ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кавериной Валентины Геннадьевны «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Широкое распространение методов высокопроизводительного секвенирования в клинической практике последних лет изменило подход в изучении наследственной патологии миокарда у детей: ведущую роль играет молекулярная верификация диагноза, позволяющая разграничивать фенотипически сходные состояния основываясь на их генетической природе. На основании молекулярного дефекта можно сформировать прогноз развития заболевания и лечебную стратегию. Растущие объёмы результатов генетических исследований ставят перед медицинской генетикой новые задачи — классификацию ранее не описанных вариантов, оценку их клинической значимости и установление взаимосвязей генотип-фенотип. Одной из групп заболеваний, где значение молекулярной диагностики особенно важно, являются RAS-патии — врождённые мультисистемные синдромы, обусловленные патогенными вариантами генов каскада RAS/MAPK. Таким образом, диссертационное исследование Кавериной В.Г. является несомненно актуальным для педиатрии и медицинской генетики.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые в отечественной педиатрической практике проведен комплексный анализ генетической структуры и клинических особенностей кардиомиопатий в структуре RAS-патий на выборке 98 детей. Автором показано, что у детей с патологией миокарда превалировали варианты в генах *BRAF, HRAS, LZTR1, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2* и *SOS1*. Выявлены повторяющиеся варианты *c.770C>T (p.S257L)* в гене *RAF1* и *c.1403C>T (p.T468M)* в гене *PTPN11*, на долю которых суммарно приходится 16,4% случаев RAS-патий сопровождающихся кардиомиопатией у детей. Помимо характеристики спектра каузальных вариантов, важным достижением явилось описание 18 новых нуклеотидных вариантов, а также установление их связи с клиническими особенностями течения болезни.

В диссертационной работе автором упорядочены сведения о клинических проявлениях кардиомиопатий и сопутствующих экстракардиальных признаках применительно к конкретным генетическим вариантам, а также выделены ключевые диагностические ориентиры, позволяющие предположить наличие RAS-патии у детей с кардиомиопатией

еще до получения результатов ДНК-диагностики. На основе полученных результатов предложен алгоритм клинико-молекулярной диагностики для детей с гипертрофическим типом ремоделирования миокарда и алгоритм последующего мультидисциплинарного наблюдения, представляющие собой практически значимый инструмент для врачей.

Автореферат диссертации объёмом 24 страницы оформлен в традиционном академическом стиле и отвечает требованиям ВАК. Изложение материала логично и последовательно, текст сопровождается иллюстрациями и таблицами. Сформулированные в автореферате цель и задачи корректны и в полной мере отражают работу по решению заявленной научной проблемы. Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с принятыми в медицинской статистике правилами и стандартами. Выводы научно обоснованы, согласуются с целью и задачами работы и возражений не вызывают.

Результаты диссертационной работы опубликованы в виде 11 печатных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2023624593 от 13.12.2023 г. «Электронный ресурс. Пополняемая база данных для изучения кардиомиопатий у детей с RAS-патией».

При ознакомлении с диссертационной работой и авторефератом возникли следующие вопросы:

1) Доля пациентов с вариантами в гене *RAF1* (20%) в исследуемой когорте пациентов выше, чем в опубликованных работах зарубежных исследователей (5-8%). Это связано с особенностями российской популяции, эффектом основателя для варианта *c.770C>T (p.S257L)*, или с критериями отбора пациентов в ваше исследование?
2) Предложенный вами алгоритм диагностики гипертрофии миокарда у детей с признаками RAS-патий включает молекулярно-генетическое исследование с использованием панели из 28 генов, при этом в вашей работе были выявлены варианты только в 10 генах. Насколько обоснованным является применение такой широкой панели на первом этапе, возможно ли выделение более узкого «ядра» генов для первичного скрининга с последующим секвенированием клинического или полного экзома?

Данные вопросы являются дискуссионными и не влияют на качество работы и общую положительную оценку диссертации. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Кавериной В.Г. «Клиническая и

молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей» нет.

Автореферат полно и достоверно отражает содержание диссертационного исследования. На основании его изучения можно констатировать, что диссертационное исследование является полноценным завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненном на должном научно-методическом уровне.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым Министерством науки и высшего образования РФ к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Каверина В.Г., заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Первый заместитель директора, заведующая кафедрой Молекулярной генетики и биоинформатики института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»),
доктор медицинских наук, доцент

Щагина Ольга Анатольевна

Личную подпись д.м.н. Щагиной Ольги Анатольевны заверяю:
ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»),
кандидат медицинских наук

Воронина Екатерина Сергеевна

16.09.2026 г

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр-имени академика Н.П. Бочкова» Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
Контактный телефон: +7 (499) 612-98-89
Сайт организации: https://med-gen.ru/
Электронная почта: schagina@med-gen.ru