ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, руководителя Института персонализированной терапии и профилактики, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Мешкова Алексея Николаевича на диссертационную работу Кавериной Валентины Геннадьевны «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Кардиомиопатии детского возраста представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний миокарда, характеризующихся прогредиентным течением, высоким уровнем ранней инвалидизации и значительной летальностью. На сегодняшний день идентифицировано более 100 генов, мутации в которых ассоциированы с различными формами кардиомиопатий: гены саркомерных белков (*MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*) чаще определяют развитие гипертрофической или (*MYH7*, *TTN, TPM1*) дилатационной кардиомиопатии; гены цитоскелета (*DES, FLNC, VCL*) вовлечены в патогенез дилатационной кардиомиопатии; мутации в генах, кодирующих десмосомные белки (*PKP2*, *DSP*, *DSG2*), ответственны за аритмогенную кардиомиопатию. Этиологическая структуры детских кардиомиопатий существенно отличает их от аналогичной патологии у взрослых: до 30% случаев в педиатрической когорте формируется в структуре генетически детерминированных мультисистемных синдромов, наследственных болезней обмена или нервно-мышечных заболеваний. Значительное место в этой группе занимают RAS-патии – группа синдромов, обусловленных мутациями в генах сигнального каскада RAS/митоген-активируемой

протеинкиназы. Молекулярно-генетическая гетерогенность RAS-патий велика: к настоящему времени описано более 25 генов, мутации в которых ассоциированы с развитием различных синдромов данной группы. Такое разнообразие каузальных генов и вариантов, а также широкий спектр клинических проявлений создают существенные диагностические трудности даже для опытных клиницистов.

Активное развитие технологий высокопроизводительного секвенирования существенно расширило возможности верификации заболевания и улучшило диагностические подходы при RAS-патиях. В Российской Федерации до настоящего времени отсутствовали систематизированные данные о спектре каузальных вариантов, характерных для отечественной популяции. Между тем именно популяционные особенности определяют эффективность применения различных диагностических стратегий – от целевого поиска мутаций в отдельных генах до полногеномного секвенирования. Таким образом, диссертационное исследование Валентины Геннадьевны представляет собой актуальное исследование, отвечающее насущным задачам педиатрии и медицинской генетики. Помимо пополнения данных международного реестра генетических вариантов, ассоциированных с RAS-патиями, полученные результаты создают предпосылки для разработки в российской популяции действенных алгоритмов ДНК-диагностики, каскадного скрининга родственников и медико-генетического консультирования.

Научная новизна результатов исследования

В диссертационной работе Кавериной В.Г. впервые в российской популяции охарактеризован молекулярно-генетический ландшафт кардиомиопатий, развивающихся в структуре RAS-патий с применением технологий высокопроизводительного секвенирования, на репрезентативной выборке из 98 детей. Ведущее значение имеют варианты генов *PTPN11* (29%), *RAF1* (20%) и *RIT1* (11%). Выявлено доминирование миссенс-вариантов (90%), кластеризующихся в консервативных функциональных доменах белков. Установлено, что патология миокарда преимущественно формируется у пациентов с патогенными вариантами в генах *BRAF, HRAS, LZTR1, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2* и *SOS1*.

Идентифицированы два мажорных нуклеотидных варианта, характерные для российских пациентов с RAS-патиями: *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1* (10,3% случаев) и *c.1403C>T, p.T468M* в гене *PTPN11* (6,1% случаев). Существенным вкладом в мировую базу знаний является обнаружение 18 ранее не описанных генетических вариантов в генах *BRAF, LZTR1, NF1, RAF1, RIT1* и *SOS1*. Установлены значимые генотип-фенотипические взаимосвязи: наиболее тяжелый кардиальный фенотип характерн для пациентов с вариантами экзона 7 гена *RAF1*, тогда как относительно благоприятный – для пациентов с вариантами гене *RIT1*. Проведен сегрегационный анализ в 59 семьях, подтвержден наследственный характер в 25,4% случаев, доля de novo мутаций составила 74,6%. Это согласуется с современными представлениями о наследственном характере RAS-патий и подчеркивает необходимость медико-генетического консультирования семей.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационной работы Кавериной В.Г. выражается в разработке и внедрении в клиническую практику алгоритма молекулярно-генетической диагностики RAS-патий у детей с гипертрофическим ремоделированием миокарда, обеспечивающего рациональный выбор объема ДНК-исследования и высокую диагностическую эффективность. Также предложена схема каскадного семейного скрининга, позволяющей выявлять первично бессимптомных носителей патогенных вариантов среди родственников пробанда и обеспечивать их своевременное диспансерное наблюдение. Пополняемая электронная база данных пациентов с RAS-патиями (свидетельство о государственной регистрации RU 2023624593), является ценным инструментом для систематизации клинико-генетической информации и проведения дальнейших исследований. Результаты работы внедрены в клиническую практику кардиологического отделения, лаборатории медицинской геномики и отделения медицинской генетики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также в работу кардиологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой».

Достоверность, степень обоснованности научных положений и результатов работы

В диссертационной работе на основании анализа отечественной и зарубежной литературы Кавериной В.Г. четко сформулированы цели и задачи исследования. Дизайн исследования (ретроспективно-проспективное когортное) и четкие критерии включения/исключения позволили минимизировать систематическую ошибку. Выводы полностью обоснованы и логически вытекают из результатов.

Достоверность результатов научного исследования подтверждается современным уровнем молекулярно-генетического анализа (высокопроизводительное секвенирование с последующей валидацией по Сэнгеру), проведением биоинформатического анализа в соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека и актуальными рекомендациями ACMG, также с использованием современных предикторных алгоритмов. Статистическая обработка выполнена корректно с использованием современных методов статистики.

Структура работы, содержание диссертации

Работа Кавериной В.Г. представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, выполненное на современном методическом уровне и соответствующее квалификационным требованиям по обеим заявленным специальностям. Написана в классическом стиле, иллюстрирована 21 таблицей, 61 рисунком и 6 клиническими примерами, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 2 глав результатов научной работы, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 210 источников: 15 отечественных и 195 зарубежных. Объём текста диссертационной работы составляет 189 страниц. Изложение материала выполнено грамотным научным языком, структура работы логична, выводы обоснованы.

Во **введении** Кавериной В.Г. обоснована актуальность работы, ее цель и задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна, а также личный вклад автора в диссертационное исследование и ее практическую значимость.

Обзор литературы предельно точно отражает актуальность и содержит систематизированы данные о структуре и функциональной организации сигнального пути RAS/MAPK, молекулярно-генетических механизмах развития различных синдромов RAS-патий, спектре кардиальных и экстракардиальных проявлений. Критический анализ литературы логически обосновывает цель и задачи исследования.

В главе **«Материалы и методы»** диссертантом представлен четко сформулированный дизайн исследования, отражающий полное понимание каждого этапа научной работы. Детально дано описание клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Тщательно описаны молекулярно-генетические методы, включая высокопроизводительное секвенирование с использованием оригинальной панели из 419 генов, клинического и полного экзома, а также подходы к биоинформатическому анализу и оценке патогенности выявленных вариантов. Использованные методы статистического анализа современны и адекватны поставленным задачам.

Глава 3 собственных результатов исследования содержат детальное описание каждой генетической подгруппы пациентов с систематизированной подачей молекулярно-генетических данных (спектр вариантов, их геномные координаты, идентификаторы в dbSNP, ссылки на описания в HGMD и научных публикациях, категория патогенности с указанием критериев ACMG) и последующим сопоставлением с клиническими особенностями. Такая структура изложения обеспечивает высокую информативность работы и удобство ее использования в качестве справочного материала.

В **главе 4** представлен сравнительный анализ клинических особенностей, динамики параметров ремоделирования, эффективности лечения и показателей выживаемости выполнен с применением адекватных статистических методов,

включая критерии Краскела-Уоллиса, Хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма, критерий Уилкоксона, построение кривых Каплана-Мейера и регрессионный анализ Кокса. Полученные результаты убедительно демонстрируют клиническую значимость установленных генотип-фенотипических корреляций.

В **заключении** автор проводит глубокий анализ полученных результатов в контексте мировых литературных данных. На основе полученных результатов оптимизирован алгоритм диагностики кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей, включающий обследование пациентов и каскадный семейный скрининг.

Результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования, послужили основой для формирования соответствующих **выводов и практических рекомендаций**, которые полностью соответствуют поставленной в работе цели и задачам.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2023624593 от 13.12.2023 г. Основные результаты доложены на всероссийских и международных научно-практических конференциях и конгрессах.

В автореферате введение, основные положения, результаты собственных исследований и методология анализа, а также выводы и практические рекомендации отражены, соответствуют основному тексту, что дает полное представление о проведенном научном исследовании и соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Принципиальных замечаний и вопросов к диссертационной работе Кавериной В.Г. «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей» нет.

Заключение

Диссертационная работа Кавериной Валентины Геннадьевны на тему «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в

структуре RAS-патий у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Басаргиной Елены Николаевны и доктора биологических наук, доцента Савостьянова Кирилла Викторовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - выявление клинико-генетических взаимосвязей у российских детей кардиомиопатиями в структуре RAS-патий у детей, что представляется значимым для педиатрии и медицинской генетики.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Каверина В.Г., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Официальный оппонент
доктор медицинских наук (3.1.20., 1.5.7.),
руководитель Института
персонализированной терапии
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России А.Н. Мешков

04.09.2026 г.

Подпись д.м.н. Мешкова А.Н. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ ТПМ»
Минздрава России,
к.м.н. Е.А. Поддубская

Адрес: 101990, Петроверигский пер., 10 стр. 3, Москва
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сайт организации: gnicpm.ru
E-mail: meshkov@lipidclinic.ru
Телефон: +7 (495) 623-86-36