

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии

Комплексная оценка метаболизма серотонина у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией

Специальность: 8D10100 - Медицина

Исполнитель: Оспанова Мария Дауренбековна

Научные консультант: Миндубаева Фарида Анваровна, д.м.н., профессор кафедры физиологии НАО «Карагандинский медицинский университет», г. Караганда, Республика Казахстан.

Зарубежный научный консультант: Садыкова Динара Ильгизаровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Казань, Российская Федерация.

Актуальность исследования. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) по праву рассматривается как одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений врожденных пороков сердца (ВПС) у детей. В основе патогенеза лежит повышение давления, фиксируемое в системе легочной артерии. Под его воздействием запускается процесс прогрессирующего ремоделирования сосудистого русла легких, что неизбежно влечет за собой нарастающую перегрузку правых отделов сердца. Закономерным финалом патогенеза становится формирование хронической сердечной недостаточности. Говоря о масштабах проблемы и обращаясь к данным эпидемиологии, мы видим, что врожденные пороки сердца (ВПС) встречаются примерно у 8 младенцев из 1000 новорожденных. Причем, если проследить судьбу этих пациентов, окажется, что практически каждый третий из них на том или ином этапе заболевания сталкивается с проявлениями легочной гипертензии (ЛГ). Подавляющее большинство случаев (86%) вторичной ЛАГ приходится на младенцев с транзиторной ЛАГ, включая пациентов с корригируемыми врожденными пороками сердца. Формирование ЛАГ существенно утяжеляет клиническое течение ВПС, ассоциируется с высоким риском необратимых сосудистых изменений и значительно повышает летальность, особенно в условиях поздней диагностики и несвоевременного проведения радикальной хирургической коррекции [1-4].

Несмотря на значительный прогресс в кардиохирургии и внедрение современных методов ранней коррекции ВПС, проблема ЛАГ в детской кардиологии сохраняет свою актуальность. Несмотря на успешное устранение анатомического дефекта и последующую нормализацию системной гемодинамики, у определенной части пациентов по-прежнему регистрируются признаки легочной гипертензии, варьирующие по степени своей выраженности [5]. Подобная клиническая картина вызывает исследовательский интерес, фокусируя его на изучении тонких молекулярных и биохимических механизмов, инициирующих и поддерживающих патологический процесс. Особое значение приобретает поиск патогенетически значимых маркеров или биологических индикаторов, способных объективно отражать динамику заболевания и служить критерием эффективности проводимой терапии.

В патогенезе ЛАГ, развивающейся на фоне ВПС, ключевым пусковым фактором выступает длительно существующий патологический сброс крови. Речь идет о шунтировании крови как через внутрисердечные сообщения (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородок), так и через внесердечные коммуникации, например, открытый артериальный проток. Хроническая объемная перегрузка малого круга кровообращения, возникающая при этом, приводит к критическому повышению сдвигового напряжения на эндотелий сосудистой стенки, провоцируя стойкий спазм легочных артерий и постепенно формируя эндотелиальную дисфункцию. Запускающийся вслед за этим каскад патологических реакций, таких как гипертрофия меди, пролиферация гладкомышечных клеток и прогрессирующее утолщение интимы, которое составляет морфологическую основу ремоделирования легочных сосудов, неуклонно снижая их реактивность. Достигнув определенного этапа

развития, эти структурные изменения приобретают необратимый характер, что делает невозможным восстановление нормальной легочной гемодинамики даже при блестяще выполненной хирургической коррекции порока [5, 6].

Одним из ключевых факторов сосудистого ремоделирования при ЛАГ является серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), обладающий выраженным вазоконстрикторным и митогенным действием. В ряде исследований показано, что повышение концентрации серотонина в крови ассоциировано с гиперплазией гладкомышечных клеток сосудистой стенки, усиленной экспрессией серотониновых рецепторов и транспортера серотонина (SERT), а также активацией внутриклеточных сигнальных каскадов, способствующих пролиферации и ремоделированию легочных артерий. У пациентов с ЛАГ на фоне ВПС описаны некоторые изменения серотонинергической системы. Вместе с тем большинство опубликованных работ носят поперечный характер и не позволяют в полной мере оценить динамику изменений серотонинергической системы в до- и послеоперационном периоде, что существенно ограничивает возможности практического применения этих показателей в качестве биомаркеров мониторинга состояния пациентов [7, 8].

Наряду с серотонинергической системой, наше исследование включило в себя изучение инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). ИФР-1 участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток, модуляции ангиогенеза и реализации адаптационных реакций сосудистой стенки, возникающих в ответ на механический или гипоксический стресс. Анализируя доступную литературу, можно обнаружить данные, свидетельствующие об изменении концентрации ИФР-1 при различных формах ЛГ. Однако результаты этих работ, будучи крайне неоднозначными, демонстрируют выраженную зависимость от возраста пациентов, стадии патологического процесса и характера проводимой терапии. Особенно фрагментарными и ограниченными представляются сведения, касающиеся роли ИФР-1 в когорте детей с ВПС, отягощенными ЛАГ. Крайне мало данных и о динамике этого фактора после хирургической коррекции порока, что диктует нам необходимость проведения целенаправленных исследований в этом направлении [9].

Существующие на сегодняшний день диагностические и лечебные подходы к ведению детей с ВПС и ЛАГ фокусируются преимущественно на клинических и инструментальных показателях. Биохимические же и молекулярные маркеры, напрямую отражающие ключевые звенья патогенеза, остаются невостребованными и недостаточно интегрированными в реальную клиническую практику. Подобное положение вещей делает особенно актуальным проведение комплексного анализа тех регуляторных систем, которые задействованы в формировании и прогрессировании легочной сосудистой патологии.

Комплексное исследование метаболизма серотонина, его основного метаболита (5-гидроксииндолуксусной кислоты – 5-ГИУК) и ИФР-1 у детей с ЛАГ, изучаемых в динамике до и после операции, открывает новые перспективы. Подобный интегративный подход, позволяющий существенно углубить

понимание патогенетических механизмов, отвечающих за развитие и персистирование легочной гипертензии при ВПС, и выявить потенциальные биомаркеры. Последние, в свою очередь, могли бы стать надежным инструментом для ранней диагностики, объективного прогнозирования течения заболевания и, что особенно важно, для количественной оценки эффективности выполненной хирургической коррекции.

Цель исследования – провести комплексную оценку метаболизма серотонина у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Исследовать состояние серотонинергической системы у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией, по показателям метаболизма, транспорта и рецепции серотонина в плазме крови, тромбоцитарном пуле и моче.
2. Оценить уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в плазме и тромбоцитах и проанализировать его взаимосвязь с параметрами серотонинергической системы и клинико-инструментальными характеристиками пациентов.
3. Сформировать интегральные диагностические индексы на основе исследуемых биохимических и молекулярных показателей и оценить их взаимосвязь с клинико-инструментальными параметрами для определения диагностической и прогностической значимости данных индексов.
4. Оценить взаимосвязь интегральных индексов с клинико-инструментальными параметрами и определить диагностическую и прогностическую значимость данных индексов.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение динамики метаболизма серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме и моче у детей раннего возраста с ВПС, осложненными легочной артериальной гипертензией ЛАГ, до и после хирургической коррекции.

Проведенное нами исследование убедительно демонстрирует, что у пациентов, страдающих ЛАГ, регистрируются глубокие изменения концентрации серотонина и его основного метаболита. Эти сдвиги, отражая сложную картину патофизиологических процессов, разворачивающихся в сосудистом русле малого круга кровообращения и непосредственно в легочной сосудистой стенке, заслуживают особого внимания.

Впервые нами получены данные, устанавливающие прямую взаимосвязь между уровнем серотонина, циркулирующего в плазме, и его транспортной активностью, опосредованной тромбоцитами. Более того, прослежена четкая динамика этих показателей, претерпевающих характерные изменения после выполненного хирургического вмешательства.

Несмотря на имеющиеся в литературе указания на роль ИФР-1 в регуляции сосудистого тонуса и ремоделирования, его поведение при ЛАГ, развившейся на фоне ВПС у детей, оставалось неизученным. Полученные нами результаты заполняют этот пробел, позволяя рассматривать ИФР-1 в качестве

дополнительного, патогенетически значимого маркера, отражающего процессы ремоделирования сосудистой стенки в этой сложной категории больных.

Впервые осуществлен и сравнительный анализ динамики ИФР-1 во взаимосвязи с показателями серотонинового обмена. Проведенное сопоставление позволило выявить ранее неизвестные патогенетические звенья, ответственные за прогрессирование легочной гипертензии даже после успешно проведенного хирургического лечения.

Анализируя ранние исследования, посвященные ЛАГ у детей, нельзя не заметить их фрагментарность: отдельные параметры серотонинергической системы, будь то концентрация серотонина, уровень его метаболита (5-ГИУК) или активность транспортера SERT, изучались изолированно. Комплексной же оценки метаболизма серотонина как целостной, интегративной системы у детей с ВПС, отягощенными ЛАГ, до сих пор не предпринималось (в доступной нам научной литературе). В настоящей работе этот пробел восполнен: впервые представлено обобщенное исследование, охватывающее ключевые звенья обмена серотонина и прослеживающее их в динамике как до, так и после оперативной коррекции порока.

В совокупности полученные результаты позволяют с новых позиций охарактеризовать влияние серотонинергической системы и ИФР-1 на развитие и течение ЛАГ у детей с ВПС, существенно расширяют существующие представления о метаболических аспектах сосудистого ремоделирования, а также открывают дополнительные возможности для оценки эффективности выполненного хирургического вмешательства.

Получены свидетельства на объекты интеллектуальной собственности: № 55841 от 17 марта 2025 года «Перспективы использования инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в молекулярных технологиях диагностики и лечения легочной гипертензии у детей»; № 66780 от 28 января 2026 года «Использование 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) как способ ранней диагностики и прогнозирования легочной гипертензии у детей» (Приложения В, Г).

Практическая значимость. Практическая значимость выполненного нами исследования определяется прежде всего возможностью использовать полученные результаты для совершенствования диагностики, проведения мониторинга и повышения точности прогнозирования течения ЛАГ, развившейся у детей на фоне ВПС. Не менее значимым представляется и применение этих данных для объективной оценки эффективности выполненной хирургической коррекции порока как перспектива для будущих исследований.

В ходе работы нами идентифицированы конкретные биохимические маркеры, являющиеся достаточно чувствительными и отражающие как степень выраженности гипертензивных изменений в малом круге, так и динамику процессов сосудистого ремоделирования. Определение концентрации серотонина и его основного метаболита 5-ГИУК в плазме крови и в моче, проводимое до операции и после нее, может служить надежным инструментом для оценки результативности хирургического лечения, а также уменьшения легочной гипертензии. Кроме того, этот подход позволяет контролировать

ситуацию в послеоперационном периоде, своевременно выявляя случаи персистенции легочной гипертензии.

Отдельно следует подчеркнуть выявленную нами диагностическую и прогностическую значимость биомаркеров у детей с ВПС, осложненными ЛАГ. Используя эти показатели в клинической практике, мы получаем возможность реализовать персонифицированный подход к ведению пациентов, более точно определять степень риска развития остаточной легочной гипертензии и прогнозировать отдаленные результаты хирургической коррекции с большей долей уверенности.

Получены и совершенно новые данные, касающиеся динамики ИФР-1 у данной категории больных. Выявленные закономерности позволяют рассматривать ИФР-1 в качестве потенциального маркера, чутко реагирующего на процессы ремоделирования сосудистой стенки. Будучи включенным в стандартные диагностические алгоритмы, анализ динамики ИФР-1 может существенно оптимизировать тактику ведения пациентов, перенесших хирургическую коррекцию порока.

Представляется очевидным, что комплексное исследование метаболизма серотонина и его производных, дополненное анализом ИФР-1, открывает новые возможности для более тонкой и точной оценки состояния легочного сосудистого русла. Такой подход позволяет своевременно выявлять формирующуюся вторичную легочную гипертензию, а также проводить мероприятия, направленные на профилактику ее дальнейшего прогрессирования.

Полученные нами результаты, безусловно, найдут применение в клинической практике – в работе кардиологов, кардиохирургов и педиатров, сталкивающихся с этой сложной патологией на ежедневной основе. Кроме того, основные положения и выводы исследования уже интегрированы в учебный процесс НАО «Карагандинский медицинский университет», способствуя подготовке будущих специалистов.

Внедрение предложенных нами диагностических и прогностических подходов в повседневную практику здравоохранения будет способствовать повышению качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с ВПС, позволит снизить риск развития остаточной легочной гипертензии и в итоге повысить эффективность хирургического лечения этой тяжелой категории больных.

Положения выносимые на защиту.

1. Нарушения серотонинергической регуляции при легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца характеризуются изменением распределения серотонина, проявляющимся снижением его внутритромбоцитарного депонирования при тенденции к повышению циркулирующих уровней (более чем в 3 раза относительно контроля) на фоне отсутствия устойчивых межгрупповых различий в концентрации мембранного переносчика SERT. Данные особенности отражают дисрегуляцию процессов депонирования и транспорта серотонина как одного из патофизиологических механизмов данного заболевания.

2. Метаболизм серотонина при легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца характеризуется изменением баланса его катаболизма и выведения, что проявляется снижением концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в плазме крови (в 1,4 раза) при одновременном повышении ее экскреции с мочой (в 6,6 раза). Выявленные особенности свидетельствуют о дисбалансе между циркулирующим и метаболическими звеньями серотонинергической системы.
3. Легочная артериальная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца ассоциируется со снижением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в плазме крови (в 1,9 раза) при отсутствии статистически значимых изменений его внутритромбоцитарного содержания, что указывает на преимущественную роль системного пула факторов роста в патогенезе данного заболевания.
4. Формирование интегральных диагностических индексов на основе показателей серотонинергической системы и ИФР-1, таких как 5-ГИУК тромбоциты/плазма (повышен в 1,5 раза), SERT/серотонин (повышен в 1,6 раза) и ИФР-1 плазма/тромбоциты (снижен в 14,9 раза) у пациентов по сравнению с контролем, позволяет количественно охарактеризовать межкомпарментное перераспределение метаболитов и факторов роста при легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца.
5. Оценка взаимосвязи полученных интегральных индексов с клинико-инструментальными параметрами позволяет определить их высокую диагностическую и прогностическую значимость при легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца, что подтверждается наличием сильных корреляций с гемодинамическими показателями и высокой чувствительностью и специфичностью по данным ROC-анализа.

Внедрение результатов исследования. Результаты настоящего исследования внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии с курсом неонатологии посредством использования полученных научных данных при преподавании дисциплины «Педиатрия в общей врачебной практике» студентам 6 курса специальности 6В10102 - «Медицина», дисциплины «Лечение детей и подростков в стационаре» для студентов 5 курса специальности 6В10108 «Педиатрия». Основные положения и выводы работы интегрированы в тематические лекции, практические занятия и клинические разборы (Приложения А, Б).

Личный вклад автора. Диссертантом самостоятельно выполнен подбор и анализ научной литературы, разработан план исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования, определены критерии включения и исключения пациентов, а также проведен сбор клинического материала и оформление медицинской документации. Лабораторная часть исследования выполнена совместно с научными сотрудниками лаборатории института наук о жизни Ахмалтдиновой Л.Л., Авдиенко О.В. Диссертантом осуществлены статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, формулировка выводов и оформление текста диссертационной работы.

Исследование проведено в рамках грантового проекта ИРН AP14871767 «Разработка инновационных молекулярных технологий диагностики и оценки эффективности лечения легочной артериальной гипертензии у детей дошкольного возраста» 2022-2024, в котором диссертант выступал ответственным исполнителем на всех этапах работы.

Апробация работы. Основные положения исследования доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях:

34th European Pediatrics Conference (Цюрих, Швейцария, 9-10 октября 2023 года), где диссертантом был представлен устный доклад на тему «Study of Serotonin Metabolism in Children with Congenital Heart Defects»; 10-м Конгрессе Европейской академии педиатрических обществ (EAPS 2024) (Вена, Австрия, 17-20 октября 2024 года), где диссертант выступила с устным докладом «Biomarkers for Diagnosing and Monitoring Pulmonary Hypertension in Children with Congenital Heart Defects»; XX Международная / XXIX Всероссийская Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, март 2025 года), где диссертантом был представлен устный доклад на тему «Insulin-like growth factor-1 as an indicator of the effectiveness of surgical treatment of congenital heart disease complicated by pulmonary arterial hypertension».

Опубликованы следующие тезисы: в сборнике научных работ X юбилейного Конгресса «Легочная гипертензия – 2022» (Россия, Москва); XII Всероссийского конгресса «Детская кардиология – 2022» (Россия, Москва, 8–10 декабря 2022 года); постерный доклад «Клинический случай легочной артериальной гипертензии у ребенка с врожденным пороком сердца: трудности диагностики и лечения» представлен на VI Центрально-Азиатской международной научно-практической конференции «Образование будущего: ветер перемен» (Караганда, Казахстан, 20–21 апреля 2023 года); тезис «Роль тромбоцитарного звена и серотониновой системы в развитии легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца» опубликованы в сборнике тезисов Всероссийского конгресса «Легочная гипертензия – 2023» (Россия, Москва, 14–15 декабря 2023 года); тезис «Влияние избытка серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза на активность мембранного переносчика серотонина в раннем постнатальном онтогенезе» опубликованы по материалам XXIV съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 года); тезис «Особенности метаболизма серотонина и экспрессии инсулиноподобного фактора роста-1 у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией» II Всероссийская конференция "Самойловские чтения" (Россия, Казань, 30.01.2026)

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них: 2 статьи в научных изданиях Казахстана, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и образования МНВО РК, 3 статьи в международных научных изданиях, входящих в информационную базу данных Scopus, 1 монография; 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

Дизайн исследования, материалы и методы исследования:

Дизайн исследования - проспективное продольное сравнительное исследование (проспективный когортный анализ). Выбор данной модели обусловлен целью оценки динамических изменений концентрации биомаркеров в биологических средах (плазма, тромбоциты, моча) у одной и той же когорты пациентов до и после оперативной коррекции ВПС. Проспективный характер сбора данных обеспечил высокий уровень контроля над процессом и минимизировал риски ретроспективных искажений.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом Карагандинского медицинского университета (протокол №37 от 29.03.2022). Интересы и права всех несовершеннолетних участников были защищены посредством получения письменного информированного согласия от их родителей или законных представителей.

Формирование выборки проходило в период с июня 2022 года по декабрь 2024 года. Дети были поделены на три группы:

- I группа (n=46) - сформирована из детей с верифицированным диагнозом ВПС, осложненного ЛАГ, на базе кардиохирургического отделения КГП «Многопрофильная больница №2 г. Караганды». Все пациенты этой группы прошли базовое обследование (точка T1) перед плановым оперативным вмешательством.
- II группа (n=32) - сформирована из исходной когорты и включила в себя детей, которые завершили продольное наблюдение и были повторно обследованы в плановом послеоперационном периоде (точка T2). (на момент выписки из стационара, что совпадало с физиологической регенерацией тромбоцитов). Выбывание 14 пациентов было связано с организационными и логистическими причинами последующего наблюдения.
- III группа (n=24) - группа сравнения (контрольная). Для определения референсных значений изучаемых биомаркеров и проведения сравнительного анализа была набрана группа условно здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. Контрольная группа была обследована однократно.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Поскольку распределение большинства показателей отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й;75-й перцентили]. При выявлении статистически значимых различий ($p < 0,05$) для попарного сравнения независимых групп применялся U-критерий Манна–Уитни, а для оценки различий между связанными выборками использовался парный тест Уилкоксона.

Для оценки взаимосвязи между параметрами применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Диагностическая эффективность изучаемых биомаркеров оценивалась с помощью анализа операционных характеристик (ROC-анализ) с расчетом площади под кривой (AUC), оптимальной точки отсечения, чувствительности и специфичности. Во всех видах анализа статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Выводы:

1. Выявлены изменения параметров серотонинергической системы, проявляющиеся нарушением компартментного распределения серотонина при относительной сохранности мембранного транспорта. Концентрация серотонина в плазме крови у пациентов с ВПС, осложненными ЛАГ, характеризовалась более высокими значениями по сравнению с контрольной группой (Ме 32,27 и 31,00 нг/мл против 10,10 нг/мл), при отсутствии значимых различий между до- и послеоперационным периодами. Одновременно установлено статистически значимое снижение концентрации серотонина в тромбоцитах по сравнению со здоровыми детьми ($p=0,049$), тогда как концентрация SERT в тромбоцитарном пуле существенно не различалась между группами ($p>0,05$). Полученные данные указывают на диссоциацию между циркулирующим серотонином и его внутриклеточным депонированием.
2. Установлено, что концентрация 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с ВПС и ЛАГ была ниже по сравнению с контрольной группой (Ме 8,20 и 8,81 нг/мл против 11,33 нг/мл; $p=0,02$). При этом уровень 5-ГИУК в моче был достоверно выше у детей с ВПС и ЛАГ до операции по сравнению с контрольной группой (Ме 6,55 против 1,00 нг/ммоль креатинина; $p=0,026$) и характеризовался снижением после хирургической коррекции. Концентрация 5-ГИУК в тромбоцитах статистически значимо не различалась между группами, что свидетельствует о преимущественном вовлечении процессов катаболизма и выведения серотонина при относительной стабильности внутритромбоцитарного депо метаболита.
3. Выявлено статистически значимое снижение уровня ИФР-1 в плазме крови у пациентов с ВПС, осложненными ЛАГ, по сравнению с контрольной группой. Медиана концентрации ИФР-1 составила 8,90 нг/мл до операции и 11,42 нг/мл после операции против 17,01 нг/мл у условно здоровых детей ($p=0,000074$). Концентрация ИФР-1 в тромбоцитах между группами существенно не различалась ($p>0,05$), несмотря на тенденцию к более высоким значениям до оперативной коррекции, что указывает на преимущественное вовлечение циркулирующего пула фактора роста в патогенетические механизмы легочной артериальной гипертензии.
4. Диагностическую ценность в оценке нарушений метаболизма при ЛАГ подтвердили интегральные индексы: 5-ГИУК тромбоциты/плазма, SERT/серотонин и, особенно, ИФР-1 плазма/тромбоциты ($AUC=0,929$; чувствительность 95%, специфичность 86%), отражающие межкомпаратментное перераспределение изучаемых биомаркеров.
5. Установленные корреляционные взаимосвязи между биомаркерами серотонинергической системы, интегральными индексами и гемодинамическими показателями отражают их патофизиологическую значимость при ЛАГ. Так, уровень ИФР-1 в плазме крови и индекс ИФР-1 плазма/тромбоциты демонстрировали обратную корреляцию с расчетным систолическим давлением в легочной артерии ($r=-0,44$ и $r=-0,65$ соответственно; $p<0,05$), что указывает на связь дефицита и

перераспределения ИФР-1 с нарастанием легочной гипертензии. Показатели метаболизма серотонина характеризовались разнонаправленными корреляциями с гемодинамическими параметрами: концентрация 5-ГИУК в плазме крови обратно коррелировала с расчетным систолическим давлением в легочной артерии ($r=-0,42$; $p<0,05$), тогда как уровень 5-ГИУК в моче и интегральные индексы 5-ГИУК плазма/моча и 5-ГИУК тромбоциты/плазма имели прямую корреляцию с данным показателем ($r=0,49$; $r=0,52$ и $r=0,49$ соответственно; $p<0,05$), что отражает усиление катаболизма серотонина и нарушение баланса между биологическими средами при прогрессировании ЛАГ.

6. По данным ROC-анализа наибольшей диагностической точностью в выявлении легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца характеризовались уровень 5-ГИУК в моче ($AUC=0,871$), концентрация ИФР-1 в плазме крови ($AUC=0,781$) и индекс ИФР-1 плазма/тромбоциты ($AUC=0,929$), что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности данных показателей и степенью сосудистого ремоделирования.

Объем и структура диссертации. Диссертация содержит 103 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, основной части (материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения с выводами, 28 таблиц, 12 рисунков, список литературы, включающий в себя 113 источника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Humbert M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *European Heart Journal*. - 2022. - Vol. 43(38). - P. 3618-3731.
2. Abman S.H. et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society // *Circulation*. - 2015. - Vol. 132. - P. 2037-2099.
3. Hansmann G. et al. 2019 Updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN) // *J Heart Lung Transplant*. - 2019. - Vol. 38. - P. 879-901.
4. Xu Z.Y. et al. Risk factors for death and the clinical features of different subtypes of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. - 2020. - Vol. 48. - P. 315-322.
5. Gorbachevsky S., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1: Definition, classification and initial examination of patients // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. - 2021. - Vol. 66(5). - PP.28-37.
6. MacLean M. et al. Serotonin and Pulmonary Hypertension; Sex and Drugs and ROCK and Rho // *Comprehensive Physiology*. - 2022. - Vol. 12, №4. - P. 1-16.
7. Huang Y.Z. et al. Pulmonary Hypertension Induces Serotonin Hyperreactivity and Metabolic Reprogramming in Coronary Arteries via NOX1/4-TRPM2 Signaling Pathway // *Hypertension*. - 2024. - Vol. 81(3). - P. 582-594.
8. Nies M. et al. Proteomics discovery of pulmonary hypertension biomarkers: Insulin-like growth factor binding proteins are associated with disease severity // *Pulmonary Circulation*. - 2022. - Vol. 12.
9. Ivy D. et al. Embracing the challenges of neonatal and paediatric pulmonary hypertension // *European Respiratory Journal*. - 2024. - Vol. 64(4). - P. 2401345.