

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Васичкиной Елены Сергеевны на диссертационную работу Салаховой Марины Равиловны на тему «Клинико-диагностическое значение серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 1.5.5. Физиология человека и животных.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности и инвалидизация населения в мире. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) - наиболее распространенное генетически детерминированное нарушение липидного обмена - вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения. Несмотря на внедрение международных и национальных скрининговых программ, уровень выявляемости СГХС среди всех возрастных групп не превышает 10%.

Гетерозиготная форма СГХС, характеризующаяся длительным бессимптомным течением, сопровождается пожизненной экспозицией высоких концентраций атерогенных липидов, что обуславливает раннее структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки.

Ключевыми методами инструментальной диагностики сосудистых изменений у детей с данной патологией являются суточное мониторирование артериального давления с оценкой параметров артериальной ригидности и ультразвуковое определение толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий.

Однако в педиатрической практике применение этих методик и адекватная интерпретация полученных результатов ограничены, что актуализирует поиск новых лабораторных биомаркеров, ассоциированных с ранним изменением сосудистой стенки. Кроме того, длительное воздействие атерогенных липидов оказывает неблагоприятное влияние на миокард, способствуя развитию систолической дисфункции уже в детском возрасте.

В современной литературе обсуждается роль серотонинергической системы в патогенезе атеросклеротического поражения. Имеющиеся данные, полученные

преимущественно у взрослых пациентов, отрывочны и не систематизированы. Исследования, посвященные изучению данной системы у детей с СГХС, в доступной литературе отсутствуют.

Экспериментальные работы на животных являются неотъемлемой частью изучения молекулярных механизмов сосудистого ремоделирования. Вместе с тем, исследования на неполовозрелых гетерозиготных мышах с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности до настоящего времени не проводились.

Таким образом, исследование серотонинергической системы у детей с семейной гиперхолестеринемией, а также на соответствующих экспериментальных моделях, является актуальным научным направлением, ориентированным на совершенствование ранней диагностики субклинического атеросклероза у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Работа представляет собой современное отечественное исследование, в котором впервые комплексно охарактеризована роль серотонинергической системы в развитии и прогрессировании атеросклеротического сосудистого ремоделирования и нарушении сократимости миокарда левого желудочка при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.

В отсутствие систематических данных в отечественной и зарубежной литературе Салаховой К.Р. впервые установлено, что бессимптомное течение гетерозиготной СГХС ассоциировано с активацией серотонинергической системы: у детей с наследственной дислипидемией выявлено повышение концентраций серотонина, его метаболита и переносчика в крови. Эти изменения становятся наиболее значимыми при разделении детей с гиперхолестеринемией на подгруппы в зависимости от степени выраженности изменений в сосудах. В работе впервые определены лабораторные показатели, коррелирующие с инструментальными маркерами сосудистого ремоделирования.

Особую новизну составляет разработанная автором логистическая регрессионная модель, позволяющая на основе 7 параметров (возраст, уровни

общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, концентрации серотонина и его метаболита) оценить вероятность наличия сосудистого ремоделирования у ребенка с семейной гиперхолестеринемией.

Впервые в качестве экспериментальной модели использованы неполовозрелые гетерозиготные мыши с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности. Показано, что у данных животных, как и у детей с гетерозиготной СГХС, формируется гиперсеротонинергическое состояние. Установлена корреляция атеросклеротических изменений аорты и левого желудочка с активацией серотонинергической системы, уровнем экспрессии рецепторов серотонина и мембранного переносчика. Впервые выявлен дозозависимый отрицательный инотропный эффект моноамина на сократимость миокарда левого желудочка у генно-модифицированных мышей.

Теоретическая значимость работы состоит в обосновании нового возможного механизма ремоделирования сосудов при гетерозиготной СГХС с участием серотонинергической системы. Полученные данные создают основу для разработки новых молекулярных и биохимических биомаркеров ранней диагностики атеросклероза, а также перспективных фармакологических подходов.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендации**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Салаховой Марины Равиловны не вызывает сомнений.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, для проверки актуальности гипотезы проанализированы 245 литературных источников (из них 211 на английском языке). Размер исследуемой выборки из 58 пациентов с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма» и группы контроля – 58 условно здоровых детей, достаточен. В работе использованы современные адекватные поставленной цели и задачам лабораторные и инструментальные методы.

Работа одобрена локальным этическим комитетом и выполнена 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).

Статистическая обработка выполнена на высоком уровне с использованием современных методов. Методология выполнена корректно, в работе использованы статистические методы: тест Шапиро-Уилка для проверки нормальности распределения; критерии Манна-Уитни для сравнения групп, критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера для категориальных данных; корреляционный анализ Спирмена для поиска взаимосвязей.

#### **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Диссертационная работа Салаховой К.Р. обладает несомненной практической значимостью для специалистов в области детской кардиологии и педиатрии.

С применением современных методов статистического анализа автором выделен комплекс факторов, ассоциированных с развитием сосудистого ремоделирования при семейной гиперхолестеринемии и разработан онлайн-калькулятор, позволяющий оценить вероятность наличия сосудистых изменений у детей без использования сложных инструментальных методов диагностики.

Данный инструмент, ориентированный в первую очередь на врачей первичного звена, доступен для общего пользования и может быть рекомендован для применения в рамках диспансерного наблюдения пациентов с СГХС.

В работе установлены лабораторные особенности детей с семейной гиперхолестеринемией, обусловленные изменениями серотонинергической системы, что имеет значение для оптимизации ведения данной группы пациентов.

Результаты исследования Салаховой К.Р. позволяют выделить целевую группу детей с наследственной дислипидемией, нуждающихся в углублённом обследовании и активном диспансерном наблюдении.

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс кафедр ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, работу ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Республики Татарстан.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 160 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов, основные результаты исследования с их обсуждением, а также выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками, содержит 28 таблиц, 1 приложение.

Во введении освещена актуальность темы, обоснована необходимость проведения научной работы, четко сформулирована цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации. Задачи исследования аргументированы и адекватны поставленной цели.

Глава 1 – «Обзор литературы» отражает современное состояние исследуемой проблемы, систематизирует ключевые данные о семейной гиперхолестеринемии, сосудистом ремоделировании и изменениях левого желудочка при наследственной дислипидемии. Подробно рассмотрена роль серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в регуляции сердечно-сосудистой системы, а также подчеркивается значимость нерешенных проблем, касающихся роли серотонинергической системы в развитии и прогрессировании сосудистого ремоделирования при семейной гиперхолестеринемии. В главе выделены ключевые известные на сегодняшний день данные и сформирована теоретическая база для работы. Подробно описана роль серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в регуляции сердечно-сосудистой системы, а также обосновано использование генно-модифицированных мышей с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности в качестве экспериментальной модели

атеросклероза. Обзор литературы написан хорошим литературным языком и 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, а также принцип отбора экспериментальных животных.

Подробно описаны применяемые методы, включая статистическую обработку данных, что обеспечивает объективность полученных результатов и достоверность выводов.

В 3-ей главе «Результаты собственных исследований» представлены последовательные ответы на поставленные задачи. Глава содержит клинко-лабораторную характеристику детей с семейной гиперхолестеринемией, анализ структурно-функциональных изменений сердца и сосудов, а также результаты изучения серотонинергической системы у детей с гетерозиготной СГХС.

Установлены основные лабораторные показатели, позволяющие с высокой степенью вероятности определить наличие атеросклеротического поражения сосудов у детей с наследственной гиперхолестеринемией. На их основе разработан онлайн-калькулятор, зарегистрированный Федеральной службой по интеллектуальной собственности (свидетельство).

В 4-й главе представлены результаты экспериментального этапа исследования. В соответствии с поставленными задачами, у здоровых и генно-модифицированных мышей определены показатели серотонинергической системы, кроме того, изучены особенности экспрессии рецепторов серотонина и мембранного переносчика в аорте и левом желудочке. Дополнительно исследовано влияние серотонина на сократимость миокарда левого желудочка. Полученные данные раскрывают потенциальные механизмы сосудистого ремоделирования, верифицированного у пациентов инструментальными методами.

В главе «Заключение» автор проанализировал полученные результаты и сопоставил их с данными научной литературы, что свидетельствует о высоком уровне владения темой и понимания клинического контекста.

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.

По теме диссертации опубликовано 12 статей в научных журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных результатов диссертационных исследований, из них 7 – в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, Web of Science. Получено свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ.

Основные положения диссертационного исследования доложены на всероссийских и международных конгрессах и съездах.

#### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 5.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе «Клинико-диагностическое значение серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии» нет.

В результате ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. Какие шаги планируются для дальнейшей валидации разработанного онлайн-калькулятора на независимых когортах, и рассматриваете ли Вы возможность его мультицентральной валидации?
2. Учитывая, что пациенты с подтвержденной СГХС и повышенным уровнем ХС-ЛПНП имели показания к терапии статинами, но многие не получали ее в рамках исследования, как было организовано взаимодействие с родителями для объяснения этого решения, и чем оно было обусловлено с клинической точки зрения?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Салаховой Карины Равиловны «Клинико-диагностическое значение серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 1.5.5. Физиология человека и животных, выполненное под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Садыковой Динары Ильгизаровны, доктора биологических наук, профессора Нигмагуллиной Разины Рамазановны, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по совершенствованию ранней диагностики сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, что имеет существенное значение для педиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему клинического материала, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Салаховой К.Р. полностью соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (пункт 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1382 от 16 октября 2024 года), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 1.5.5. Физиология человека и животных.

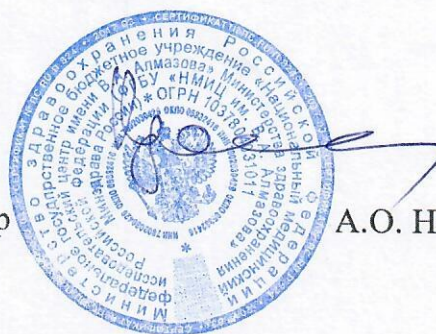
**Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела сердечно-сосудистых заболеваний у детей  
Института перинатологии и педиатрии  
ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент  
3.1.21. Педиатрия

Васичкина Е.С.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Васичкиной Елены Сергеевны заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

«31» марта 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; Телефон: 8 (812)

702-37-30; Сайт: <http://www.almazovcentre.ru>

E-mail: [finrc@almazovcentre.ru](mailto:finrc@almazovcentre.ru), [Vasichkinalena@mail.ru](mailto:Vasichkinalena@mail.ru)