ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.026.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06.10.2026 г № 17

О присуждении Кавериной Валентине Геннадьевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей» по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 1.5.7. Генетика (медицинские науки) принята к защите 14 июля 2026 г., протокол № 15 диссертационным советом 21.1.026.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1695/нк от 07.12.2022, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 412/нк от 29.05.2026).

Соискатель Каверина Валентина Геннадьевна, 10 октября 1993 года рождения, в 2017 г окончила ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» по специальности «Педиатрия». Работает младшим научным сотрудником лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, по совместительству врачом-педиатром, врачом-детским кардиологом кардиологического отделения федерального государственного автономного

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в кардиологическом отделении и лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор Басаргина Елена Николаевна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, главный научный сотрудник;

доктор биологических наук, доцент Савостьянов Кирилл Викторович, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Медико-генетический центр, лаборатория медицинской геномики, начальник, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Садыкова Динара Ильгизаровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий.

2. Мешков Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт персонализированной терапии и профилактики, руководитель;

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзыв Садыковой Д.И. содержит вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном Первуниной Татьяной Михайловной, доктором медицинских наук, доцентом, заведущей кафедрой перинатологии и педиатрии Института медицинского образования, директором института перинатологии и педиатрии и Костаревой Анной Александровной, доктором медицинских наук, деканом биомедицинского факультета, директором Института молекулярной биологии и генетики, указала, что диссертация Кавериной В.Г. 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. Отзыв замечаний не содержит, содержит вопросы.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы и 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».

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре RAS-патий у детей» (Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., и др. Детские болезни сердца и сосудов. 2022;19(4): 297-303) охарактеризован генетический спектр при гипертрофическом типе ремоделирования у пациентов с RAS-патиями,

отражены клинические характеристики и установлены взаимосвязи между конкретными генетическими вариантами и тяжестью фенотипа. Авторский вклад – 85%.

В публикации «Молекулярно-генетические и клинические характеристики патологии сердечно-сосудистой системы при RAS-патиях, обусловленных генетическими вариантами в гене *PTPN11* у 27 российских детей» (Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., и др. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2025; 104 (4):33-48) представлены результаты комплексного изучения группы российских детей с RAS-патиями, обусловленными мутациями в гене *PTPN11*, с акцентом на поражение сердечно-сосудистой системы. Авторский вклад – 85%.

Статья «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 19 российских пациентов с синдромом Нунан, обусловленным вариантами в гене *RAF1*» (Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., и др. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025;6(2):85-97) представлены данные клинического и генетического спектра RAF1-ассоциированного синдрома Нунан в российской популяции. Авторский вклад – 90%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

д.м.н., профессора, профессора кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Жолобовой Елены Спартаковны; к.м.н., первого заместителя директора по развитию образовательной деятельности и кадровой политике, доцента кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Кантемировой Марины Григорьевны; д.м.н., доцента, первого заместителя директора, заведующей кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Щагиной Ольги Анатольевны. Отзывы положительные, замечаний не содержит. Отзыв д.м.н., доцента Щагиной О.А. содержит 2 вопроса.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их научными интересами в области педиатрии и детской кардиологии, генетики. Оппоненты имеют

авторитет в профессиональных кругах и публикации по теме диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры перинатологии и педиатрии и института молекулярной биологии и генетики, профильных специалистов педиатров, детских кардиологов и генетиков, ведущих активную исследовательскую деятельность и имеющих публикации по теме диссертации, в т.ч. посвященные кардиомиопатиям у детей. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм клинической и молекулярно-генетической диагностики у детей с гипертрофическим типом ремоделирования миокарда при подозрении на RAS-патию;

предложен персонализированный алгоритм мультидисциплинарного мониторинга пациентов с RAS-патиями, учитывающий генотип-специфические риски со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, гематологической систем и органов чувств;

доказана высокая клинико-прогностическая значимость генетической верификации диагноза: тяжесть поражения миокарда и долгосрочный прогноз при кардиомиопатиях в структуре RAS-патий обусловлены генетической причиной;

введены в клиническую практику подходы к ведению детей с кардиомиопатиями в структуре RAS-патий, включающие критерии подозрения на RAS-патию при гипертрофии миокарда, этапность ДНК-диагностики, семейный скрининг и генотип-ориентированный мониторинг пациентов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана зависимость типа ремоделирования миокарда от генетической причины, что расширяет и дополняет знания о вариантах течения синдромальных кардиомиопатий детского возраста;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс библиографических, клинических, лабораторных,

молекулярно-генетических, инструментальных и математико-статистических методов;

изложены доказательства недостаточной информативности традиционной клинико-фенотипической диагностики RAS-патий без молекулярно-генетической верификации, что обосновывает необходимость применения технологий высокопроизводительного секвенирования как обязательного этапа обследования;

раскрыты клинико-анамнестические особенности кардиомиопатий в структуре RAS-патий в виде высокой частоты внутриутробной манифестации, частого сочетания с врожденными пороками сердца и экстракардиальной патологии, а также высокой потребности в кардиохирургическом лечении;

изучены данные об относительных частотах и спектре генетических вариантов, приводящих к развитию кардиомиопатий, в структуре синдромов RAS-патий у детей, проживающих на территории Российской Федерации;

проведена модернизация диагностического процесса путем включения молекулярно-генетического исследования в алгоритм обследования и последующего выбора индивидуальной тактики наблюдения, исходя из выявленных зависимостей между генетическим вариантом и клинической картиной.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения, лаборатории медицинской геномики и отделения медицинской генетики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также кардиологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» алгоритмы клинико-генетической диагностики при гипертрофическом типе ремоделирования миокарда и мультидисциплинарного мониторинга пациентов с установленным генотипом;

определены генетические группы высокого риска тяжелого течения кардиомиопатии: варианты генов *LZTR1*, *PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1* ассоциированы с обструктивными формами и

наибольшей потребностью в септальной миоэктомии, что позволяет своевременно направлять пациентов на кардиохирургическое лечение;

создана электронная пополняемая база данных для изучения кардиомиопатий у детей с RAS-патиями, являющаяся инструментом накопления и анализа информации о генотип-фенотипических характеристиках и прототипом национального регистра;

представлены практические рекомендации по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи детям с RAS-патиями, включающие обследование родственников первой линии родства пробанда с RAS-патией: в качестве первого этапа семейного скрининга рекомендовано трансторакальное эхокардиографическое исследование, при выявлении генетического варианта, обнаруженного у пробанда, - обследование в профильном центре и медико-генетическое консультирование семьи; при планировании беременности в отягощенных семьях рекомендована пренатальная и преимплантационная генетическая диагностика.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

исследование выполнено в дизайне одноцентрового ретроспективно-проспективного когортного анализа, полностью соответствующего поставленным задачам; объем выборки (98 пациентов с молекулярно-генетически верифицированным диагнозом) обеспечивает достаточный объем наблюдений и сопоставимо с крупнейшими зарубежными когортами, что обеспечивает статистическую мощность выводов;

теория проведенного исследования опирается на фундаментальные положения о молекулярных механизмах нарушений сигнального пути RAS/MAPK и патофизиологии кардиомиопатий детского возраста, согласующиеся с данными современной отечественной и зарубежной научной литературы;

идея необходимости комплексного клинико-генетического подхода к диагностике и ведению детей с кардиомиопатиями в структуре RAS-патий **базируется** на анализе мирового опыта, отсутствии систематизированных

российских данных и патогенетической целесообразности учета генотип-фенотипических взаимосвязей;

использованы ранее опубликованные результаты зарубежных авторов по спектру и частотам вариантов генов пути RAS/MAPK, что позволило провести сопоставительный анализ и выявить особенности российской когорты;

установлено соответствие полученных данных о спектре мутаций, их локализации преимущественно в «горячих точках» генов, о преобладании миссенс-вариантов и прогностических факторах с независимыми международными источниками, при этом идентифицированы 18 новых генетических вариантов, что расширяет мировые каталоги причинных мутаций;

использованы современные методики сбора и обработки информации с применением программного обеспечения StatTech v. 4.12.1. Статистический анализ выполнен с применением методов непараметрической статистики (критерии Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Краскела-Уоллиса с апостериорным критерием Данна, хи-квадрат Пирсона, критерий Уилкоксона для связанных выборок), построения кривых выживаемости Каплана-Мейера и регрессии Кокса, что обеспечивает обоснованность статистических выводов.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах выполнения работы: определении цели и задач, разработке дизайна, систематическом обзоре литературы, формировании когорты пациентов, ведении базы данных, участии в проведении молекулярно-генетических исследований, выполнении статистического анализа, написании научных публикаций и представлении материалов на всероссийских и международных конференциях.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Каверина Валентина Геннадьевна аргументированно ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 06.10.2026 года диссертационный совет принял решение, за новое решение актуальной научной задачи по разработке алгоритмов диагностики и мониторинга пациентов с кардиомиопатиями в рамках RAS-патий на основе выявленных клинических и молекулярно-генетических

характеристик, что вносит весомый вклад в развитие отечественной педиатрии, детской кардиологии и генетики, присудить Кавериной Валентине Геннадьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 33 человек, из них 15 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3 докторов наук по специальности 1.5.7. Генетика, участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 33, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета Фисенко Андрей Петрович

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"07" октября 2026 г.