

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Петрушиной Антонины Дмитриевны на диссертацию Халиуллиной Чулпан Данилевны на тему «Фено-генотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы исследования

В настоящее время накоплены убедительные данные о том, что предпосылки к развитию сердечно-сосудистой патологии формируются задолго до появления ее клинических проявлений. Начальные структурно-функциональные изменения сосудистой стенки могут возникать уже в детском возрасте и длительное время протекать бессимптомно, что определяет значимость раннего выявления факторов, ассоциированных с последующим развитием атеросклеротического поражения.

К числу ключевых факторов развития атеросклероза относятся нарушения липидного обмена, значительная часть которых имеет наследственную природу. Среди генетически обусловленных дислипидемий особое место занимает семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенное моногенное заболевание, характеризующееся стойким повышением холестерина липопротеинов низкой плотности с раннего возраста и высоким риском преждевременного атеросклеротического поражения. При гетерозиготной форме заболевания клиническая манифестация сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте наблюдается редко, однако продолжительное воздействие атерогенного липидного профиля может сопровождаться формированием доклинических структурно-функциональных изменений сосудистой стенки.

Несмотря на значительный прогресс в изучении СГХС, многие аспекты клинико-генотипических взаимосвязей заболевания у детей остаются недостаточно изученными. В частности, требует уточнения характер фенотипической реализации гетерозиготной СГХС в зависимости от

генетического статуса, а также значение выявления патогенных вариантов генов, ассоциированных с заболеванием, для оценки выраженности клинко-лабораторных нарушений и ранних сосудистых изменений. Не до конца определено, насколько различаются характеристики детей с генетически верифицированной и клинически диагностированной гетерозиготной СГХС и какие факторы могут определять особенности их сосудистого фенотипа. Это обуславливает необходимость комплексного изучения фено-генотипических особенностей заболевания с учетом клинко-лабораторных показателей, маркеров системного воспаления и структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

В связи с этим, диссертационная работа Халиуллиной Чулпан Данилевны, направленная на комплексное изучение фено-генотипических особенностей у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией для определения групп наиболее высокого риска развития раннего субклинического атеросклеротического поражения сосудов, является актуальным исследованием, имеющим научное и практическое значение для педиатрии

Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы заключается в выявлении вариабельности фенотипических проявлений гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей и установлении взаимосвязи генетических характеристик заболевания с выраженностью ранних структурно-функциональных изменений сосудистой стенки. Показано, что наличие патогенных и вероятно-патогенных вариантов причинных генов ассоциируется с особенностями сосудистого фенотипа заболевания, при этом выраженность выявленных изменений различается в зависимости от верифицированного генетического варианта.

Впервые у детей с гетерозиготной СГХС продемонстрировано модифицирующее значение аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE*, ассоциированного с более выраженными проявлениями атерогенного фенотипа и структурными изменениями сосудистой стенки, при наличии причинной мутации. Выявлен ранее не описанный патогенный вариант с.281A>T (p.Asp94Val) гена *LDLR*, депонированный в базе данных ClinVar. С использованием кластерного анализа выделены три фенотипически различающихся кластера пациентов с гетерозиготной СГХС, отличающиеся выраженностью нарушений липидного обмена и сосудистых изменений.

Результаты исследования могут быть использованы при комплексной оценке сердечно-сосудистого риска у детей с гетерозиготной СГХС и совершенствовании тактики их динамического наблюдения. Обоснована целесообразность определения носительства аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* у детей с гетерозиготной СГХС, поскольку его наличие в сочетании с патогенными и вероятно-патогенными вариантами причинных генов (*LDLR*, *APOB*) ассоциировано с более выраженными нарушениями липидного обмена и признаками сосудистого ремоделирования. Для выявления пациентов с потенциально наиболее неблагоприятным сосудистым фенотипом предложено учитывать совокупность клинико-лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических характеристик, включая отягощенный семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, показатели липидного профиля, уровень вЧСРБ, толщину комплекса интима–медиа общих сонных артерий, показатели артериальной ригидности и результаты генетического исследования. Использование указанных критериев может способствовать более раннему выявлению детей, требующих углубленного обследования и более тщательного динамического наблюдения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется продуманным дизайном исследования, достаточным объемом клинического материала (107 детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и 107 детей контрольной группы), использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования, соответствующих поставленным цели и задачам.

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 Казанского ГМУ Минздрава России (2023).

Репрезентативность выборки, корректность статистической обработки и интерпретации полученных данных позволяют считать результаты исследования достоверными и объективными. Научные положения и выводы согласуются с целью и задачами исследования. Практические рекомендации, предложенные автором, научно обоснованы.

Результаты проведенного исследования получили апробацию на российских и международных научных мероприятиях. Основные результаты работы представлены в 20 научных публикациях, включая 15 работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России, в том числе 7 публикаций в журналах, индексируемых в базе данных SCOPUS. По материалам исследования зарегистрированы 4 результата интеллектуальной деятельности: патент на изобретение, 2 программы для ЭВМ и база данных.

Оценка структуры и содержания диссертации

Работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 150 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, включающих обзор

литературы, описание материалов и методов, основные результаты исследования с их обсуждением, а также выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 136 источников, в том числе 21 отечественный и 115 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками, содержит 26 таблиц.

Во введении диссертации последовательно обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, а также сведения о методологии и достоверности полученных результатов.

В обзоре литературы автором представлен анализ современных отечественных и зарубежных источников, посвященных проблеме гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Рассмотрены особенности клинического течения и диагностики заболевания, современные данные о его молекулярно-генетической архитектуре и роли полиморфизмов гена *APOE*. Отдельные разделы посвящены значению высокочувствительного С-реактивного белка как маркера системного воспаления, а также толщине комплекса интима-медиа и показателям артериальной ригидности как инструментальным характеристикам раннего сосудистого ремоделирования. Представленный материал последовательно формирует теоретическую основу для комплексной оценки клинико-генетических и сосудистых особенностей гетерозиготной СГХС у детей. Обзор литературы изложен логично и позволяет проследить степень изученности проблемы, а также выделить вопросы, требующие дальнейшего исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены дизайн исследования, характеристика обследованных групп и примененные методы клинического, лабораторного, инструментального и молекулярно-генетического исследования. Объем материала составил 214 детей, включая 107 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и 107 детей

группы сравнения. Использованные методы соответствуют поставленным цели и задачам, статистическая обработка проведена с применением современных методов анализа.

В третьей главе представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных детей. Особое внимание уделено семейному анамнезу, физическому развитию, показателям липидного обмена и высокочувствительного С-реактивного белка. Полученные результаты отражают особенности клинического течения гетерозиготной СГХС в детском возрасте, включая преимущественно бессимптомный характер заболевания при наличии выраженных нарушений липидного обмена и признаков субклинического воспаления.

Четвертая глава посвящена оценке состояния сосудистой системы. Проведен анализ параметров суточного артериального давления, артериальной ригидности и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Показано наличие ранних структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у детей с гетерозиготной СГХС, выраженность которых различалась в зависимости от клинических и генетических характеристик пациентов. Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, воспаления и состоянием сосудистой стенки дополняют комплексную оценку сосудистого фенотипа заболевания.

В пятой главе представлены результаты молекулярно-генетического исследования и их сопоставление с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками. Охарактеризован спектр вариантов в причинных генах СГХС, проведен анализ генотип-фенотипических взаимосвязей, оценено модифицирующее значение полиморфизма *APOE*. Применение кластерного анализа позволило выделить фенотипически различающиеся группы пациентов. Автором были определены совокупность факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском развития раннего субклинического атеросклероза у детей с гетерозиготной СГХС.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и логически следуют из полученных результатов. Практические рекомендации сформулированы с учетом выявленных клинико-лабораторных, инструментальных и генетических характеристик и направлены на совершенствование оценки риска у детей с гетерозиготной СГХС.

Достоинство и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе в целом

Научная работа соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Общее впечатление от диссертационной работы положительное. Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Содержание работы соответствует заявленной теме, структура является логичной и последовательной, оформление текста, таблиц и рисунков выполнено на должном уровне. Автореферат полно и последовательно отражает основные положения и результаты диссертационного исследования.

В процессе экспертизы диссертации хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Формируя дизайн исследования, ваши дети уже имели диагноз СГХС? или его поставили Вы?
2. Возраст наблюдаемых Вами детей с СГХС от 2 до 17 лет. Какой период до Вашего обследования они уже имели этот диагноз?
3. Какую терапию в зависимости от возраста получали Ваши дети после постановки диагноза ?

Заключение

Диссертация Халиуллиной Чулпан Данилевны «Фено-генотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Садыковой Динары Ильгизаровны, является завершенной

самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по определению фено-генотипических особенностей у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и установлению факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском развития раннего субклинического атеросклеротического поражения сосудов, имеющей существенное значение для педиатрии.

По своей актуальности, научно-практической значимости научных положений, выводов и рекомендаций, научной новизне, объему исследований и достоверности полученных результатов диссертация Халиуллиной Ч. Д. 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:

заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии
института материнства и детства
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
д. м. н., профессор

Петрушина Антонина Дмитриевна

Подпись д.м.н., профессора Петрушиной А. Д. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
Тюменский ГМУ Минздрав России
к. м. н., доцент



Платицына Светлана Владимировна

« 9 » сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 (главный корпус), 8 (3452) 69-07-00, email: tgmu@tyumsmu.ru, официальный сайт: <https://www.tyumsmu.ru/>