (17,6%), и наименьшее количество – в возрасте 18-44 лет (2,9%) и 75-90 лет – также 2,9%. В женской группе также большинство пациенток (39,8%) были в возрасте от 45 до 74 лет, меньше – в возрасте 18-44 лет (5,9%) и 75-90 лет (1,5%) (таблица 1).

Таблица 1 – Половозрастная характеристика пациентов

Пол	Возраст, абс. (%)				
	18-44 года	45-59 лет	60-74 года	75-90 лет	Старше 90 лет
Мужчины	2 (2,9%)	12 (17,6%)	20 (29,4%)	2 (2,9%)	-
Женщины	4 (5,9%)	8 (11,8%)	19 (28%)	1 (1,5%)	-

Эндоскопическая мукозрезекция новообразований была методом выбора при размерах образований до 20 мм при наличии широкого основания, наличии ножки и отсутствии визуальных признаков малигнизации. У всех амбулаторных и стационарных пациентов эндоскопическая мукозрезекция обязательно проводилась с использованием гидролифтинга стерильным гелофузином, окрашенным стерильным индигокармином, так как на предварительный гидролифтинг позволяет радикальное основание удалить образование. При наличии образований в проксимальных отделах ободочной кишки (слепая, восходящая, поперечно-ободочная кишки) удаление новообразований проводили под общей седацией для уменьшения дискомфорта у пациента, а при локализации новообразований в дистальных отделах толстого кишечника (нисходящая, сигмовидная, прямая кишка) EMR проводили без седации. Размер удаленных новообразований варьировал от 1,0 см до 5,0 см с наличием длинной или короткой ножки. Во всех случаях EMR новообразований толстого кишечника было проведено морфологическое исследование удаленного субстрата и в итоге были подтверждены следующие поражения: гиперпластические полипы – 6, липомы – 2, тубуло-ворсинчатая аденома с дисплазией легкой степени – 42, тубуло-ворсинчатая аденома с тяжелой дисплазией – 6, carcinoma *in situ* – 1 и аденокарцинома с инвазией в мышечную пластинку слизистой

оболочки – 1, что было расценено как радикальная резекция R0.

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое применялась как радикальный эндоскопический метод удаления при размерах образования, превышающем 20 мм, а также при визуальных признаках наличия тяжелой дисплазии и подозрения на малигнизацию (по классификации поверхностного и сосудистого рисунка JNET2B и JNET3). Диссекция проводилась только в условиях стационара и под общей седацией, также было обязательным использование углекислого газа для инсuffляции просвета кишки. При ESD, также как и при EMR, проводился предварительный гидролифтинг стерильным гелофузином, окрашенным стерильным индигокармином. Для диссекции использовали диссекционный нож Finemedix Q-type в режимах коагуляции Spray 35Wt и Force 40Wt. Все новообразования удалены единым блоком и после удаления края образования промаркированы для последующей морфологической верификации чистоты краев резекции при наличии опухолевой инвазии. В 9 случаях применения эндоскопической диссекции в подслизистом слое были выявлены следующие поражения: тубуло-ворсинчатая аденома с тяжелой дисплазией – 5, carcinoma *in situ* – 2, а также аденокарцинома с инвазией в мышечный слой – 2, что потребовало дальнейшей хирургической резекции кишки для обеспечения радикальности лечения (таблица 2).

Таблица 2 – Морфологические типы удаленных новообразований

Вид лечения	Морфология					
	Гиперпластический полип	Липома	Тубуло-ворсинчатая аденома с легкой степенью дисплазии	Тубуло-ворсинчатая аденома с тяжелой степенью дисплазии	Carcinoma <i>in situ</i>	Аденокарцинома с инвазией
EMR	6	2	42	6	1	1
ESD	-	-	-	5	2	2
EFTR	-	-	-	-	1	-

EFTR является дорогостоящей процедурой по стоимости медицинских аксессуаров, и поэтому такая процедура проводилась в отделении однократно пациенту с предварительным диагнозом «карциноид прямой кишки». Размер удаленного образования был равен 1,2 см и соответствовал размеру колпачка устройства для полнотеневой резекции.

Обсуждение: При обнаружении поражения кишки необходимо оценить характеристики опухоли (распространение, гистологические особенности биоптатов, рисунок ямки и классификацию NICE, JNET или Kudo).

Если предполагается неинвазивная операция, локальное стадирование с помощью эхоэндоскопии обеспечивает наивысшую точность, и если подтверждена

неинвазивность, то показано местное иссечение. Из-за относительно низкого соответствия между предоперационной и послеоперационной стадиями, удаление en bloc и R0 является основополагающим для сокращения дальнейших операций по онкологическим причинам. Если опухоль меньше 2 см в диаметре и не имеет злокачественных признаков, может быть выполнена эндоскопическая мукозрезекция en bloc. В противном случае рекомендуется ESD, однако ESD может быть приемлемой альтернативой в специализированных центрах с большим опытом эндоскопической работы [4].

Окончательная гистологическая оценка позволит выбрать, какая опухоль нуждается в дальнейшем хирургическом вмешательстве, исходя из локальной

стадии и характеристик опухоли. Локальное иссечение может считаться онкологически адекватным при проникновении раннем колоректальном раке до 1 мм подслизистого слоя (до T1sm1). Другие факторы риска развития метастазов в лимфатические узлы, такие как дифференцировка опухоли, почкование опухоли и лимфоваскулярная инвазия, должны приниматься во внимание при отборе пациентов, нуждающихся в радикальном хирургическом вмешательстве [5].

Заключение: При выявлении доброкачественных новообразований с дисплазией и раннего колоректального рака первым предпочтительным методом лечения должны быть малоинвазивные технологии (EMR, ESD, EFTR) и только при невозможности их выполнения и высоким риске наличия уже инвазии в подлежащие слои, а следовательно при нерадикальности эндоскопического лечения клиницисты должны выбирать хирургическое радикальное лечение. Однако для выполнения малоинвазивных эндоскопических вмешательств обязательным является использование дополнительного оборудования (инсуффлятор углекислого газа, водоструйная помпа) и широкий набор одноразового инструментария (ножи для диссекции, инъекторы, клипаторы и т.п.). Также немаловажными являются навыки выполнения диссекций у врача-эндоскописта, поэтому целесообразным является организация нескольких экспертных эндоскопических центров на территории республики. Нако-

нец, поскольку программы скрининга колоректального рака привели к увеличению числа случаев выявления колоректального рака на ранних стадиях, то врачи-онкологи, хирурги, гастроэнтерологи, а главное – пациенты должны быть информированы о доступности новейших методик местного лечения в Республике по линии финансирования Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС).

Список использованных источников:

1. Ebigo A., Probst A., Messmann H. Endoscopic treatment of early colorectal cancer – just a competition with surgery? // *Innov. Surg. Sci.* – 2017. – Vol. 3(1). – P. 39-46. <https://doi.org/10.1515/iss-2017-0037>
2. Tanaka S., Kashida H., Saito Y., Yahagi N., Yamano H., Saito S., Hisabe T., Yao T., Watanabe M., Yoshida M., Saitoh Y., Tsuruta O., Sugihara K.-i., Igarashi M., Toyonaga T., Ajioka Y., Kusunoki M., Koike K., Fujimoto K. Tajiri H. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection // *Dig. Endosc.* – 2020. – Vol. 32(2). – P. 219-239. <https://doi.org/10.1111/den.13545>
3. Ahmed N., Bechara R. Endoscopic submucosal dissection and JNET classification for colorectal neoplasia: A North American academic center experience // *DEN Open.* – 2023. – Vol. 4(1). – Art. no. e322. <https://doi.org/10.1002/deo2.322>
4. Joo H.J., Seok J.U., Kim B.C., Lee D.E., Kim B., Han K.S., Hong C.W., Sohn D.K., Lee D.W., Park S.C., Chang H.J., Oh J.H. Effects of prior endoscopic resection on recurrence in patients with T1 colorectal cancer who underwent radical surgery // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2023. – Vol. 38(1). – Art. no. 167. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04448-z>
5. Knoblauch M., Kühn F., von Ehrlich-Treuenstätt V., Werner J., Renz B.W. Diagnostic and Therapeutic Management of Early Colorectal Cancer // *Visc. Med.* – 2023. – Vol. 39(1). – P. 10-16. <https://doi.org/10.1159/000526633>

АНДАТПА

ЕРТЕ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ АРНАЛҒАН ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ЕМДЕУ

Қ. Батырбеков¹, А. Ғалияқбарова¹

¹«Ұлттық Онкологиялық Зерттеу Орталығы» ЖШС, Астана, Қазақстан

Өзектілігі: соңғы жылдары асқазан-ішек жолдарының қатерлі ісігі мен қатерлі ісікке дейінгі зақымдануларын эндоскопиялық емдеуде айтарлықтай жетістіктер болды. Эндоскопиялық шырышты резекция (EMR) - асқазан-ішек жолдарының қатерсіз зақымдануларының көпшілігін емдеудің қарапайым және тиімді әдісі. Алайда эндоскопиялық субмукозальды диссекцияны (ESD) және бүкіл қалыңдықтағы эндоскопиялық резекцияны (EFTR) енгізумен эндоскопиялық емдеуге жататын зақымданулардың көлемі тіпті тоқ ішекте де айтарлықтай кеңейді. Қазіргі уақытта бұл әдістер қатерсіз өсінділерді емдеу үшін ғана емес, сонымен қатар колоректальды қатерлі ісіктің ерте кезеңдерін кешенді резекциялау үшін де үнемі қолданылады. Ұсынылған мақалада Қазақстанда алғаш рет онкологиялық клиника жағдайында 2020 жылдан 2023 жылға дейін жүргізілген тоқ ішектің эпителий түзілімдерін эндоскопиялық жоюдың емделген жағдайларына ретроспективті талдау жүргізілді.

Зерттеудің мақсаты – ерте колоректальды қатерлі ісікті эндоскопиялық емдеу әдістерін қолдану ерекшеліктерін бағалау.

Әдістері: Ұлттық ғылыми онкологиялық орталықтың (Астана, Қазақстан) сараптамалық эндоскопия және интервенциялық радиология орталығында 2020 жылдан 2023 жылға дейінгі кезеңде жүргізілген тоқ ішектің эпителий түзілімдерін эндоскопиялық жоюдың 68 жағдайына ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелері: 2020-2023 ж.ж. кезеңінде тоқ ішектің неоплазмаларын 68 эндоскопиялық алып тастау жүргізілді, оның ішінде 25 пациентке және стационарлық жағдайда 43 пациентке амбулаториялық негізде. 43 стационарлық жағдайдың 9-9 субмукозды қабатта эндоскопиялық диссекция және 34 жағдайда тоқ ішек ісіктерінің эндоскопиялық мукозрезекциясы жүргізілді. Морфологиялық құрылымы бойынша барлық саппан гиперпластикалық полиптер 11 жағдайда, 2 жағдайда липома, 43 жағдайда жеңіл дисплазия дәрежесі бар тубуло-Вилла аденомалары, 11 жағдайда ауыр дисплазия дәрежесі бар тубуло-Вилла аденомалары, 3 жағдайда саггипота in situ және 3 жағдайда инвазиясы бар аденокарцинома болды.

Қорытынды: Дисплазиямен және ерте колоректальды қатерлі ісікпен қатерсіз өсінділерді анықтаған кезде, емдеудің бірінші таңдауы әдісі аз инвазивті технологиялар (EMR, ESD, EFTR) болуы керек және оларды орындау мүмкін болмаған кезде және олардың астындағы қабаттарға ену қаупі жоғары болған кезде ғана, сондықтан эндоскопиялық емдеудің радикалдылығы болмаған кезде дәрігерлер хирургиялық радикалды емдеуді таңдауы керек. Пациенттер міндетті медициналық сақтандыру қорының (ММСҚ) қаржыландыру желісі бойынша республикада жергілікті емдеудің жаңа әдістемелерінің қолжетімділігі туралы хабардар болуға тиіс.

Түйінді сөздер: ерте колоректальды қатерлі ісік, эндоскопиялық шырышты резекция (EMR), эндоскопиялық субмукозальды диссекция (ESD), эндоскопиялық толық қабырғалы резекция (EFTR), бүйірлік сойылатын масса (LST).

ABSTRACT

ENDOSCOPIC TREATMENT FOR EARLY COLORECTAL CANCER

K. Batyrbekov¹, A. Galiakbarova¹

¹National Research Oncology Center» LLP, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: In recent years, significant breakthroughs have occurred in the endoscopic treatment of cancerous and precancerous lesions of the gastrointestinal tract. Endoscopic mucosal resection (EMR) is a simple and effective method of treating most benign gastrointestinal tract lesions. However, with the introduction of endoscopic submucosal dissection (ESD) and full-thickness endoscopic resection (EFTR), the

volume of lesions subject to endoscopic treatment has significantly expanded even in the colon. Currently, these methods are regularly used not only for the treatment of benign tumors but also for complex resection of early stages of colorectal cancer. For the first time in Kazakhstan, the presented article analyzed the cases of endoscopic removal of epithelial formations of the large intestine performed at an oncological clinic from 2020 to 2023.

The aim was to evaluate the use of endoscopic treatment of early colorectal cancer.

Methods: The article presents a retrospective analysis of 68 cases of endoscopic removal of epithelial formations of the colon performed from 2020 to 2023 at the Center of Expert Endoscopy and Interventional Radiology of the National Scientific Cancer Center (Astana, Kazakhstan).

Results: In 2020–2023, 68 endoscopic extractions of colon tumors were performed, including 25 outpatient and 43 inpatient manipulations. Out of 43 inpatient cases, endoscopic dissection in the submucosal layer was performed in 9 cases, and endoscopic mucosal resection of tumors of the large intestine was performed in 34 cases. Morphologically, we found hyperplastic polyps in 11 cases, lipomas in 2 cases, tubulovillous adenomas with mild dysplasia – 43 cases, tubulovillous adenomas with severe dysplasia – 11 cases, carcinoma in situ – 3 cases, and adenocarcinoma with invasion – 3 cases.

Conclusion: When detecting benign neoplasms with dysplasia and early colorectal cancer, minimally invasive technologies (EMR, ESD, EFTR) should be the first preferred treatment method and only if they cannot be performed and there is a high risk of invasion into the underlying layers, and therefore, if endoscopic treatment is not radical, clinicians should choose surgical radical treatment. Patients should be informed about the availability of the latest methods of local treatment in the Republic through the financing of the Compulsory Medical Insurance Fund (CMIF).

Keywords: early colorectal cancer, endoscopic mucosal resection (EMR), endoscopic submucosal dissection (ESD), full-thickness endoscopic resection (EFTR), lateral spreading tumor (LST).

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Батырбеков К.; научный дизайн – Батырбеков К., Галиакбарова А.; исполнение заявленного научного исследования – Галиакбарова А.; интерпретация заявленного научного исследования – Батырбеков К.; создание научной статьи – Батырбеков К.

Сведения об авторах:

Батырбеков Канат Умирзакович (корреспондирующий автор) – PhD, руководитель Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77074744980, e-mail: dr.kanat77@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4837-0775;

Галиакбарова Айнура Асылбековна – врач-эндоскопист Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77072676316, e-mail: ainura-endo@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9588-0025.

Адрес для корреспонденции: Батырбеков К., ТОО «ННОЦ», ул. Керей Жанибек хандар 3, Астана 010000, Республика Казахстан.