

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Халиуллиной Чулпан Данилевны
«Фено-генотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей» на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.21 - Педиатрия

Диссертационная работа Чулпан Данилевны Халиуллиной посвящена решению актуальной научной задачи – выявлению фенотипических и генотипических факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском раннего субклинического атеросклероза у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС).

В работе убедительно показано, что гетерозиготная СГХС в педиатрической практике характеризуется выраженной фенотипической гетерогенностью. Автор показал, что степень сосудистого ремоделирования носит градиентный характер, достигая максимальных значений у пациентов с генетически верифицированной формой заболевания. Особого внимания заслуживает установление модифицирующего влияния аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* на фенотип болезни, а также демонстрация того, что отдельные патогенные варианты гена *LDLR* ассоциированы с более выраженным утолщением комплекса интима-медиа (тКИМ) даже при сопоставимых показателях липидного профиля.

К несомненным достоинствам работы следует отнести глубокий и комплексный подход к обследованию пациентов. Диссертант использовал широкий спектр методов: от рутинных клинических до специальных молекулярно-генетических и инструментальных (оценка тКИМ, артериальной ригидности, концентрации высокочувствительного СРБ). Достоверность полученных результатов подтверждена корректным статистическим анализом, а логичная структура работы позволяет четко проследить ход научного поиска от поставленных задач к обоснованным выводам.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Ч.Д. Халиуллина впервые с применением кластерного анализа продемонстрировала фенотипическую гетерогенность гетерозиготной СГХС у детей, выделив три клинически значимых

подтипа заболевания. Также установлено дифференцированное влияние конкретных генетических вариантов на состояние сосудистой стенки: носительство аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* на фоне причинной моногенной мутации приводит к повышению индекса атерогенности и увеличению тКИМ; вариант гена *LDLR* с.1187-10G>A ассоциирован с более выраженным утолщением тКИМ по сравнению с с.906C>G. Важным результатом стало выявление и депонирование в международную базу ClinVar ранее не описанного причинного варианта гена *LDLR* с.281A>T (p.Asp94Val).

Особую ценность исследованию придает комплексный подход к оценке фенотипических и генотипических характеристик детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Сопоставление клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и сосудистых показателей позволило получить целостное представление о факторах, определяющих вариабельность течения заболевания и выраженность ранних сосудистых изменений.

Практическая значимость работы заключается в разработке рекомендаций для педиатров и детских кардиологов, которые могут быть легко внедрены в рутинную клиническую практику. Материалы диссертации успешно внедрены в лечебную работу ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан и используются в образовательном процессе на профильных кафедрах ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Основные положения диссертации апробированы на международных и всероссийских научных форумах. По теме исследования опубликовано 20 научных работ, из них 11 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Кроме того, получены два свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ, патент и оформлена база данных.

Диссертационная работа Халиуллиной Чулпан Данилевны на тему «Фено-генотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей» является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по выявлению фено-генотипических факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском развития

раннего субклинического атеросклеротического поражения сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, имеющей значение для педиатрии.

Работа соответствует критериям, установленным для диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук в соответствии с ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (пункт 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1382 от 16 октября 2024 года), а ее автор, Халиуллина Чулпан Данилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Отзыв составлен для представления в диссертационный совет 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Заведующий кафедрой детских болезней
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1
телефон: 88442955071,
e-mail: mikhail.ledyaev@volgmed.ru
доктор медицинских наук
(14.00.09. Педиатрия),
профессор



Ледяев Михаил Яковлевич

«24» июня 2026 г.

Подпись Ледяева Михаила Яковлевича заверяю:
ученый секретарь ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
к.м.н., доцент



О.С.Емельянова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. тел. 8 (8442) 38-50-05. Сайт: www.volgmed.ru E-mail: post@volgmed.ru