

На правах рукописи

САЛАХОВА КАРИНА РАВИЛЕВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРТОНИНА, ЕГО
МЕТАБОЛИТА И МЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСЧИКА В КРОВИ ПРИ
ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

3.1.21 Педиатрия

1.5.5 Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Садыкова Динара Ильгизаровна**
доктор биологических наук, профессор **Нигматуллина Рафина Рамазановна**

Официальные оппоненты:

Васичкина Елена Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела сердечно-сосудистых заболеваний у детей Института перинатологии и педиатрии, профессор кафедры перинатологии и педиатрии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Каюмова Алия Фаритовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» апреля 2026 года в 9.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении последних десятилетий остаются основными причинами смертности и инвалидизации населения земного шара (Vaduganathan M., 2022).

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – самое распространенное генетически обусловленное нарушение липидного обмена, сопровождающееся повышенной концентрацией общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови, ранним развитием атеросклеротического поражения магистральных сосудов и высоким риском развития ССЗ в молодом возрасте (Ежов М.В., 2019).

Гиперхолестеринемия лежит в основе потери эластичности и повышения жесткости артериальных сосудов (Baba M., 2023; Townsend R., 2017). Изменения эластических свойств артерий указывают на формирование сосудистых изменений еще задолго до появления клинически выраженных симптомов (Herzog M., 2025). Определение артериальной жесткости сосудов, толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий (ТКИМ) широко используется во взрослой популяции, однако в педиатрической практике, в силу объективных обстоятельств, его применение ограничено (Sadykova D., 2024). Высокие уровни атерогенных липидов в крови также оказывают существенное влияние на сердце уже с детского возраста, приводя к гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и нарушению систолической и диастолической функции (Di Salvo G., 2012).

Обсуждается роль серотонинергической системы, как важного звена в механизме развития и прогрессирования ССЗ (Riederer M., 2021; Neumann J., 2023). Серотонин (5-НТ) участвует в процессах тромбообразования, митогенеза, стимулирует образование пенистых клеток макрофагов (Ma Y., 2021). Моноамин, активируя рецепторы 5-НТ₂, воздействует на стенку сосудов, усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), способствуя сосудистому ремоделированию артерий (Koba S., 1999; Jayakumar J., 2021). 5-НТ оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на миокард желудочков, изменяя сократительную функцию сердца (Нигматуллина Р.Р., 2014). Нарушение функции мембранного переносчика серотонина (SERT), регулирующего концентрацию 5-НТ в плазме крови, также связывают с развитием и прогрессированием ССЗ (Llobet D., 2019; Brenner B., 2007).

В качестве экспериментальной модели для изучения атеросклероза чаще всего используют мышей (Zhao Y., 2020; Veseli B., 2017). Мыши с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности (Ldlr+/-) наиболее точно имитируют

липидные нарушения и атеросклеротические процессы, наблюдаемые у человека, что может оказаться полезным для изучения механизмов формирования сосудистого ремоделирования при наследственной дислипидемии.

Степень разработанности темы исследования

Большинство работ, посвященных изучению СГХС у детей, касается вопросов этиологии, инструментальной диагностики и лечения (Gidding S., 2025). Однако, до сих пор не до конца выясненными остаются некоторые механизмы развития сосудистого ремоделирования при СГХС. Участие 5-НТ в инициации ССЗ подтверждается исследованиями, которые были проведены в основном *in vitro* или на экспериментальных моделях животных (Ma Y., 2021, Ferraro M., 2016). В отечественной литературе достаточное количество работ посвящено исследованию роли 5-НТ и его рецепторов в регуляции сократимости миокарда в постнатальном онтогенезе экспериментальных животных (Akhmetova M., 2021). Публикаций, касающихся изучения влияния серотонинергической системы на механизмы развития и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов, изменение функции ЛЖ у неполовозрелых мышей *Ldlr*^{+/-} нет.

Клинические исследования, посвященные изучению концентрации 5-НТ в крови, проведены преимущественно на взрослой популяции (Van Y., 2007, Vikens K., 1999). В большинстве случаев описаны эффекты острого постинфарктного действия 5-НТ у взрослых пациентов (Nap D., 2020). В доступной литературе отсутствуют исследования, посвященные изучению серотонинергической системы у детей с СГХС.

Несмотря на то, что 5-НТ имеет широкий спектр возможных воздействий на сердечно-сосудистую систему, доступные к настоящему времени литературные данные не дают полного объяснения механизмов его влияния на развитие атеросклеротических изменений сосудов. Изучение серотонинергической системы будет способствовать лучшему пониманию механизмов ремоделирования сосудов при гетерозиготной СГХС на физиологическом уровне, а также позволит в будущем разработать новые молекулярные, биохимические биомаркеры ранней диагностики атеросклероза.

Цель исследования: определение клинико-диагностического значения концентрации серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с экспериментальным обоснованием новых механизмов атеросклероза.

Задачи исследования:

1. Определить концентрацию серотонина, его метаболита (5-гидроксииндолуксусной кислоты), мембранного переносчика серотонина в крови у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.
2. Исследовать структурно-функциональное состояние сосудов по показателям артериальной ригидности и толщины комплекса «интима – медиа» общей сонной артерии у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией во взаимосвязи с показателями серотонинергической системы в крови.
3. Определить клиническую значимость изучаемых факторов, влияющих на развитие сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.
4. Определить концентрацию серотонина, его метаболита (5-гидроксииндолуксусной кислоты), мембранного переносчика серотонина в крови у неполовозрелых здоровых и гетерозиготных мышей с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности.
5. Исследовать механизмы влияния серотонина на строение и функции левого желудочка и аорты у неполовозрелых здоровых и гетерозиготных мышей с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности.

Научная новизна

Впервые установлено гиперсеротонинергическое состояние у детей с гетерозиготной СГХС при отсутствии клинических проявлений заболевания. Показано, что у пациентов с гетерозиготной СГХС концентрация 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах, основного метаболита серотонина – 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в плазме крови, SERT в тромбоцитах выше по сравнению с детьми контрольной группы.

Установлено, что у детей с СГХС с наиболее выраженным ремоделированием сосудов (средняя скорость пульсовой волны (СПВср) > 97 перцентиля, ТКИМ > 95 перцентиля) наблюдается увеличение концентрации 5-НТ в плазме крови, 5-ГИУК в плазме крови и SERT в тромбоцитах относительно пациентов с СГХС с нормальными значениями СПВср и ТКИМ.

У пациентов с гетерозиготной СГХС в детском возрасте установлен комплекс факторов, оказывающих влияние на развитие ремоделирования сосудов - ОХ, ХС ЛПНП, липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), 5-НТ в плазме крови, 5-ГИУК в плазме крови и возраст.

Впервые для изучения роли серотонинергической системы в механизме развития и прогрессирования сосудистых нарушений в качестве

экспериментальных животных использовались неполовозрелые гетерозиготные мыши с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности (мыши *Ldlr*^{+/-}).

Впервые установлено, что у неполовозрелых мышей *Ldlr*^{+/-} определяется более высокая концентрация 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах, SERT в тромбоцитах по сравнению с одновозрастными контрольными животными.

У неполовозрелых мышей *Ldlr*^{+/-} в аорте и ЛЖ выявлены морфологические признаки атеросклероза, что сопровождается увеличением экспрессии моноклональных антител (МКАТ) против SERT и рецепторов серотонина – 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2В} как в аорте, так и в ЛЖ. Впервые выявлено увеличение экспрессии мРНК 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2В} рецепторов и SERT в аорте мышей *Ldlr*^{+/-} относительно животных *C57BL/6*.

Установлено, что у неполовозрелых мышей *Ldlr*^{+/-} исходная величина силы сокращения миокарда ЛЖ значительно увеличена относительно одновозрастных животных группы контроля. Выявлено дозозависимое снижение силы сокращения миокарда мышей *Ldlr*^{+/-} в сравнении с исходными значениями по мере роста концентрации 5-НТ. У одновозрастных мышей *C57BL/6* 5-НТ вызывает дозозависимое увеличение силы сокращения миокарда ЛЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что у детей с гетерозиготной СГХС определяется гиперсеротонинергическое состояние, характеризующееся повышенными концентрациями 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах, 5-ГИУК, SERT, которые коррелируют с основными показателями липидного профиля.

Установлено прогрессирующее ремоделирование сосудов у детей с гетерозиготной СГХС без клинических проявлений, что коррелирует с уровнем 5-НТ, его метаболита и переносчика в крови.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности наличия сосудистого ремоделирования у детей с СГХС с учетом уровня ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови, возраста.

Выявлено, что в отличие от одновозрастных мышей линии *C57BL/6* у животных *Ldlr*^{+/-} определяются изменения концентрации 5-НТ, его метаболита и SERT. Показано, что у мышей *Ldlr*^{+/-} выявляются атеросклеротические изменения в аорте и ЛЖ. Сосудистые изменения у мышей *Ldlr*^{+/-} сопровождаются увеличением экспрессии МКАТ против 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2В} рецепторов и SERT, а также увеличением экспрессии этих генов относительно контрольных животных. Установлено увеличение силы сокращения миокарда

ЛЖ у мышей Ldlr+/-, которое дозозависимо снижается по мере повышения концентрации 5-НТ. У контрольных животных моноамин вызывает дозозависимое увеличение силы сокращения миокарда.

На основе проведенного исследования был определен возможный механизм развития ремоделирования сосудов при гетерозиготной СГХС с участием серотонинергической системы, включающий увеличение концентрации 5-НТ в плазме крови, активацию рецепторов 5-НТ₂ и SERT.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось с использованием общенаучных подходов в соответствии с поставленными целью и задачами. При выполнении работы применяли клинические, лабораторные, инструментальные, гистологические, иммуногистохимические методы исследования (ИГХ), иммуноферментный анализ (ИФА), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), тензометрический метод изучения сократимости миокарда *in vitro*.

Положения, выносимые на защиту:

1. У детей гетерозиготная форма СГХС характеризуется активацией серотонинергической системы с увеличением концентрации серотонина в плазме крови и тромбоцитах, 5-гидроксииндолуксусной кислоты в плазме крови, мембранного переносчика серотонина в тромбоцитах.
2. Увеличение показателей серотонинергической системы у детей с гетерозиготной формой СГХС сопряжено с развитием сосудистого ремоделирования, характеризующегося утолщением толщины комплекса «интима – медиа» общей сонной артерии, увеличением артериальной ригидности сосудов.
3. У неполовозрелых гетерозиготных мышей с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности увеличена концентрация серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови, при этом серотонин вызывает дозозависимое снижение силы сокращения миокарда левого желудочка.
4. Экспрессия мРНК 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2В} рецепторов и мембранного переносчика серотонина в аорте генно-модифицированных мышей существенно увеличена, что сопровождается морфологическими признаками атеросклероза в виде пролиферации гладко-мышечных клеток, наличия пенистых клеток, положительной корреляции с уровнем холестерина в крови.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается корректно спланированным дизайном, достаточным объёмом выборки и современными методами исследования.

Результаты работы представлены на 10 международных конференциях (X Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (Казань, 2023 г.), VII Международный конгресс «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», посв. А.Ф. Самойлову (Казань, 2024 г.), конгресс Европейского общества атеросклероза (Лион, 2024 г.), Алмазовский молодежный медицинский форум (Санкт-Петербург, 2023 г.), XXV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2024 г.), LXXXV научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2024» (Санкт-Петербург, 2024 г.), Пятая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии» (Москва, 2024 г.), VIII, IX национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2024 г., 2025 г.), международный медицинский форум «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2025 г.)), и 8 всероссийских конференциях и конкурсах; 12 выступлений отмечены призовыми местами.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в т.ч. 11 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертационных исследований, из них 7 – в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, Web of Science. Получено свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ.

Личный вклад автора

В ходе проведения диссертационного исследования автор непосредственно принимал участие на всех этапах. Самостоятельно проведено научное обобщение результатов, сформулированы основные положения исследования, выводы, практические рекомендации, подготовлены к печати публикации по теме работы.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 245 источников, из них – 211 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 28 рисунками, 1 приложением.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось при поддержке гранта Российского научного фонда (№23-15-00417) «Серотонин, мембранный переносчик серотонина, триптофангидроксилаза и TRPC 3 и 6 каналы в патогенезе сосудистых поражений у детей», гранта Международного научного совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (2022 г.) и программы «УМНИК» (№18123ГУ/2022).

Клиническая часть исследования. В период с 2022 по 2024 гг. на базе Республиканского Центра Липидологии для детей ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» было проведено кросс-секционное исследование с участием 116 детей в возрасте от 5 до 17 лет. В основную группу вошли 58 пациентов с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», в группу контроля – 58 условно здоровых детей.

Критерии включения пациентов в основную группу: возраст от 5 до 17 лет включительно; установленный диагноз «Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии» в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями, основанными на критериях Simon Broome Registry (Ежов М.В., 2019); наличие патогенных вариантов в гене *LDLR*.

Критерии исключения: возраст детей <5 лет и >17 лет 11 месяцев и 29 дней; применение гиполипидемических препаратов и препаратов, взаимодействующих с моноаминергической системой; заболевания/состояния и лекарственные препараты, приводящие к вторичному повышению ХС ЛПНП; наличие хронических заболеваний дыхательной, желудочно-кишечной, нервной систем в анамнезе.

В состав контрольной группы вошли условно-здоровые дети в возрасте от 5 до 17 лет без ССЗ и с уровнем ОХ < 4,4 ммоль/л.

Группы статистически не различались по возрасту, полу, весу и росту. Медиана возраста детей составила 10 лет (межквартильный размах (МКР) 7-14). Количество мальчиков и девочек внутри двух групп было равным, доля мальчиков составила 50% (29/58). Схожесть групп по представленным признакам была достигнута особенностями отбора пациентов, которых отбирали попарно намеренно для исключения возможных вмешивающихся факторов.

Всем участникам исследования проводили: объективный осмотр, антропометрию с последующей оценкой индекса массы тела детей с учетом их пола и возраста с использованием критериев Z-score, сбор анамнестических данных, особое внимание уделялось семейному анамнезу.

Забор крови детям обеих групп проводился в утренние часы после ночного голодания. Обследование пациентов включало **общеклинические методы исследования**: общеклинический анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, коагулограмму, липидограмму. Дополнительно всем участникам проводили **специальные методы исследования**: для определения концентрации 5-НТ в плазме крови и тромбоцитах, 5-ГИУК в крови использовали метод ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Для количественного определения SERT в тромбоцитах использовали метод ИФА. **Инструментальные методы исследования** включали: эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой параметров артериальной ригидности с использованием диагностической системы VPLab с технологией Vasotens®, ультразвуковую доплерографию сосудов шеи с оценкой ТКИМ общей сонной артерии.

Экспериментальная часть исследования. Исследование проведено на 48 неполовозрелых гетерозиготных мышах линии C57BL/6JGpt-Ldlr^{em1Cd82}/Gpt (Ldlr +/-) в возрасте 5-7 недель (основная группа) и 36 мышах линии C57BL/6 (питомник лабораторных животных «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА) соответствующего возраста и пола (группа контроля). Возраст мышей был эквивалентен возрасту участников исследования клинической части.

Для получения основной группы гетерозиготных мышей линии Ldlr +/- гомозиготные мыши линии C57BL/6JGpt-Ldlr^{em1Cd82}/Gpt (Ldlr -/-) (кат. № T001464; GemPharmatech Co., Ltd., Китай) были скрещены с мышами линии C57BL/6.

В ходе проведения экспериментальной части исследования мышам основной и контрольной групп был проведен следующий **объем исследований**: ОАК и определение уровня ОХ в сыворотке крови; определение концентрации 5-НТ, 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах, SERT в тромбоцитах методом ИФА; определение уровня экспрессии мРНК 5-НТ2А и 5-НТ2В рецепторов, SERT в аорте методом ПЦР; исследование влияния 5-НТ на показатели инотропной функции миокарда ЛЖ при помощи тензометрии; морфологическое исследование гистологических срезов ЛЖ и аорты; определение экспрессии МКАТ против SERT, 5-НТ2А и 5-НТ2В рецепторов в ЛЖ и аорте при помощи ИГХ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISICA 8.0, Microsoft Excel 2007, StatTech v. 3.1.10. При нормальном распределении признака рассчитывали среднюю арифметическую (М) и 95% доверительный интервал (ДИ), при распределении признака,

отличном от нормального, определяли медиану (Me) и межквартильный размах (МКР, значения 25-го и 75-го процентилей). Достоверность различий между группами рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат, точного критерия Фишера (в группах с малым числом участников), U-критерия Манна-Уитни в зависимости от ситуации. Анализ связи двух признаков проводили с помощью ранговой корреляции по Спирмену (ρ). Построение прогностической модели выполнялось при помощи метода логистической регрессии и ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая часть

Показатели ОАК, биохимического анализа крови и стандартной коагулограммы соответствовали возрастным нормам у всех детей, статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Анализ липидного профиля показал, что у детей с СГХС определяются характерные для данного заболевания лабораторные особенности (рисунок 1). Выявлено, что у пациентов с гетерозиготной СГХС уровень ОХ и ХС ЛПНП был выше в 1,7 и 2 раза соответственно относительно детей группы контроля ($p < 0,05$).



Рисунок 1 - Липидный профиль обследуемых детей

У пациентов с СГХС были установлены признаки сосудистого ремоделирования. Показатели скорости распространения пульсовой волны в аорте (СПВ), амбулаторного индекса ригидности артерий (ААСИ), времени распространения отраженной волны (RWTT) (среднее и максимальное), индекса аугментации (AIx) (среднее), максимальной скорости нарастания артериального давления (dp/dt) max (среднее и максимальное) были значимо выше у пациентов с СГХС относительно детей контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты СМАД с оценкой параметров артериальной ригидности с использованием диагностической системы VPLab с технологией Vasotens® у детей обследуемых групп

Показатель	Группа контроля		Основная группа		p
	Me	МКР	Me	МКР	
СПВ _{мин} , м/с	3,3	2,8-4,1	4,1	3,5-5,6	<0,001
СПВ _{ср} , м/с	4,4	3,7-5,1	6,9	5,5-8	<0,001
СПВ _{макс} , м/с	6,6	5,8-7,4	8,5	7,3-10,6	<0,001
АІх _{мин} , %	-75	-84 - -69	-73,5	-82 - -67	0,179
АІх _{ср} , %	-51	-58 - -45	-39,5	-47 - -35	<0,001
АІх _{макс} , %	7,5	-3 - 26	9,5	3-30	0,179
RWTТ _{мин} , м/с	98,5	86-112	101	89-118	0,120
RWTТ _{ср} , м/с	135,5	125-145	150	139-157	<0,001
RWTТ _{макс} , м/с	167,5	154-178	189	172-195	<0,001
AASI	0,4	0,2-0,7	0,5	0,2-0,8	<0,001
Минимальная (dp/dt) max, мм рт.ст./с	329	255-390	352	306-379	0,194
Средняя (dp/dt) max, мм рт.ст./с	551,5	389-630	602,5	580-712	<0,001
Максимальная (dp/dt) max, мм рт.ст./с	965,5	681-1004	1108	1026-1473	<0,001

Были выявлены положительные корреляции между СПВ_{ср} и показателями липидограммы – ОХ ($\rho = 0,5$, $p < 0,001$), ХС ЛПНП ($\rho = 0,5$, $p < 0,001$), ХС ЛПВП ($\rho = -0,3$, $p < 0,001$).

У детей с СГХС было установлено увеличение ТКИМ общей сонной артерии как справа (Me 0,45 [МКР 0,42-0,48] мм), так и слева (Me 0,45 [МКР 0,42-0,49] мм) по сравнению с контрольной группой (справа Me 0,4 [МКР 0,37-0,4] мм, слева Me 0,4 [МКР 0,37-0,41] мм) ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ показал наличие связей между ТКИМ и показателями липидограммы – ОХ ($\rho = 0,7$, $p < 0,001$), ХС ЛПНП ($\rho = 0,7$, $p < 0,001$), ХС ЛПВП ($\rho = -0,3$, $p = 0,003$).

У детей гетерозиготная форма СГХС характеризовалась активацией серотонинергической системы. Концентрация 5-НТ в плазме крови, 5-НТ в тромбоцитах в общем количестве и в пересчете на один тромбоцит, 5-ГИУК в плазме крови, SERT в тромбоцитах у детей основной группы была статистически значимо выше относительно здоровых сверстников (таблица 2).

В процессе корреляционного анализа были установлены статистически значимые связи между концентрацией 5-НТ, 5-ГИУК в плазме крови и основными показателями липидного профиля (таблица 3).

Таблица 2 - Значения концентрации 5-НТ, его метаболита и переносчика у детей обследуемых групп

Показатель	Группа контроля		Основная группа		p
	Me	МКР	Me	МКР	
5-НТ в плазме крови (пмоль/мл)	66,2	42,4-79,2	96,7	24,2-175,2	<0,001
Тромбоциты 5-НТ (пмоль/10 ⁹ тромбоцитов)	0,02	0,01-0,03	0,03	0,01-0,5	0,007
	М	ДИ	М	ДИ	
Тромбоциты 5-НТ (пмоль/мл)	6235403	723560-11747293	8530370	2326366-14734712	<0,001
SERT, нг/мл	0,03	0,01-0,06	0,04	0,02-0,07	<0,001
5-ГИУК в плазме крови (пмоль/мл)	20,9	8,4-33,5	27,2	14,2-40,1	<0,001

Таблица 3 – Корреляция между концентрацией 5-НТ, 5-ГИУК в плазме крови и показателями липидограммы

Показатель	ОХ		ХС ЛПНП		ХС ЛПВП	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
5-НТ в плазме крови	0,5	<0,001	0,5	<0,001	-0,2	0,03
5-ГИУК в плазме крови	0,5	<0,001	0,4	<0,001	-0,3	<0,001

Примечание – ρ - коэффициент корреляции Спирмена

Настоящее исследование позволило выявить положительную связь между показателями серотонинергической системы в крови и инструментальными маркерами сосудистого ремоделирования (таблица 4).

Таблица 4 – Корреляция между основными показателями серотонинергической системы и инструментальными маркерами сосудистого ремоделирования

Показатель	ТКИМ справа		ТКИМ слева		СПВср	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
5-НТ в плазме крови	0,5	<0,001	0,5	<0,001	0,6	<0,001
5-ГИУК в плазме крови	0,4	<0,001	0,4	<0,001	0,4	<0,001
5-НТ в тромбоцитах	0,4	<0,001	0,4	<0,001	0,5	<0,001
5-НТ в одном тромбоците	0,3	<0,001	0,3	<0,001	0,4	<0,001
SERT	0,4	<0,001	0,3	<0,001	0,5	<0,001

Примечание – ρ - коэффициент корреляции Спирмена

Все пациенты с СГХС были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 29 детей (50%) с наиболее выраженными изменениями в сосудах, у которых показатели СПВср превышали 97 перцентиль в зависимости от возраста и пола, во вторую – 29 детей со значением средней СПВ <97 перцентиля. У детей с наиболее выраженными изменениями в сосудах концентрация 5-НТ в плазме крови была выше в 1,3 раза, 5-ГИУК в плазме крови в 1,1 раз, SERT в тромбоцитах в 1,25 раз относительно пациентов с нормальными значениями СПВср ($p < 0,05$) (рисунок 2).

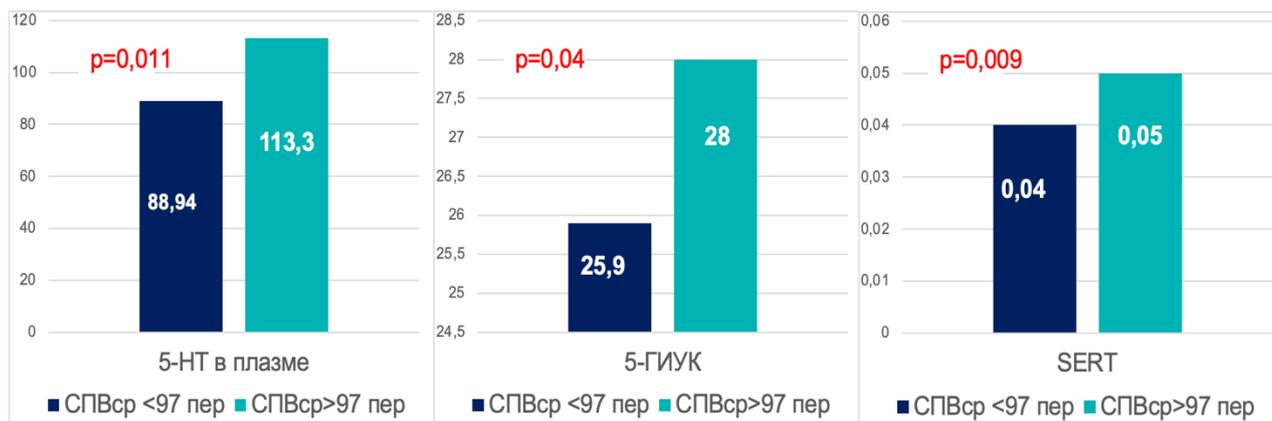


Рисунок 2 – Сравнительный анализ результатов исследования у пациентов с СГХС в зависимости от СПВср

В зависимости от выраженности патологических изменений в общей сонной артерии пациенты с СГХС были разделены на две группы. В первую группу был включен 31 ребенок (53,5%) с ТКИМ >95 перцентиля в зависимости от пола и возраста, во вторую группу – 27 детей (46,5%), у которых ТКИМ соответствовала нормальным значениям. В группе пациентов с СГХС с самыми высокими показателями ТКИМ определялось статистически значимое увеличение концентрации 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови, SERT в тромбоцитах относительно детей с нормальными значениями ТКИМ (рисунок 3).

На основе полученных при сравнении групп данных, с использованием метода бинарной логистической регрессии, была разработана прогностическая модель для определения вероятности наличия сосудистого ремоделирования у детей с СГХС. Учитывали уровень: ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, 5-ГИУК, 5-НТ в плазме крови, возраст. Чувствительность и специфичность модели составили 94,8% и 94,8% соответственно. На основании полученных результатов был разработан онлайн калькулятор, позволяющий определить наличие ремоделирования сосудов у детей с СГХС, который доступен по ссылке <https://fluctio.ru/calc/calc.html>

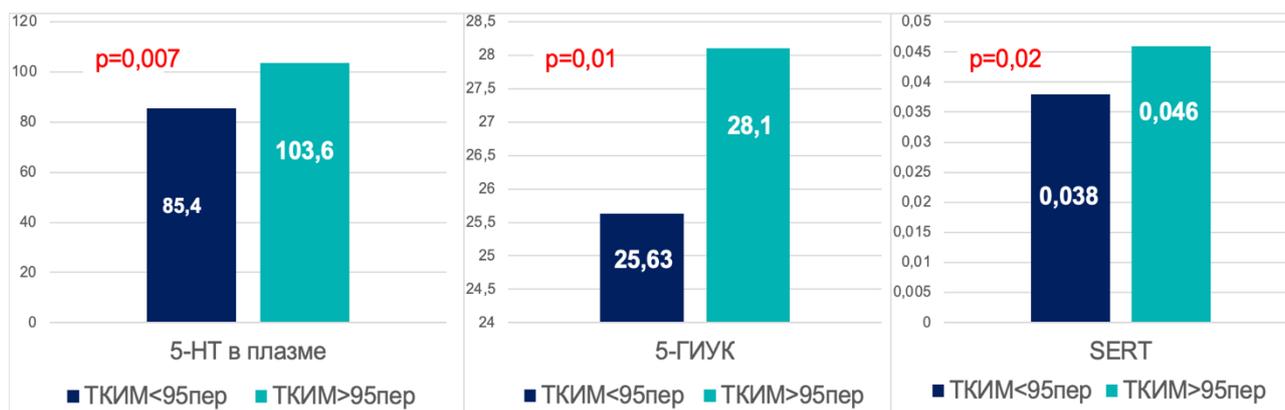


Рисунок 3 – Сравнительный анализ результатов исследования у пациентов с СГХС в зависимости от значения ТКИМ

Экспериментальная часть

В рамках проведения экспериментального исследования было выявлено, что уровень ОХ у мышей Ldlr +/- был в 1,6 раз выше, чем у животных C57BL/6 (Ме 2,6 [МКР 2,4-2,9] против Ме 1,6 [МКР 1,5-1,6] ммоль/л) ($p < 0,001$).

Концентрация 5-НТ в плазме крови, 5-НТ в тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови и в тромбоцитах, SERT в тромбоцитах была увеличена у животных Ldlr +/- относительно мышей C57BL/6 (таблица 5).

Таблица 5 - Значения показателей серотонинергической системы у мышей Ldlr +/- и мышей группы контроля

Показатели	Группа контроля		Основная группа		p
	Ме	МКР	Ме	МКР	
5-НТ в плазме крови (нг/мл)	9,6	9,4-9,7	10,7	9,2-11,9	<0,001
Тромбоциты 5-НТ (нг/мл)	3,4	3,1-3,5	4,4	4,1-5,4	<0,001
5-ГИУК в плазме крови (нг/мл)	6,8	6,5-7,6	9,4	7,5-10,1	<0,001
Тромбоциты 5-ГИУК (нг/мл)	4	3,4-4,5	5,6	4,2-6,8	<0,001
SERT (нг/мл)	0,16	0,16-0,18	0,2	0,18-0,21	<0,001

Корреляционный анализ выявил прямые связи между уровнем ОХ и показателями серотонинергической системы (рисунок 4).

В аорте мышей Ldlr +/- было установлено увеличение экспрессии мРНК 5-НТ2А и 5-НТ2В рецепторов на 56% и 20% соответственно, SERT на 30% относительно животных C57BL/6. Выявлена положительная связь между экспрессией мРНК 5-НТ2А рецептора и концентрацией 5-НТ в плазме крови ($\rho = 0,65$, $p < 0,001$) и тромбоцитах ($\rho = 0,64$, $p < 0,001$), 5-ГИУК в плазме крови ($\rho =$

0,41, $p < 0,001$) и тромбоцитах ($\rho = 0,36$, $p < 0,001$), SERT ($\rho = 0,31$, $p = 0,003$), ОХ ($\rho = 0,63$, $p < 0,001$).

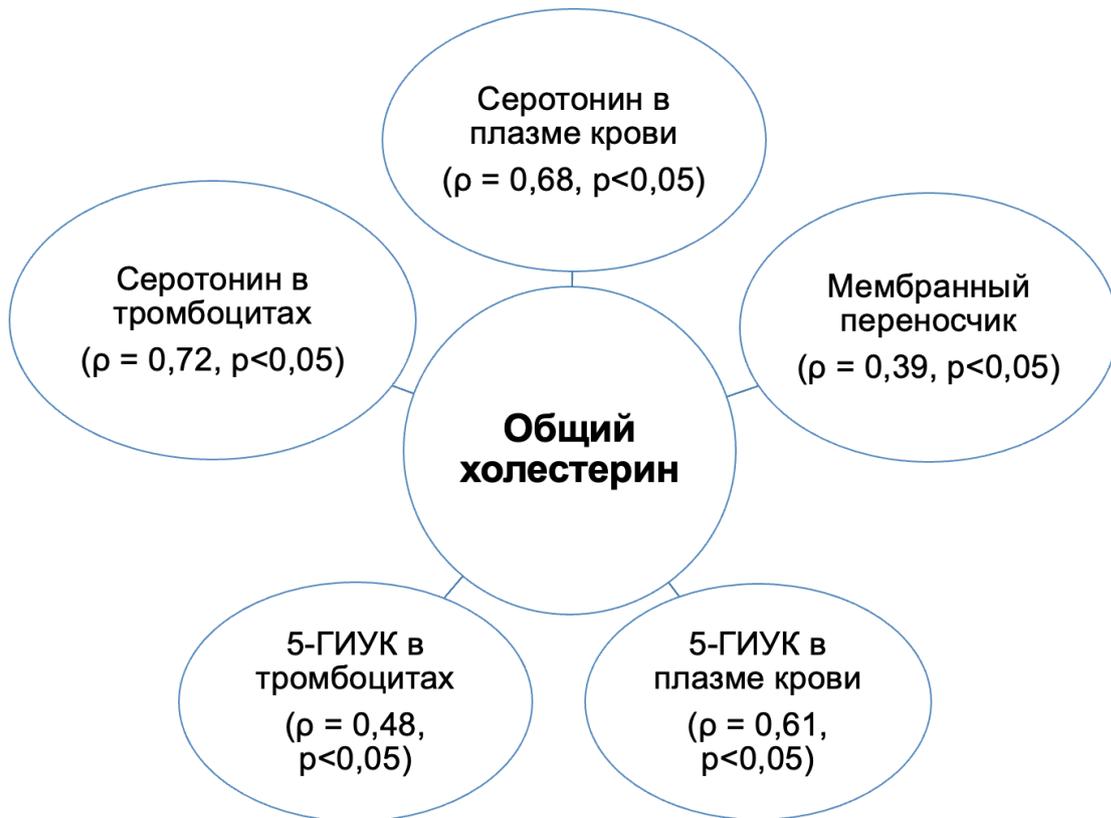


Рисунок 4 - Корреляция между концентрацией 5-НТ, 5-ГИУК, SERT и уровнем ОХ

У мышей Ldlr +/- исходная величина силы сокращения миокарда ЛЖ была увеличена в 1,7 раз по сравнению с животными группы контроля. По мере увеличения концентрации 5-НТ от 0,1 мкмоль до 10 мкмоль определялось дозозависимое снижение силы сокращения миокарда мышей Ldlr +/- на 14,3%, 44,5%, 54,2% от исходных значений ($p < 0,05$). Миокард ЛЖ мышей C57BL/6, наоборот, реагировал увеличением силы сокращения на 10,5%, 33,7%, 78,2% от исходных значений ($p < 0,05$). Время сокращения и длительность расслабления постепенно уменьшались по мере повышения концентрации 5-НТ в обеих группах.

С помощью гистологических методов исследования было выявлено, что у мышей Ldlr +/- определялись атеросклеротические изменения в аорте и ЛЖ. Липиды выявлялись в ГМК и макрофагах, также отмечалась пролиферация ГМК. Было выявлено увеличение экспрессии МКАТ против рецепторов серотонина 5-НТ2А и 5-НТ2В и SERT в аорте и ЛЖ у животных Ldlr +/- по сравнению с мышами C57BL/6 ($p < 0,05$).

Механизм ремоделирования сосудов при гетерозиготной СГХС с участием серотонинергической системы, установленный в настоящем исследовании, представлен на рисунке 5.

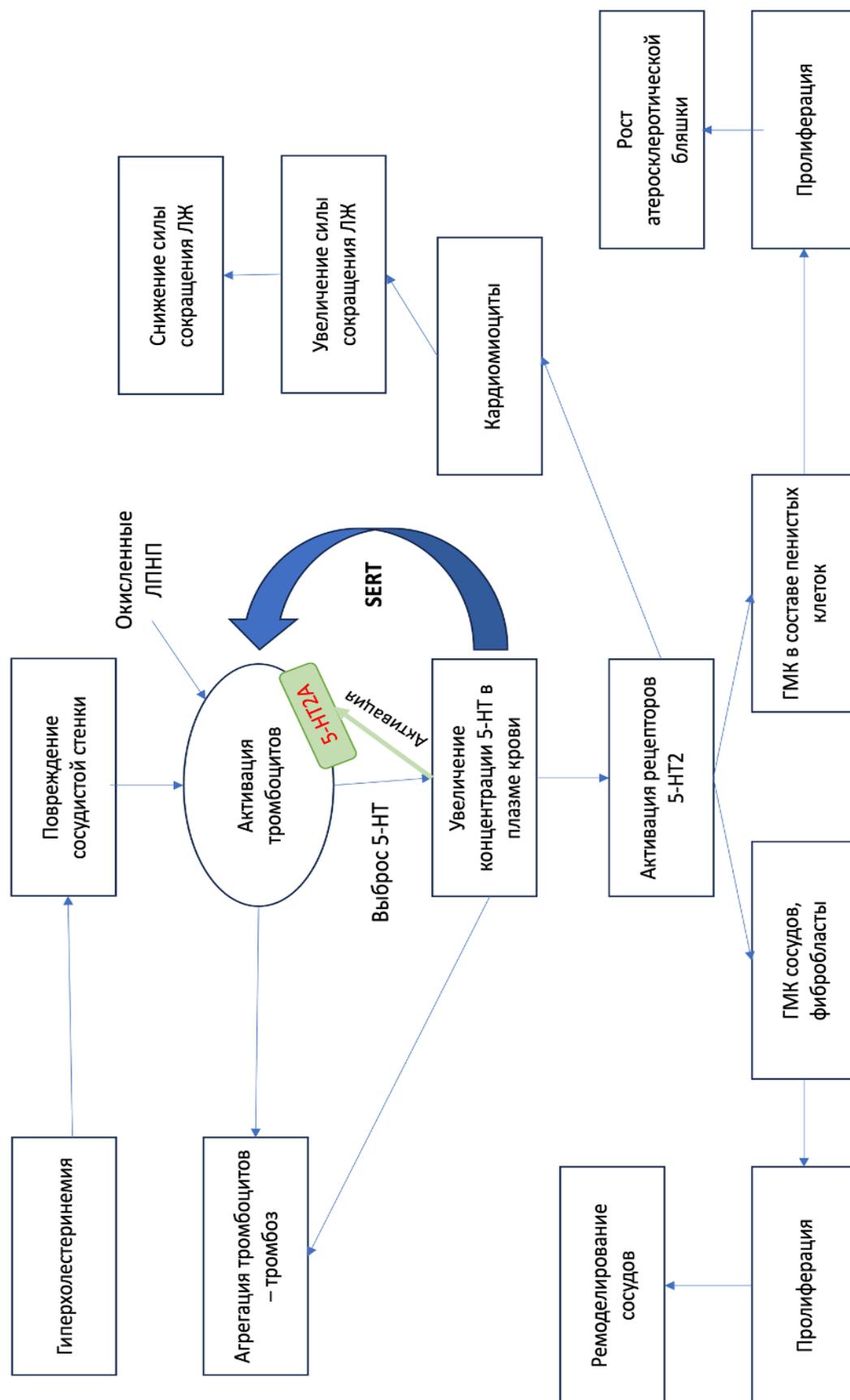


Рисунок 5 - Механизм формирования сосудистого ремоделирования при участии серотонинергической системы

ВЫВОДЫ

1. У детей гетерозиготная форма СГХС характеризуется активацией серотонинергической системы. Концентрация серотонина в плазме крови увеличена в 1,5 раза, серотонина в тромбоцитах в общем количестве и в пересчете на один тромбоцит - в 1,4 и 1,5 раз соответственно, 5-ГИУК в плазме крови в 1,3 раза, мембранного переносчика серотонина в тромбоцитах в 1,3 раза относительно контрольной группы ($p < 0,001$). Установлены связи между концентрацией серотонина, 5-ГИУК в плазме крови и основными показателями липидного профиля: положительные с ОХ, ХС ЛПНП и отрицательная - с уровнем ХС ЛПВП ($p < 0,001$).
2. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией установлены признаки сосудистого ремоделирования в виде повышения артериальной жесткости. Скорость распространения пульсовой волны в аорте, AASI, RWTT (среднее и максимальное), AIx (среднее), $(dp/dt)_{max}$ (среднее и максимальное) у детей с СГХС значимо выше относительно контрольной группы ($p < 0,001$). У 50% детей основной группы со средней СПВ в аорте >97 перцентиля показатели серотонинергической системы были наиболее высокими - концентрация серотонина в плазме крови была в 1,3 раза выше, 5-ГИУК в плазме крови в 1,1 раз выше, мембранного переносчика в тромбоцитах в 1,25 раз выше относительно пациентов с нормальными значениями средней СПВ ($p < 0,05$). Определены положительные корреляции средней СПВ с концентрацией серотонина ($\rho = 0,6$, $p < 0,001$), 5-ГИУК ($\rho = 0,4$, $p < 0,001$) в плазме крови, мембранного переносчика ($\rho = 0,5$, $p < 0,001$) и показателями липидограммы - ОХ ($\rho = 0,5$, $p < 0,001$), ХС ЛПНП ($\rho = 0,5$, $p < 0,001$), ХС ЛПВП ($\rho = -0,3$, $p = 0,006$).
3. Установлено, что у пациентов с гетерозиготной формой СГХС толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии справа и слева увеличена в 1,1 раз относительно группы контроля ($p < 0,001$). У 53,5% пациентов основной группы с показателями ТКИМ >95 перцентиля концентрация серотонина в плазме крови увеличена в 1,2 раза, 5-ГИУК в плазме крови 1,1 раз, мембранного переносчика в тромбоцитах в 1,2 раза относительно детей с нормальными значениями ТКИМ ($p < 0,05$). Выявлены положительные связи ТКИМ с концентрацией серотонина ($\rho = 0,5$, $p < 0,001$), его метаболита ($\rho = 0,4$, $p < 0,001$) в плазме крови, мембранного переносчика ($\rho = 0,4$, $p < 0,001$) и липидами - ОХ ($\rho = 0,7$, $p < 0,001$), ХС ЛПНП ($\rho = 0,7$, $p < 0,001$), ХС ЛПВП ($\rho = -0,3$, $p = 0,003$).
4. Установлен комплекс факторов, оказывающих сочетанное влияние на сосудистое ремоделирование у детей с гетерозиготной формой семейной

гиперхолестеринемией - общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, серотонин в плазме крови, 5-ГИУК в плазме крови и возраст. При увеличении показателя общего холестерина на 1 ммоль/л шансы прогрессирования сосудистого ремоделирования увеличивались в 3,4 раза, при увеличении показателя ХС ЛПНП на 1 ммоль/л шансы прогрессирования атеросклероза увеличивались в 7,5 раз.

5. У неполовозрелых мышей *Ldlr*^{+/-} уровень общего холестерина в сыворотке крови выше в 1,6 раз по сравнению с одновозрастными мышами линии C57BL/6 ($p < 0,001$). Концентрация серотонина в плазме крови у мышей *Ldlr*^{+/-} увеличена в 1,2 раза, серотонина в тромбоцитах в 1,3 раза, 5-ГИУК в плазме крови и в тромбоцитах в 1,4 раза и мембранного переносчика в тромбоцитах в 1,25 раз относительно животных группы контроля ($p < 0,001$). Корреляционный анализ выявил прямые связи уровня общего холестерина с концентрацией серотонина в плазме крови, серотонина в тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах, мембранным переносчиком в тромбоцитах ($p < 0,001$).

6. У неполовозрелых гетерозиготных мышей *Ldlr*^{+/-} определяются атеросклеротические изменения в аорте и левом желудочке. Экспрессия МКАТ против рецепторов серотонина 5-НТ2А и 5-НТ2В и мембранного переносчика в аорте и левом желудочке у генно-модифицированных мышей выше в сравнении с одновозрастными мышами C57BL/6 ($p < 0,05$). Экспрессия мРНК 5-НТ2А и 5-НТ2В рецепторов в аорте мышей *Ldlr*^{+/-} выше в 1,5 раза и 1,2 раза соответственно, мембранного переносчика серотонина в 1,3 раза относительно контрольных мышей ($p < 0,05$). Выявлена положительная связь экспрессии мРНК 5-НТ2А рецептора с концентрацией серотонина в плазме крови и тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах, мембранного переносчика, общего холестерина ($p < 0,05$).

7. Установлено, что у неполовозрелых гетерозиготных мышей *Ldlr*^{+/-} исходная величина силы сокращения миокарда левого желудочка выше в 1,7 раз относительно одновозрастных мышей C57BL/6 ($p < 0,001$). Сила сокращения миокарда левого желудочка мышей *Ldlr*^{+/-} уменьшается на 14,3%, 44,5%, 54,2% от исходных значений по мере роста концентрации серотонина от 0,1 мкмоль до 10 мкмоль ($p < 0,05$). Миокард левого желудочка мышей C57BL/6 дозозависимо реагирует на серотонин увеличением силы сокращения на 10,5% - 78,2% от исходных значений ($p < 0,05$). Установлено дозозависимое снижение времени сокращения и длительности расслабления по мере повышения концентрации серотонина у мышей линии C57BL/6 и *Ldlr*^{+/-}.

Практические рекомендации

1. Оценка показателей серотонинергической системы в сочетании с артериальной жесткостью и ТКИМ рекомендованы к использованию в качестве ранней диагностики атеросклеротического ремоделирования сосудов.
2. Педиатрам и детским кардиологам рекомендовано использовать прогностическую модель для определения вероятности наличия сосудистого ремоделирования у детей с семейной гиперхолестеринемией на основе комплекса факторов - общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, серотонина в плазме крови, 5-ГИУК в плазме крови и возраста. Наличие сосудистого ремоделирования прогнозируется при значении логистической функции $P > 72\%$.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Предполагается продолжение исследования по изучению влияния серотонинергической системы на формирование сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной СГХС на фоне гиполипидемической терапии. В рамках экспериментальной части работы на генно-модифицированных мышах представляется перспективным изучение эффективности использования антагонистов серотониновых рецепторов, как препаратов, замедляющих развитие и прогрессирование атеросклероза.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Семейная гиперхолестеринемия: каскадный скрининг по пути "ребенок-родитель" / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, К. Р. Салахова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 4. – С. 342-345.
2. Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы / Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова, Л. Ф. Галимова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 231-240.
3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023685796 Российская Федерация. Оценка риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у детей с семейной гиперхолестеринемией: № 2023684258: заявл. 15.11.2023; опубл. 30.11.2023 / К. Р. Салахова, Д. И. Садыкова, Р. Р. Нигматуллина [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.
4. Роль дофамина в регуляции сердечно-сосудистой системы / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2024. – № 4. – С. 25-38.

5. Уровень липопротеина (а) у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова [и др.] // CardioСоматика. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 290-298.
6. Membrane Transporter of Serotonin and Hypercholesterolemia in Children / D. Sadykova, R. Nigmatullina, K. Salakhova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. e767.
7. Генофенотипические факторы риска атеросклеротического поражения сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией / Д. И. Садыкова, Ч. Д. Халиуллина, К. Р. Салахова [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 285-296.
8. Фено-генотипические особенности детей с семейной гиперхолестеринемией / Д. И. Садыкова, Е. С. Сладникова, К. Р. Салахова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Т. 69, № 5. – С. 75-81.
9. Изменение концентрации катехоламинов в крови как фактор риска развития атеросклеротического поражения сосудов у детей с семейной гиперхолестеринемией / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова [и др.] // Нейрохимия. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 410-420.
10. Role of Serotonin, Membrane Transporter, and 5-HT₂ Receptors in Pathogenesis of Atherosclerotic Plaque Formation in Immature Heterozygous Low-Density Lipoprotein-Receptor-Deficient Mice / D. Sadykova, R. Nigmatullina, K. Salakhova [et al.] // Int J Mol Sci. – 2025. – Vol. 26, № 13. – P. e6184.
11. Организация диспансерно-динамического наблюдения детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: опыт Республики Татарстан / Л. Ф. Галимова, Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2025. – Т. 70, № 5. – С. 157-167.
12. Серотонин, 5-ГИУК и мембранный переносчик серотонина в крови как биомаркеры семейной гиперхолестеринемии у неполовозрелых мышей с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2025. – Т. 23, № 4. – С. 30-38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГМК - гладкомышечные клетки
ДИ – доверительный интервал
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛЖ – левый желудочек
МКАТ - моноклональные антитела

МКР – межквартильный размах
ОАК – общий анализ крови
ОХ – общий холестерин
ПЦР - полимеразная цепная реакция
СГХС – семейная гиперхолестеринемия
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СПВ – скорость распространения пульсовой волны в аорте
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
5-ГИУК - 5-гидроксииндолуксусная кислота
ААСI – амбулаторный индекс жесткости артерий
AIx – индекс аугментации
(dp/dt) max - максимальная скорость нарастания давления
M – средняя арифметическая
Me - медиана
RWTT – время распространения отраженной волны
SERT - мембранный переносчик серотонина
5-НТ – серотонин