

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Халиуллиной Ч.Д. «Фенотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – генетически обусловленное заболевание, характеризующееся стойкой гиперхолестеринемией с раннего детства и высоким риском преждевременных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Заболевание часто остается недостаточно диагностированным в педиатрической практике вследствие бессимптомного течения.

Молекулярно-генетическая основа СГХС представлена мутациями в генах, ответственных за регуляцию липопротеинового обмена, ключевыми из которых являются *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* и *LDLRAP1*. Несмотря на установленную роль указанных генов, клиническая реализация и степень выраженности сосудистых нарушений у пациентов с идентичными генетическими дефектами демонстрируют фенотипическую вариабельность. В этой связи особый научный интерес представляет ген *APOE*, кодирующий синтез аполипопротеина Е, играющий важную роль в регуляции метаболизма липидов. Данные о влиянии полиморфизмов *APOE* на клинический и сосудистый фенотип у детей с гетерозиготной СГХС остаются ограниченными.

Наряду с генетической детерминированностью, существенный вклад в патогенез атеросклеротического поражения сосудов вносит хроническое субклиническое воспаление, биохимическим маркером которого выступает повышение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, однако в детской популяции данные остаются ограниченными.

Инструментальная оценка толщины комплекса интима-медиа (тКИМ) совместно с анализом параметров артериальной ригидности позволяет

верифицировать ранние этапы сосудистого ремоделирования. Вместе с тем характер взаимосвязей сосудистых маркеров с генетическими и биохимическими характеристиками у детей с гетерозиготной СГХС изучен недостаточно.

Все вышеперечисленное подтверждает актуальность исследования Халиуллиной Ч.Д., целью которого явилось изучение фено-генотипических особенностей у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией для определения групп наиболее высокого риска развития раннего субклинического атеросклеротического поражения сосудов.

Диссертантом четко сформулированы цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием широкого комплекса современных лабораторных, специальных, инструментальных методов исследования. Полученные результаты подтверждены корректной статистической обработкой. Выводы аргументированы и логично вытекают из поставленных задач. В конце работы представлены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы не вызывают сомнений. Ч.Д. Халиуллина впервые с применением кластерного анализа продемонстрировала фенотипическую гетерогенность гетерозиготной СГХС, выделив три клинических подтипа заболевания, которые различаются по тяжести дислипидемии и степени сосудистого ремоделирования.

В работе также впервые показано, что носительство аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* на фоне причинной мутации модифицирует фенотип заболевания у детей, приводя к повышению индекса атерогенности и увеличению толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Кроме того, вариант гена *LDLR* с.1187-10G>A ассоциирован с более выраженным утолщением тКИМ по сравнению с вариантом с.906C>G при сопоставимых показателях липидного профиля.

Автор показал, что степень сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной СГХС носит градиентный характер и достигает максимума у пациентов с генетически верифицированной формой заболевания. При этом носители патогенных вариантов гена *LDLR* имеют более высокие показатели атерогенности и артериальной жесткости по сравнению с носителями вариантов гена *APOB*.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ в изданиях, рекомендованных ВАК, из них 7 - в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS. Материалы диссертации обсуждались на всероссийских и международных конференциях. Теоретические положения и практические рекомендации работы используются при обучении студентов на кафедрах ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, внедрены в работу ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Республики Татарстан.

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 – выявление фено-генотипических факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском развития раннего субклинического атеросклеротического поражения сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, имеющей значение для педиатрии.

Актуальность, новизна, практическая и теоретическая значимость работы соответствует 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.

Заведующий кафедрой поликлинической
и неотложной педиатрии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

 Яковлева Людмила Викторовна

Подпись д.м.н. профессора Яковлевой Л.В. заверяю:
Ученый секретарь
доктор фарм. наук,
профессор



Мещерякова Светлана Алексеевна

«10»  2026 г.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Башкирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул.
Ленина, д. 3. тел. 8 (347) 272-11-60. Сайт: www.bashgmu.ru E-mail:
rectorat@bashgmu.ru