

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Каюмовой Алии Фаритовны на диссертацию Салаховой Карины Равилевны на тему «Клинико-диагностическое значение серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 1.5.5. – Физиология человека и животных (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении последних десятилетий остаются ведущей причиной инвалидности и преждевременной смертности во всем мире. Атеросклероз – многоступенчатый процесс, который начинается еще внутриутробно и прогрессирует на протяжении всей жизни. Особое место в структуре болезней системы кровообращения занимают наследственные дислипидемии. Семейная гиперхолестеринемия - наиболее часто диагностируемое генетически обусловленное нарушение липидного обмена, характеризующееся повышенным уровнем общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови уже с рождения, что приводит к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Каскад реакций, возникающий при гиперхолестеринемии, приводит к структурно-функциональным изменениям в сосудах, однако при этом у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, как правило, отсутствует клиническая симптоматика заболевания. Развитие ремоделирования сосудов обусловлено множеством сложных механизмов, которые включают эндотелиальную дисфункцию, кальцификацию артерий, гиперплазию интимы и меди и пр. На сегодняшний день остается множество нерешенных вопросов, связанных с механизмом развития сосудистых изменений при наследственной дислипидемии. Например, почему у детей с семейной гиперхолестеринемией одного возраста, имеющих сходные моногенные мутации, наблюдается разная степень ремоделирования сосудов. Помимо изменений в сосудистой стенке, высокий уровень атерогенных липидов крови уже в детском возрасте существенно

нарушает функцию сердца, приводя в последующем к гипертрофии левого желудочка и ухудшению сократимости миокарда.

В современной литературе обсуждается роль серотонинергической системы как важного звена в механизме развития и прогрессирования атеросклеротических заболеваний. В высоких концентрациях серотонин вызывает нарушение физиологических процессов, приводя к повреждению сосудистой стенки, гиперкоагуляции, нарушению сократительной функции сердца. Эти эффекты реализуются через активацию рецепторов серотонина, которые располагаются на мембранах многих клеток, включая тромбоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки. Несмотря на это механизмы, лежащие в основе изменения сердца и сосудов при семейной гиперхолестеринемии, остаются не до конца изученными.

Исследования с участием экспериментальных моделей животных являются неотъемлемой основой для изучения физиологических процессов. Существует множество научных работ, проведенных на мышиных моделях, однако отсутствуют исследования, посвященные изучению роли серотонинергической системы в механизме развития и прогрессирования сосудистых нарушений на неполовозрелых гетерозиготных мышах с дефицитом рецептора липопротеинов низкой плотности.

Представленная диссертационная работа Салаховой Карины Равиловны «Клинико-диагностическое значение серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии» посвящена актуальному вопросу - изучению новых ранее неизученных механизмов развития сосудистых изменений при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Результаты работы позволят разработать новые молекулярные, биохимические биомаркеры ранней диагностики атеросклероза и стать новой терапевтической мишенью для лечения и предотвращения прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у детей и взрослых.

Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Диссертационное исследование, проведенное Салаховой К.Р., содержит неоспоримую научную новизну. Впервые выявлено, что течение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии сопровождается активацией серотонинергической системы. В работе показано, что у детей с наследственной дислипидемией определяется гиперсеротонинергическое состояние, которое характеризуется существенным повышением концентрации серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови. Диссертант доказала, что одной из причин, влияющей на развитие и прогрессирование сосудистых изменений при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, является изменение концентрации показателей серотонинергической системы в крови. Так, у детей с наиболее выраженными изменениями в сосудах определялись самые высокие концентрации серотонина.

Для оптимизации ранней диагностики сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией был предложен онлайн калькулятор, позволяющий с высокой вероятностью определить наличие сосудистых изменений у пациентов различных возрастных групп. Данная модель реализована в виде программы ЭВМ и зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности. Учитывались следующие параметры: возраст, уровень общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, концентрация серотонина и его метаболита в плазме крови.

Научная новизна диссертации, выполненной Салаховой К.Р., не вызывает сомнений и базируется на новых данных, полученных в ходе проведения экспериментальных работ. У неполовозрелых генно-модифицированных мышей, которые имели идентичные патогенные варианты в гене *LDLR* и были сопоставимого возраста с участниками клинической части исследования, также определялось гиперсеротонинергическое состояние. Несмотря на молодой возраст у генно-модифицированных мышей уже выявлялись атеросклеротические

изменения в аорте и левом желудочке, которые сопровождались повышенной экспрессией рецепторов серотонина и его метаболита. Особый научный интерес представляют результаты исследования влияния серотонина на показатели инотропной функции миокарда левого желудочка. Оказалось, что у мышей с наследственной гипохолестеринемией серотонин оказывает отрицательный дозозависимый инотропный эффект.

Результаты, полученные в исследовании, позволили диссертанту определить новый механизм сосудистых изменений при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии с участием серотонинергической системы. Материалы диссертации могут применяться в учебном процессе медицинских ВУЗов, практические рекомендации и выводы автора представляют интерес как для педиатрии, так и для физиологии.

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

Диссертация Салаховой К.Р. выполнена на высоком методическом уровне, о чем свидетельствует комплексный подход к решению актуальной задачи современной науки – определению клинико-диагностического значения серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с экспериментальным обоснованием новых механизмов атеросклероза. Данная цель была обозначена автором путем изучения отечественной и зарубежной литературы и решена при помощи расчетов, основанных на собственном клиническом материале.

Научная работа представляет собой клинико-экспериментальное исследование с оригинальным дизайном, подробно и понятно изложенным в методической части диссертации.

Работа 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).

Достоверность полученных данных в работе Салаховой К.Р. обосновывается достаточным числом пациентов (58 детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с патогенным вариантом в гене *LDLR*, 48 неполовозрелых гетерозиготных мышей линии C57BL/6JGpt-Ldlr^{em1Cd82}/Gpt (Ldlr +/-) в возрасте 5-7 недель), использованием современных и информативных лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования, соответствующим поставленным целям и задачам.

Статистические методы включали в себя описательную статистику, однофакторный и многофакторный анализ, логистическую регрессию, ROC-анализ.

Репрезентативность выборки, корректность статистической обработки и интерпретации полученных данным позволяют сделать вывод об объективности результатов. Научные положения и выводы согласуются с целью и задачами исследования. Практические рекомендации, предложенные автором, научно обоснованы.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Салаховой К.Р. построена по классическому принципу, изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 245 источников, из которых 211 зарубежных авторов. Автор отмечает перспективы дальнейшей разработки темы как в области педиатрии, так и физиологии. Работа хорошо иллюстрирована и содержит 28 таблиц, 28 рисунков, 1 приложение.

Во введении автором подчеркивается актуальность работы, излагаются предпосылки формирования цели и задач исследования, которые четко сформулированы и отражают суть раскрываемой проблемы, степень

разработанности темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, степень достоверности результатов.

В обзоре литературы автор демонстрирует широкий научный кругозор, в полной мере отразив современные научные взгляды по теме диссертационной работы. Диссертант подробно описывает современные представления о семейной гиперхолестеринемии, известных механизмах развития ремоделирования сосудов и изменения левого желудочка при наследственной дислипидемии. Особый интерес представляют подразделы, посвященные роли серотонина в регуляции сердечно-сосудистой системы и возможностям использования животных моделей атеросклероза, в частности генно-модифицированных мышей с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности. Текст изложен понятным языком, стилистически верно выстроен, что позволяет автору максимально точно раскрыть исследуемую научную проблему и степень ее разработанности.

Вторая глава диссертации посвящена материалам, методам и дизайну исследования, детальному описанию методов статистической обработки данных. Автор описывает критерии включения и невключения детей в исследование, принцип разделения пациентов на группы, подробно объясняет формирование экспериментальных групп животных.

Третья и четвертая главы диссертационной работы Салаховой К.Р. посвящены описанию полученных результатов. В третьей главе подробно описаны клинико-лабораторные характеристики и структурно-функциональные изменения сердца и сосудов у детей обследуемых групп. Особое место в работе занимают данные, касающиеся изучения серотонинергической системы у детей с наследственной дислипидемией. Автор показал, что высокие концентрации серотонина, его метаболита и переносчика коррелируют с инструментальными маркерами сосудистого ремоделирования и показателями липидного профиля. Полученные результаты позволили определить комплекс факторов, оказывающих сочетанное влияние на развитие сосудистых изменений при семейной гиперхолестеринемии. В четвертой главе представлены результаты

экспериментальной части работы. Диссертант доказал, что у мышей с патогенным вариантом в гене *LDLR* также как и у детей, определяется гиперсеротонинергическое состояние. Дополнительно автор проанализировал результаты морфологического исследования и показал, что в формирующихся атеросклеротических бляшках повышена экспрессия рецепторов серотонина и его переносчика. Кроме того, оценка влияния серотонина на сократительную функцию миокарда левого желудочка позволила определить отрицательный инотропный эффект моноамина. Безусловным украшением работы является системный структурированный подход к описанию выявленных изменений. Каждая из глав собственных исследований заканчивается коротким резюме с элементами обсуждения, что логично завершает данный сегмент повествования и также является достоинством работы.

В заключении приводится подробное и логичное обсуждение полученных результатов исследования и сопоставление их с имеющимися в мировой литературе данными.

Автором четко сформулированы выводы исследования, соответствующие задачам, а также практические рекомендации, обоснованные полученными результатами. На основании вышеизложенного ясно, что диссертационная работа Салаховой К.Р. проведена на высоком методическом уровне.

По результатам проведенного исследования автором опубликовано 11 научных работ, в том числе 11 в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, из них 7 – в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, Web of Science. Материалы работы представлены на ведущих конференциях всероссийского и международного уровня.

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

Диссертация выполнена в соответствии с предъявляемыми современными требованиями, представляет самостоятельное, логически завершенное научное

исследование, в котором предложено решение важных научных и практических задач, соответствующих заявленным научным специальностям. Общее впечатление от диссертационной работы положительное. Замечаний по диссертации нет. Оформление диссертации соответствует установленным требованиям и способствует наглядному восприятию материала.

Автореферат отражает все этапы проведённого исследования является информативным, кратким отражением диссертации.

По результатам экспертизы диссертации появилась необходимость получить ответы на следующие вопросы:

1. Как Вы объясняете возникновение отрицательного инотропного эффекта полосок миокарда левого желудочка при повышающихся концентрациях серотонина у генно-модифицированных мышей?

2. Какова роль рецепторов серотонина 5-НТ2А и 5-НТ2В в механизме развития сосудистых изменений при семейной гиперхолестеринемии?

3. Как Вы считаете, увеличение концентрации серотонина в крови - первичное состояние? Или вторичное, связанное с гиперхолестеринемией?


Заключение

Диссертация Салаховой К.Р. на тему «Клинико-диагностическое значение серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 1.5.5. – Физиология человека и животных, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Садыковой Д.И., доктора биологических наук, профессора Нигматуллиной Р.Р., является завершённой самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по совершенствованию ранней диагностики сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной семейной

гиперхолестеринемией, а также представлен новый механизм сосудистых изменений при участии серотонинергической системы.

По своей актуальности, объему исследований, научно-практической значимости научных положений, выводов и рекомендаций, научной новизне и достоверности полученных результатов 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
д.м.н., профессор, ЗДН РБ
зав. кафедрой нормальной физиологии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России


А.Ф. Каюмова

«07» апреля 2026 г.

Подпись д.м.н., проф. Каюмовой А.Ф.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

д.фарм.н., профессор

Подпись: проф. Каюмова А.Ф.


С.А. Мещерякова
ПОДПИСЬ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России); адрес: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Телефон: (347) 272-11-60; адрес электронной почты: rektorat@bashgmu.ru; сайт: <https://bashgmu.ru>