МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»**

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

07.09.2026 № 02-05-8166/26
на № _____ от _____

Заместитель генерального
директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
_____ А.О. Конради

«07» сентября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кавериной Валентины Геннадьевны на тему «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертационного исследования Кавериной В.Г. обусловлена высокой социально-экономической значимостью кардиомиопатий в детской популяции. Несмотря на сравнительно низкую встречаемость (около 1 случая на 100 000 детского населения) заболевание характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным для жизни прогнозом, что требует углубленного изучения данного вопроса с целью разработки научно-обоснованных диагностических и терапевтических подходов в соответствии со стандартами доказательной медицины.

Спектр этиологических факторов у детей значительно шире, чем у взрослых: треть случаев ассоциирована с различными генетическими синдромами, болезнями обмена веществ и нервно-мышечными заболеваниями. Особое место среди причин детских кардиомиопатий занимают RAS-патии – группа врожденных мультисистемных нарушений развития, обусловленных мутациями в генах сигнального пути RAS/митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), участвующего в процессах метаболизма, пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток в различных тканях и органах. Полиорганный характер поражения придает проблеме выраженную междисциплинарную направленность. Согласно современным данным, поражение сердечно-сосудистой системы регистрируется у 60–90% пациентов с RAS-патиями и наиболее частым типом ремоделирования миокарда является гипертрофическая кардиомиопатия (около 42% среди пациентов первого года жизни).

Внедрение в рутинную клиническую практику технологий высокопроизводительного секвенирования в последние годы существенно расширило возможности диагностики RAS-патий и способствовало установлению генотип-фенотипических корреляций. Однако, спектр мутаций, характер клинической манифестации генетических вариантов и их прогностическое значение у российских пациентов детского возраста до настоящего времени остаются малоизученными. Большинство имеющихся исследований представлены единичными случаями и не включают молекулярно-генетическую верификацию. Между тем прямая экстраполяция зарубежных данных на российских пациентов не всегда правомерна ввиду возможных популяционных особенностей.

Таким образом, диссертационная работа Кавериной В.Г., посвященная анализу клинических, гемодинамических и молекулярно-генетических особенностей кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей, отвечает актуальной проблеме и представляет значительный теоретический и

практический интерес, как для практикующих педиатров, так и для специалистов медико-генетических научных центров и лабораторий.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Кавериной В.Г. впервые в российской педиатрической практике выполнен комплексный анализ генетической структуры RAS-патий у детей с применением высокопроизводительного секвенирования. Показано, что патология миокарда чаще формируется у детей с каузальными вариантами генов *BRAF, HRAS, LZTR1, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2* и *SOS1*. Существенным вкладом в мировую базу знаний является обнаружение 18 новых, ранее не описанных вариантов в генах пути RAS/MAPK с детальной характеристикой их клинических проявлений, что значительно расширяет существующий международный каталог генетических детерминант. В диссертационной работе также установлены мажорные нуклеотидные варианты – *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1* и *c.1403C>T, p.T468M* в гене *PTPN11*, обусловливающие RAS-патии, сопровождающиеся патологией сердечно-сосудистой системы у российских детей.

Особую новизну исследования представляют некоторые установленные генотип-фенотипические взаимосвязи: наиболее тяжелый кардиальный фенотип с высокой частотой обструктивных форм гипертрофической кардиомиопатии, диастолической дисфункцией, высоким уровнем NT-proBNP характерен для пациентов с вариантами экзона 7 гена *RAF1*, относительно благоприятное течение гипертрофии миокарда с преобладанием необструктивного ремоделирования ассоциировано с вариантами гена *RIT1*. Выраженные когнитивные нарушения характерны для пациентов с вариантами генов *BRAF, HRAS, SHOC2*, аномалий эктодермы – с вариантами генов *BRAF* и *HRAS*; крипторхизм – с вариантами генов *PTPN11* (синдром Нунан) и *RAF1*.

Примечательно, что общая десятилетняя выживаемость составила 96,3%, однако бессобытийная выживаемость значительно ниже (58,5%), что отражает высокую потребность в кардиохирургическом лечении пациентов с кардиомиопатиями в структуре RAS-патий. Существенное значение для

клинической работы имеет предложенный Кавериной В.Г. алгоритм клинической и молекулярно-генетической диагностики RAS-патий у детей с гипертрофическим типом ремоделирования миокарда, а также разработанный дифференцированный алгоритм мультидисциплинарного мониторинга пациентов с учетом идентифицированного генетического варианта.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования для дальнейшего развития отрасли

В ходе диссертационного исследования была изучена и детально охарактеризована когорта детей с патологией миокарда в структуре RAS-патий. Установлено, что этиологический фактор играет ключевую роль как в определении клинического течения заболевания, так и в формировании его прогноза.

Теоретическая значимость работы Кавериной В.Г. заключается в расширении существующих представлений о генетическом спектре RAS-патий у российских пациентов детского возраста. В работе идентифицированы и охарактеризованы новые генотип-фенотипические взаимосвязи, что способствует углубленному пониманию патогенетических механизмов заболевания. Выявленные в диссертационном исследовании отличительные клинические особенности кардиомиопатий при RAS-патиях могут быть использованы для предварительной оценки вероятной причины заболевания до получения результатов генетического исследования.

Практическая значимость работы определяется разработкой и внедрением в клиническую практику алгоритма молекулярно-генетической диагностики, схемы каскадного семейного скрининга, алгоритма мультидисциплинарного мониторинга пациентов, а также созданием электронной базы данных, служащей ценным инструментом для дальнейших научных исследований и клинической работы.

Ключевым выводом исследования является то, что раннее определение этиологической причины позволяют определить персонифицированный в каждом конкретном случае.

Оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертация Валентины Геннадьевны представляет собой завершенное научное исследование, выполненное по традиционному плану.

Диссертационная работа Кавериной В.Г. изложена на 189 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, двух глав собственных исследований с клиническими примерами, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 61 рисунком и содержит 21 таблицу, что обеспечивает наглядность и облегчает восприятие полученных данных. Список литературы включает 210 источников, из них 15 отечественных и 195 зарубежных. Текст изложен научным языком. Выводы соответствуют поставленным задачам, структурны.

Первая глава – «Обзор литературы» отражает современное состояние исследуемой проблемы. Обзор литературы демонстрирует понимание автором современного состояния проблемы, систематизирует данные о структуре сигнального пути RAS/MAPK, клинических проявлениях RAS-патий и особенностях поражения сердечно-сосудистой системы. Обозначенные нерешенные вопросы логически завершаются формулированием обоснованных цели и задач исследования, что подтверждает способность диссертанта Кавериной В.Г. к критическому анализу научных данных.

Во второй главе – «Объем и методы исследования» представлены сведения о дизайне исследования, критериях отбора пациентов, методах клинического, лабораторного, инструментального и молекулярно-генетического обследования. Подробно описаны применяемые статистические методы.

Третья глава «Результаты собственных исследований», последовательно изложены ответы на поставленные задачи. В данной главе представлено детальное описание полученных результатов диссертационной работы: изложены данные о возрасте манифестации заболевания, характеристиках семейного анамнеза, клинических и молекулярно-генетических особенностях

детей исследуемой когорты с разделением по гену, содержащему каузальный вариант. Особый интерес представляет установленный генетический спектр RAS-патий в российской педиатрической когорте.

Глава четыре «Результаты собственных исследований» посвящена систематическому сопоставлению генотип-фенотипических корреляций с учетом конкретного генетического варианта. Проанализированы возраст манифестации заболевания, тяжесть хронической сердечной недостаточности, уровень лабораторного маркера NT-proBNP, эхокардиографические параметры, динамика наиболее частого в работе гипертрофического типа ремоделирования миокарда за период наблюдения, спектр и результаты кардиохирургических вмешательств, перечень экстракардиальных проявлений. Продемонстрированы статистически значимые различия по ключевым параметрам между пациентами с вариантами в различных генах сигнального пути RAS/MAPK, что подтверждает клиническую значимость установленных генотип-фенотипических корреляций. Дополнительно выполнен анализ пяти- и десятилетней выживаемости в зависимости от генетической причины.

В заключительной главе автор обобщает полученные результаты, сопоставляет их с литературными данными и убедительно обосновывает практическую значимость проведенного исследования.

Содержание диссертационной работы Кавериной Валентины Геннадьевны соответствует теме исследования.

Выводы научно обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертационной работы и не вызывают возражений.

Библиографический список оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и отражает актуальную научную базу.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ к диссертациям, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат отвечает установленным нормам, соответствует основному содержанию и положениям диссертации.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Основные результаты доложены на шести всероссийских конгрессах и съездах.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертации

Научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Кавериной В.Г. обладают значительной практической значимостью и могут быть использованы в работе педиатров, детских кардиологов и медицинских генетиков. Разработанные алгоритмы клинической и молекулярно-генетической диагностики и мультидисциплинарного мониторинга пациентов могут быть применены в целях стандартизации подходов и предоставляют практикующему врачу доступные рекомендации по ведению пациентов с кардиомиопатиями в структуре RAS-патий.

Сформулированные по итогам работы выводы и практические рекомендации целесообразно внедрить в клиническую практику специализированных кардиологических отделений и медико-генетических центров и лабораторий. Теоретические положения проведённого исследования могут быть включены в программы последипломного профессионального обучения по специальностям «Педиатрия» и «Медицинская генетика».

Вопросы и замечания

В результате ознакомления с диссертационным исследованием Кавериной В.Г. возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. У пациентов с вариантами в гене SOS1 наиболее часто отмечался дилатационный фенотип. В то же время, у части пациентов носительство выявленных вариантов детектировано у бессимптомных родителей пациентов. Могут ли, по Вашему мнению, дополнительные

варианты в генах, ассоциированных с кардиомиопатиями, определять развитие дилатационного фенотипа в данной группе?

2. Проводился ли подробный анализ причин дилатации миокарда в данных этих 7 пациентов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Кавериной Валентины Геннадьевны на тему «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором предложено решение актуальной научной задачи: на репрезентативной выборке из 98 российских детей с использованием современных методов высокопроизводительного секвенирования установлены клинические, гемодинамические и молекулярно-генетические особенности кардиомиопатий у российских детей с синдромами RAS-патий и на основе выявленных генотип-фенотипических корреляций оптимизированы диагностические подходы. Результаты исследования имеют научную новизну, расширяют мировую базу знаний о структуре наследственных генетических синдромов сигнального пути RAS/MAPK и предоставляют практическому здравоохранению эффективные инструменты по этиологической верификации кардиомиопатий и дальнейшему персонализированному ведению пациентов.

По актуальности, научной новизне, обоснованности выводов и практических рекомендаций диссертационное исследование «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей» соответствует квалификационным требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Каверина Валентина Геннадьевна, заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям – 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Отзыв на диссертационную работу Кавериной В.Г. обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры перинатологии и педиатрии Института медицинского образования и Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России от 31 августа 2026 г (протокол № 8).

Заведующий кафедрой перинатологии и педиатрии
Института медицинского образования
Директор института перинатологии и педиатрии
ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, доцент Т.М. Первунина

Декан биомедицинского факультета
Института медицинского образования
Директор института молекулярной биологии и генетики
ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук А.А. Костарева

«07» сентября 2026 г.

Подписи доктора медицинских наук Первунинной Татьяны Михайловны и доктора медицинских наук Костаревой Анны Александровны заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ
им. В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения России
доктор медицинских наук, профессор А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;
Телефон: 8 (812)702-37-30; Сайт: http://www.almazovcentre.ru
E-mail: finrc@almazovcentre.ru