

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН
Балыковой Ларисы Александровны на диссертационную работу
Халиуллиной Чулпан Данилевны на тему: «Фено-генотипические
особенности семейной гиперхолестеринемии у детей», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы диссертационного исследования определяется высокой медицинской и социально-экономической значимостью сердечно-сосудистых заболеваний, сохраняющих ведущие позиции среди причин смертности населения во всем мире. Существенную роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов играют генетически обусловленные нарушения липидного обмена.

Одним из наиболее распространенных наследственных нарушений липидного обмена является семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – моногенное заболевание, характеризующееся повышением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности с раннего возраста и значительно повышенным риском преждевременного развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений. СГХС остается недостаточно выявляемым заболеванием, особенно среди детей. Отсутствие выраженной клинической симптоматики на ранних этапах существенно затрудняет своевременное распознавание заболевания и ограничивает возможности проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Достижения молекулярной генетики существенно расширили возможности диагностики СГХС и уточнения ее генетической природы. Вместе с тем наличие конкретного генетического варианта не всегда позволяет в полной мере объяснить вариабельность клинических проявлений заболевания. Даже при сопоставимой степени гиперхолестеринемии выраженность сосудистых изменений у пациентов может существенно различаться, что свидетельствует о влиянии не только причинных вариантов генов, но и дополнительных генетических модификаторов и средовых факторов, способных определять индивидуальный фенотип и степень сердечно-сосудистого риска. В связи с этим особую научную и практическую значимость приобретает необходимость выявления факторов, определяющих выраженность раннего сосудистого ремоделирования и предрасположенность к формированию субклинического атеросклеротического поражения

при СГХС в детском возрасте, а также оценки их значения для индивидуальной стратификации сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, диссертационная работа Халиуллиной Ч. Д. направлена на комплексное изучение фено-генотипических особенностей гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей, определение их взаимосвязей с показателями раннего сосудистого ремоделирования и выявление факторов, ассоциированных с повышенным риском субклинического атеросклеротического поражения, что определяет ее актуальность и научно-практическую значимость для педиатрии.

Новизна исследования и полученных результатов

Проведенное Халиуллиной Ч. Д. диссертационное исследование имеет научную новизну, отличается оригинальностью и содержит ряд принципиально новых научных положений.

В работе сформировано представление о градиентном характере сосудистого повреждения при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей. Показано, что выраженность ранних сосудистых изменений не ограничивается бинарной характеристикой наличия или отсутствия поражения, а формирует определенный спектр сосудистого ремоделирования, связанный с сочетанием генетических и фенотипических характеристик заболевания. При этом отсутствие выявленного причинного генетического варианта не исключает наличия признаков субклинического воспаления и ранних изменений сосудистой стенки, что подчеркивает клиническую неоднородность гетерозиготной СГХС и необходимость комплексной оценки пациентов.

Впервые продемонстрировано, что различные варианты одного и того же причинного гена *LDLR* могут ассоциироваться с неодинаковой выраженностью сосудистого ремоделирования. Установлено, что носительство варианта с.1187-10G>A сопровождается большей толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий по сравнению с вариантом с.906C>G при отсутствии статистически значимых различий по основным показателям липидного профиля. Полученные данные расширяют представления о влиянии молекулярно-генетической неоднородности СГХС на формирование индивидуального сосудистого фенотипа.

Особую научную значимость имеет установленное модифицирующее влияние полиморфизма *APOE* на фенотипические проявления гетерозиготной СГХС. Показано, что носительство аллеля $\epsilon 4$ у детей с патогенными вариантами генов, ассоциированных с СГХС, связано с более выраженными проявлениями атерогенного фенотипа и структурными

изменениями сосудистой стенки. Таким образом, результаты исследования позволяют рассматривать *APOE ε4* в качестве потенциально значимого генетического модификатора индивидуального сердечно-сосудистого риска при наличии причинной мутации.

Важным результатом исследования стала идентификация ранее не описанного варианта с.281A>T (p.Asp94Val) в гене *LDLR*, ассоциированного с развитием семейной гиперхолестеринемии и депонированного в международной базе данных ClinVar. Полученные данные расширяют представления о генетическом спектре СГХС.

Впервые на основании совокупности клинико-лабораторных и генетических характеристик с применением кластерного анализа выделены три фенотипически различных кластера детей с гетерозиготной СГХС, характеризующихся различной выраженностью нарушений липидного обмена и сосудистого ремоделирования. Такой подход позволяет перейти от традиционного рассмотрения отдельных клинико-генетических признаков к формированию комплексных фенотипических профилей пациентов.

Концептуально значимым результатом работы является интеграция трех взаимосвязанных компонентов патологического процесса – «липиды – воспаление – сосудистая стенка» – в единую систему оценки фенотипических проявлений гетерозиготной СГХС. Включение генетических характеристик в совокупность клинических, лабораторных и инструментальных параметров позволяет расширить представления об индивидуальной вариабельности заболевания и создает основу для более дифференцированной стратификации сердечно-сосудистого риска у детей.

Таким образом, научная новизна диссертационной работы определяется не только выявлением отдельных генетических и фенотипических ассоциаций, но и комплексным представлением о формировании индивидуального сосудистого фенотипа при гетерозиготной СГХС, учитывающем вклад причинных генетических вариантов, генетических модификаторов, липидных нарушений, субклинического воспаления и ранних структурно-функциональных изменений сосудистой стенки.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в работе Халиуллиной Ч. Д. обусловлены продуманным дизайном исследования, достаточным объемом клинического материала, применением современных клинических,

лабораторных, молекулярно-генетических и инструментальных методов, а также использованием адекватных статистических подходов.

Диссертационная работа представляет собой комплексное клинико-генетическое исследование, выполненное на достаточном материале (214 детей) с формированием клинических и генетических групп и включением контрольной группы. Цель и задачи исследования сформулированы четко, логично и соответствуют его теме и содержанию.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и выполнено в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России № 38-033-2020, при поддержке гранта для молодых ученых Международного научного совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (2023).

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных и валидированных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования, включая оценку показателей липидного обмена, маркеров системного воспаления, параметров состояния сосудистой стенки и молекулярно-генетическое исследование.

Сбор и систематизация информации о пациентах, статистическая обработка и интерпретация полученных данных выполнены диссертантом корректно. Особо следует отметить применение наряду со стандартными методами сравнительного и корреляционного анализа иерархического кластерного анализа стандартизированных показателей, позволившего выявить клинически однородные подгруппы пациентов и охарактеризовать фенотипическую неоднородность гетерозиготной СГХС.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Диссертационная работа Халиуллиной Ч.Д. имеет существенное теоретическое и практическое значение для развития педиатрии и детской кардиологии. Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о клинико-фенотипической неоднородности гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей. Полученные результаты показывают целесообразность комплексной оценки заболевания с учетом не только характеристик семейного анамнеза и липидного обмена, но и генетических особенностей, признаков субклинического воспаления и ранних структурно-функциональных изменений сосудистой стенки.

Практическая значимость работы определяется возможностью использования совокупности клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических показателей для более детальной оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска у детей с гетерозиготной СГХС. Выявленные в исследовании факторы могут учитываться при

определении необходимости углубленного обследования и выборе тактики динамического наблюдения пациентов.

Полученные результаты позволяют дополнить традиционный подход к оценке детей с СГХС, основанный преимущественно на характеристиках липидного профиля, комплексной оценкой семейного анамнеза, генетического статуса, маркеров субклинического воспаления и состояния сосудистой стенки. Это создает предпосылки для более раннего выявления пациентов с потенциально неблагоприятным сосудистым фенотипом и совершенствования профилактических мероприятий.

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, способствуя повышению уровня знаний студентов и ординаторов, а также в практическую деятельность Республиканского Центра Липидологии для детей и кардиологического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Оценка содержания и структуры диссертационной работы

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 150 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, три главы собственных результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы и список иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 17 рисунками. Список литературы включает 136 источников, в том числе 21 отечественный и 115 зарубежных.

Во введении в полной мере отражена актуальность темы исследования и обоснована необходимость проведения научной работы, четко сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности полученных результатов и представлены сведения об их апробации.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы по теме исследования, где систематизированы современные сведения отечественных и зарубежных ученых о семейной гиперхолестеринемии. Рассмотрены современные представления о распространенности и генетической природе заболевания, подходы к его диагностике в детском возрасте, особенности фенотипической реализации гетерозиготной формы СГХС. Отдельное внимание уделено генетическим факторам, потенциально влияющим на выраженность заболевания, а также современным представлениям о ранних изменениях сосудистой стенки и роли маркеров воспаления. Материал

изложен последовательно, с акцентом на нерешенные вопросы, непосредственно связанные с целью и задачами диссертационной работы. Обзор литературы демонстрирует достаточную ориентированность автора в современных научных данных и обосновывает необходимость проведения собственного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, которые использовались при выполнении диссертационной работы. Подробно представлены дизайн исследования, описана методология исследования, детальные критерии отбора участников, различные методы исследования: общеклинические, биохимические, инструментальные, а также молекулярно-генетические. Производилась оценка липидного профиля, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, толщины комплекса интима-медиа, показателей артериальной ригидности и результатов молекулярно-генетического исследования. Подробно описаны методы статистической обработки данных включая оценку распределения данных, межгрупповые сравнения, корреляционный и иерархический кластерный анализ, что позволило провести адекватную оценку полученных данных и обосновать достоверность выводов.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований автора по клинико-лабораторной характеристике обследованных детей. Последовательно представлены особенности семейного анамнеза, физического развития, клинических проявлений, липидного профиля и концентрации высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с гетерозиготной СГХС. Автором установлено, что пациенты с геСГХС характеризуются выраженной отягощённостью семейного анамнеза по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям. При этом физическое развитие детей не имело значимых отличий от контрольной группы, а клинические проявления гиперхолестеринемии встречались крайне редко, что подтверждает бессимптомное течение заболевания в детском возрасте. Представлены результаты оценки липидного профиля, демонстрирующие достоверное повышение атерогенных фракций холестерина у пациентов с геСГХС. Кроме того, выявлены признаки субклинического воспаления, что дополняет клинико-лабораторную характеристику обследованных пациентов.

В четвёртой главе представлены результаты инструментальной оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Проведена оценка параметров артериального давления, артериальной ригидности и структурных характеристик сосудистой стенки. Представлены данные о формировании ранних функциональных изменений: у детей с геСГХС выявлено повышение жесткости сосудистой стенки и нарушение суточного профиля артериального

давления. Наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов с фенотипически выраженной и генетически подтвержденной СГХС. Установлены различия выраженности структурно-функциональных изменений в зависимости от клинических и генетических характеристик пациентов. Проведенный корреляционный анализ позволил оценить взаимосвязи между показателями липидного обмена, маркерами воспаления и параметрами состояния сосудистой стенки.

В пятой главе представлены результаты молекулярно-генетического исследования и их сопоставление с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками пациентов. Охарактеризован спектр выявленных генетических вариантов, проведен анализ особенностей фенотипа в зависимости от генетического статуса. Отдельно исследовано влияние генетических модификаторов, а также выполнена оценка совокупности клинико-генетических признаков с использованием кластерного анализа. Полученные результаты позволили выделить различные варианты фенотипической реализации гетерозиготной СГХС и определить характеристики, ассоциированные с более выраженными признаками раннего сосудистого ремоделирования.

В заключительной главе автор обобщает полученные результаты, сопоставляет их с литературными данными. Убедительно доказана ценность проведенного исследования и необходимость дальнейших исследований.

Выводы четко сформулированы и научно обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертационной работы, логически вытекают из результатов проведенного исследования. Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ к диссертациям, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат отражает основное содержание и положения диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ведущих российских и международных научных конгрессах, и конференциях. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 15 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России (в том числе 7 публикаций в журналах, входящих в базу цитирования SCOPUS). Зарегистрировано 4 результата интеллектуальной деятельности: 1 патент на изобретение, 2 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных. Публикации в достаточной мере отражают содержание диссертационного исследования.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует (14.00.09)паспорту научной специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Однако, в первом положении, выносимом на защиту отражены не только новые, но и некоторые известные данные, в том числе: «отсутствие выявленного патогенного или вероятно-патогенного варианта в исследуемой панели генов не снижает клиническую значимость фенотипа». Однако, утверждение об отсутствии прямой зависимости между патогенными или не патогенными вариантами генов СГХС и состоянием сосудистой стенки определяет новизну и уникальность диссертации. В качестве дискуссии хотелось бы задать Халиуллиной Ч. Д. следующие вопросы:

1. Наличие патогенного или вероятно-патогенного варианта каких генов ассоциировалось с более выраженной артериальной ригидностью и имела ли эта зависимость половые различия?
2. Ассоциируется ли сосудистое ремоделирование у пациентов с геСГХС с повышением жесткости миокарда и не целесообразно ли оценивать показатели диастолической функции у лиц из группы высокого риска?
3. Является ли молекулярно-генетическое подтверждение критерием диагностики геСГХС и для каких генов это доказано?

Заключение.

Диссертационное исследование Халиуллиной Чулпан Данилевны на тему «Фено-генотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненное под научным руководством профессора, доктора медицинских наук Садыковой Динары Ильгизаровны, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – установление фено-генотипических особенностей и факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском формирования раннего субклинического атеросклеротического поражения сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, имеющей существенное значение для педиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему клинического материала, методологическому уровню, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Халиуллиной Чулпан Данилевны 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 16.10.2024 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.

Официальный оппонент:

ИО ректора ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»,
профессор кафедры педиатрии, доктор медицинских
наук, профессор, член-корреспондент РАН



Балыкова Л. А.

«15» августа 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва»
430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68
тел. 8 (8342) 24-37-32 Email: mrsu@mrsu.ru

