

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

24.08.2026 № 02-05-8415/26
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора
по научной работе федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации доктор
медицинских наук, профессор,
академик РАН

А.О. Конради



августа 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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

Сердечно-сосудистые заболевания удерживают лидирующие позиции в глобальной структуре причин смертности, что обуславливает высокую медико-социальную значимость научных исследований, направленных на уточнение патофизиологических механизмов их возникновения и разработку эффективных стратегий ранней профилактики. К числу ключевых детерминат сердечно-сосудистой патологии относятся нарушения липидного обмена, значительная доля которых имеет генетическую природу.

Среди генетически-детерминированных дислипидемий основное внимание привлекает семейная гиперхолестеринемия – одно из наиболее частых моногенных заболеваний, характеризующееся стойким повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, начиная с детского возраста и ассоциированное с высоким риском преждевременного развития атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы. Своевременная верификация данного состояния является определяющим условием для раннего назначения липидснижающей терапии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Однако, несмотря на очевидную клиническую значимость проблемы, уровень выявляемости СГХС в Российской Федерации остается крайне низким, а в педиатрической популяции – критически низким, что существенно ограничивает возможности своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий.

В связи с этим особую научную и практическую значимость приобретает углубленное изучение клинико-генотипических особенностей гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей, а также идентификация факторов, определяющих выраженность раннего сосудистого ремоделирования и предрасположенность к формированию субклинического атеросклероза. Достижения последних лет в области молекулярной генетики существенно расширили диагностические возможности, однако систематические исследования, посвященные взаимосвязи генетического профиля, фенотипических характеристик и ранних структурных изменений сосудистой стенки у детей с СГХС изучены недостаточно. Требуют дальнейшего изучения роль и прогностическая значимость как причинных, так и модифицирующих генетических факторов в формировании индивидуального сосудистого фенотипа и стратификации сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, диссертационная работа Халиуллиной Ч.Д., направленная на комплексный анализ фено-генотипических взаимосвязей при гетерозиготной СГХС у детей, оценку их вклада в формирование раннего сосудистого ремоделирования и выявление факторов, ассоциированных с высоким риском развития субклинического атеросклероза, является актуальной, обладает научной новизной и имеет несомненную практическую ценность для педиатрии.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В ходе диссертационного исследования впервые на педиатрической когорте пациентов с СГХС установлен градиентный характер сосудистого ремоделирования, проявляющийся максимальной выраженностью структурных и функциональных изменений сосудистой стенки у детей с фенотипически выраженной и генетически подтвержденной формой заболевания. У данной группы пациентов зафиксировано статистически достоверное увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и показателей артериальной ригидности по сравнению с пациентами, у которых причинные мутации не были идентифицированы.

Халиуллиной Ч.Д. показано, что носительство патогенных и вероятно-патогенных вариантов гена *LDLR* ассоциировано с более высокими значениями индекса атерогенности и повышением показателей артериальной жесткости по сравнению с носителями вариантов гена *APOB*.

Впервые продемонстрировано дифференцированное влияние отдельных генетических вариантов *LDLR* на параметры сосудистого ремоделирования. Установлено, что носительство варианта с.1187-10G>A ассоциировано с более значительным утолщением тКИМ общих сонных артерий по сравнению с вариантом с.906C>G, при этом различия в показателях липидного профиля не достигали статистической значимости, что свидетельствует о независимом вкладе данных генетических нарушений в формирование сосудистого фенотипа.

Впервые у детей с гетерозиготной СГХС продемонстрировано модифицирующее влияние носительства аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* на фенотипические проявления заболевания в виде повышения индекса атерогенности и увеличения тКИМ ОСА.

Особую научную ценность имеет идентификация ранее не описанного патогенного варианта с.281A>T (p.Asp94Val) в гене *LDLR*, являющегося причинным для СГХС и депонированного в международную базу данных ClinVar, что расширяет представление о генетическом спектре заболевания в российской популяции.

Принципиально новым результатом работы Халиуллиной Ч.Д. является выделение на основании методов кластерного анализа трех клинически значимых подтипов гетерозиготной СГХС у детей, различающихся по степени выраженности липидных нарушений и тяжести сосудистого ремоделирования.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования для дальнейшего развития отрасли

Диссертационное исследование Халиуллиной Ч. Д. имеет высокую научную и практическую значимость для специалистов в области педиатрии.

Исследование вносит существенный вклад в развитие научных представлений о патогенезе раннего сосудистого повреждения при СГХС у детей.

В работе убедительно обоснован мультифакториальный характер сосудистого ремоделирования, определяющегося комплексным взаимодействием трех групп факторов: выраженности гиперхолестеринемии, активности субклинического воспалительного процесса и генетической предрасположенности. Впервые в педиатрической популяции верифицирована модифицирующая роль аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE*, ассоциированного с потенцированием структурных изменений сосудистой стенки у пациентов с моногенной формой заболевания.

Значимым теоретическим вкладом работы является расшифровка фенотипической гетерогенности гетерозиготной СГХС у детей, обусловленной различными патогенными вариантами гена *LDLR*. Полученные данные свидетельствуют о дифференцированном влиянии отдельных генетических нарушений на выраженность субклинического поражения сосудистого русла, что углубляет понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе вариабельности клинических проявлений заболевания.

Практическая значимость исследования определяется созданием научно обоснованного комплекса клинико-лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических критериев, позволяющих идентифицировать среди детей с гетерозиготной СГХС пациентов с наиболее высоким риском раннего развития субклинического атеросклероза.

В состав данного диагностического комплекса включены: отягощенный семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым событиям; повышенные уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и индекса атерогенности; повышение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка; увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий; повышение показателей артериальной ригидности; наличие патогенных и вероятно-патогенных вариантов генов *LDLR* и *APOB*; носительство аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE*.

Разработанные в ходе исследования подходы имеют непосредственное практическое применение в деятельности врачей-педиатров и детских кардиологов, обеспечивая возможность совершенствования диагностических алгоритмов, оптимизации диспансерного наблюдения и повышения эффективности ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций и образовательных программ для специалистов первичного звена здравоохранения.

Оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертация Халиуллиной Чулпан Данилевны на тему «Фенотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей» представляет собой завершенное научное исследование, выполненное по традиционному плану.

Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описание материалов и методов исследования, обсуждения результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, списка иллюстрированного материала.

Работа иллюстрирована 26 таблицами и 17 рисунками, что обеспечивает наглядность и облегчает восприятие полученных данных. Библиографический указатель включает 136 источников, из которых 21 отечественный и 115 зарубежных.

Текст изложен научным языком. Выводы соответствуют поставленным задачам, структурны.

Глава 1 – «Обзор литературы» отражает современное состояние исследуемой проблемы, систематизирует ключевые данные о патогенетических механизмах, спектре генетических детерминант и подходах к диагностике СГХС.

Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором современного состояния проблемы. Обозначенные нерешенные вопросы логически обосновывают цель и задачи исследования, что подтверждает способность диссертанта к критическому анализу научных данных.

Во 2-ой главе – «Материалы и методы исследования» представлены сведения о дизайне исследования, принципах формирования групп пациентов, критерии включения и невключения.

Подробно описаны применяемые методы, включая молекулярно-генетические и статистические методы.

В 3 главе «Результаты собственных исследований» последовательно отражены все этапы решения поставленных задач.

В данном разделе детально охарактеризована обследованная когорта пациентов: приведены клинико-демографические особенности детей с СГХС, систематизированы показатели липидного спектра, а также проанализирована концентрация высокочувствительного СРБ, позволяющая судить об активности системного воспалительного процесса у детей различных групп.

Глава 4 «Результаты собственных исследований» посвящена комплексному анализу маркеров субклинического поражения сосудистого русла у детей с СГХС. Раздел включает три ключевых направления: оценку суточного профиля артериального давления, анализ параметров артериальной ригидности, а также ультразвуковую верификацию ТКИМ общих сонных артерий как интегрального показателя структурного ремоделирования сосудистой стенки.

Глава 5 «Результаты собственных исследований» содержит данные молекулярно-генетического исследования: спектр причинных мутаций, генотип-фенотипические ассоциации, модифицирующее влияние полиморфизмов в гене *APOE*, а также результаты кластерного анализа, позволившего выделить клинически значимые фенотипические подтипы СГХС у детей.

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

Содержание диссертационной работы соответствует теме исследования.

Выводы 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 полностью соответствует основному содержанию и положениям диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на всероссийских и международных научных конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 15 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (в том числе 7 публикаций в журналах, входящих в базу цитирования SCOPUS). Получены патент на изобретение, два свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ и одно свидетельство о государственной регистрации базы данных. Публикации в достаточной мере отражают содержание диссертационного исследования.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертации

Научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Халиуллиной Ч.Д., обладают несомненной теоретической и прикладной значимостью.

Они могут быть применены в целях стандартизации подходов к диагностике и позволяют персонифицировать тактику наблюдения и лечения детей с СГХС в клинической практике врачей-педиатров и детских кардиологов.

Результаты исследования способствуют углублению существующих представлений о фено-генотических особенностях СГХС у детей и представляют практикующему врачу четкие ориентиры для стратификации риска раннего атеросклеротического поражения сосудов.

Сформулированные по итогам работы выводы и практические рекомендации целесообразно внедрить в работу педиатрических и кардиологических отделений, центров липидологии и медико-генетических центров.

Теоретическая часть диссертации может быть рекомендована для включения в образовательные программы высшего и дополнительного профессионального образования при подготовке врачей по специальностям «Педиатрия» и «Детская кардиология».

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе «Фенотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей» нет.

В результате ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. В ходе исследования у части пациентов с фенотипом гетерозиготной СГХС были выявлены варианты с неизвестной клинической значимостью (VUS) в гене APOB. Встречались ли подобные варианты в гене LDLR и какой алгоритм наблюдения вы предлагаете для данной группы пациентов? Проводился ли повторный анализ генетических данных с течением времени и насколько часто, по вашему мнению, должна осуществляться реклассификация VUS-вариантов в педиатрической практике?
2. Учитывая, что в Вашей работе продемонстрирована связь высокочувствительного С-реактивного белка с выраженностью сосудистого ремоделирования, какие конкретные шаги должен предпринять врач-педиатр или детский кардиолог при выявлении его стойкого повышения — более ранний старт гиполипидемической терапии или более высокая кратность диспансерного наблюдения и повторных исследований?

Заключение

Диссертационная работа Халиуллиной Чулпан Данилевны на тему «Фено-генотипические особенности семейной гиперхолестеринемии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Садыковой Динары Ильгизаровны, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – установление фено-генотипических факторов, ассоциированных с наиболее высоким риском развития раннего субклинического атеросклеротического поражения сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Результаты исследования вносят существенный вклад в развитие педиатрии, предоставляя практическому здравоохранению эффективные инструменты стратификации индивидуального сердечно-сосудистого риска, что создает основу для предотвращения преждевременного развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения долгосрочного прогноза у данной когорты пациентов.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, методологическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Халиуллиной Чулпан Данилевны полностью соответствует квалификационным требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в актуальной редакции), 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.

