

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 Халиуллиной Чулпан Данилевны посвящена актуальной проблеме современной педиатрии – выявлению фено-генотипических факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском развития раннего субклинического атеросклеротического поражения сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Атеросклеротический процесс начинает формироваться уже в детском возрасте, а семейная гиперхолестеринемия является одним из наиболее значимых факторов его раннего развития. Вместе с тем заболевание длительное время может протекать бессимптомно, что затрудняет своевременную диагностику и начало профилактических мероприятий. В этой связи особую значимость приобретает поиск факторов, определяющих индивидуальные особенности течения заболевания и выраженность сосудистого ремоделирования у детей. Несмотря на существенный прогресс в области молекулярной генетики, влияние фено-генотипических особенностей на формирование ранних сосудистых изменений при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии до настоящего времени остается недостаточно изученным, что определяет актуальность представленного исследования.

Работа отличается научной новизной. Впервые в Российской Федерации проведена комплексная оценка влияния полиморфизмов гена *APOE* на фенотип гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей. Автором убедительно показано, что носительство аллеля $\epsilon 4$ выступает генетическим модификатором заболевания и ассоциировано с повышением индекса атерогенности и увеличением толщины комплекса интима-медиа общих

сонных артерий у пациентов с генетически подтвержденной формой заболевания.

Соискателем продемонстрировано, что различные патогенные варианты гена *LDLR* обладают неодинаковым атерогенным потенциалом. Установлено, что носительство варианта с.1187-10G>A ассоциировано с более выраженным утолщением комплекса интима-медиа по сравнению с вариантом с.906C>G даже при сопоставимых показателях липидного профиля. Существенный научный интерес представляет выявление ранее не описанного причинного варианта с.281A>T (p.Asp94Val) гена *LDLR*, депонированного в международной базе данных ClinVar.

С использованием методов кластерного анализа автором впервые продемонстрирована фенотипическая гетерогенность гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей и выделены три клинически значимых подтипа заболевания, различающиеся по выраженности дислипидемии и степени сосудистого ремоделирования.

Показано, что сосудистое ремоделирование при данном заболевании носит мультифакторный характер и определяется сочетанным влиянием генетических факторов, выраженности гиперхолестеринемии и субклинического воспаления.

Особого внимания заслуживает комплексный подход автора к оценке клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических показателей, позволивший сформировать целостное представление о формировании сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Практическая значимость исследования не вызывает сомнений. На основании комплексной оценки клинических, лабораторных, инструментальных и генетических показателей автором обоснована совокупность факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском развития раннего субклинического атеросклероза у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. К ним относятся фенотипически

выраженная и генетически верифицированная форма заболевания, наличие аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE*, признаки субклинического воспаления и раннего сосудистого ремоделирования. Полученные результаты могут быть использованы для совершенствования риск-стратификации пациентов и оптимизации тактики их диспансерного наблюдения.

Следует отметить, что при участии автора зарегистрирована первая в Республике Татарстан база данных полиморфизмов гена *APOE* у детей, что создает дополнительные возможности для развития персонализированного подхода к диагностике и наблюдению пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинического материала, применением современных клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования, а также корректным использованием методов статистического анализа.

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus. Основные результаты исследования представлены и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях.

Автореферат написан грамотным научным языком, логично структурирован и в полной мере отражает содержание диссертации.

Таким образом, учитывая высокую степень научной новизны, практическую и теоретическую значимость работы Халиуллиной Чулпан Данилевны на тему «Фено-генотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей» следует признать, что диссертация является завершенной и полностью соответствующей требованиям 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор 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 педиатрии ИНПО

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор *Мозжухина* Мозжухина Лидия Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, тел. 8 (4852) 30-56-41. Сайт: <https://ysmu.ru> E-mail: rector@ysmu.ru



24 июня 2026 г.