

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии имени академика Е.И.
Чазова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских
наук, профессор, академик РАН
Боицов Сергей Анатольевич



2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени
академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации на диссертационную работу Сухачевой Татьяны Владимировны на
тему: «Морфология ремоделирования миокарда межжелудочковой
перегородки при гипертрофической кардиомиопатии и тетраде Фалло»,
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 1.5.22 - Клеточная биология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Сухачевой Татьяны Владимировны посвящена
актуальной с теоретической и практической точки зрения теме - поиску
закономерностей развития гипертрофии миокарда, обусловленной разными
формами сердечно-сосудистой патологии. Гипертрофия миокарда – один из
важнейших компенсаторно-приспособительных механизмов, который

реализуется на клеточном уровне у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) уже в первые месяцы после рождения и необходим для компенсации сократительной дисфункции белков саркомера, обусловленной их мутациями, а у пациентов с тетрадой Фалло – активируется вследствие гемодинамической перегрузки и гипоксемии, вызванных врожденным пороком сердца. Оценка характера и динамики изменения структуры кардиомиоцитов при активизации и торможении гипертрофии миокарда напрямую связаны с прогнозом послеоперационного периода с оценкой риска рецидива развития повторной гипертрофии.

Цель диссертационной работы состояла в анализе динамики морфофункциональных изменений миокарда межжелудочковой перегородки в условиях её ремоделирования при гипертрофии разного генеза: у пациентов с ГКМП и тетрадой Фалло.

Научная новизна

В работе Сухачевой Т.В. впервые проведено комплексное сравнительное исследование морфологии миокарда межжелудочковой перегородки при ГКМП и тетраде Фалло, которое позволило определить роль пролиферации кардиомиоцитов и кардиальных прогениторных клеток, а также ремоделирования кардиомиоцитов с элементами их дедифференцировки у детей и взрослых пациентов в развитии и поддержании гипертрофии разного генеза. Для характеристики ремоделирования миокарда при ГКМП и тетраде Фалло в работе впервые были предложено оценивать большой комплекс морфологических параметров, включающий размер и ploидность кардиомиоцитов, содержание в них миофибрилл, экспрессию предсердного натрийуретического пептида, локализацию коннексин 43-содержащих щелевых контактов, содержание пролиферативно-активных кардиомиоцитов и $c\text{-kit}^+/\text{sarc } \alpha\text{-act}^+$ - кардиальных прогениторных клеток, ультраструктуру кардиомиоцитов, объём интерстициальной ткани. Полученные результаты

позволили впервые установить существенные различия в характере и механизмах ремоделирования миокарда при ГКМП и Тетраде Фалло. Так у пациентов с ГКМП увеличение содержания ДНК осуществляется преимущественно за счёт полиплоидии одноядерных кардиомиоцитов, а у пациентов с тетрадой Фалло — за счёт увеличения доли многоядерных кардиомиоцитов. Впервые продемонстрировано, что только у пациентов с ГКМП экспрессия предсердного натрийуретического пептида является ключевым фактором ремоделирования миокарда межжелудочковой перегородки и связана с его гипертрофией, в отличие от пациентов с тетрадой Фалло. Впервые получены данные, свидетельствующие о том, что при ГКМП, но не при тетраде Фалло содержание пролиферативно-активных кардиомиоцитов и кардиальных прогениторных клеток коррелирует с увеличением толщины межжелудочковой перегородки и морфологическими признаками дедифференцировки кардиомиоцитов (утратой миофибрилл, перемещением коннексин 43-содержащих щелевых контактов из вставочных дисков на боковые поверхности кардиомиоцитов, реактивацией синтеза предсердного натрийуретического пептида).

Теоретическое и практическое значение полученных автором результатов

Полученные на большом интраоперационном биопсийном материале в работе Сухачевой Т.В. данные позволили определить комплекс взаимосвязанных изменений межжелудочковой перегородки миокарда, которые могут служить морфологическими маркерами его гипертрофии при двух видах сердечно-сосудистой патологии миокарда разного генеза — при ГКМП и тетраде Фалло. В диссертационном исследовании продемонстрирована определяющая роль полиплоидии кардиомиоцитов в гипертрофии миокарда за счёт увеличения ploидности одноядерных кардиомиоцитов при ГКМП и увеличения доли многоядерных кардиомиоцитов при тетраде Фалло. Автором предложен новый метод

количественной оценки локализации коннексин 43-содержащих щелевых контактов кардиомиоцитов. Установлен вклад гипертрофии, гиперплазии кардиомиоцитов и активации кардиальных прогениторных клеток в ремоделирование миокарда при ГКМП и тетраде Фалло. Для определения закономерности ремоделирования миокарда при двух видах гипертрофии предложено использовать корреляционные матрицы, объединяющие статистически значимые клиничко-морфологические взаимосвязи.

Указанные данные, полученные Сухачевой Т.В. в ходе диссертационного исследования, имеют практическое значение и могут быть использованы кардиологами, кардиохирургами при диагностике и лечении больных с ГКМП и тетрадой Фалло. Результаты представляются важными для клеточных биологов и патоморфологов, ежедневная работа которых связана с фундаментальными научным и клиническими диагностическими исследованиями миокарда пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Более того, данные комплексной оценки морфологических параметров миокарда межжелудочковой перегородки детей и взрослых с ГКМП в возрасте 20–40 лет рекомендуется использовать для создания алгоритма прогнозирования риска рецидива гипертрофии межжелудочковой перегородки после операции миозектомии. Разработанный в процессе диссертационного исследования алгоритм морфологического описания биоптатов сердца рекомендуется использовать биологами и врачам-патологоанатомам для изучения миокарда пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также с педагогической целью - для преподавания студентам высших медицинских учебных заведений и ординаторам в постдипломном образовании.

Личный вклад соискателя

Сухачева Т.В. лично участвовала в планировании и проведении исследования, анализе и адекватной статистической обработке результатов, а также в обсуждении полученных результатов и сопоставлении их с данными

современной литературы, подготовке публикаций и представлении их на конференциях и конгрессах. Основные положения диссертационной работы доложены в виде устных и постерных докладов на общероссийских мероприятиях, в том числе с международным участием (Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов и ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (2005–2024 гг.), конгрессе «Nanoforum» (2009 г.), Всероссийской конференции по патологии клетки (2010 г.), Национальном конгрессе по регенеративной биологии и медицине (2011 и 2021 гг.), съезде Российского общества патологоанатомов (2017 и 2022 гг.), Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (2020 г.) и международных конференциях («The Annual Autumn Meeting of German Scientific Society of Cardiology» (2010 г.), Кейстоунском симпозиуме по молекулярной и клеточной биологии «Cardiovascular development and repair» (2010 г.), Немецком обществе кардиологов (2011 г.), Международном конгрессе Европейского общества сердечно-сосудистых хирургов (2011 г.), конгрессе по сердечной недостаточности «1st World Congress on Acute Heart Failure» (2014 г.), европейской конференции MirTec «Translating Science into Drugs» (2014 г.), международном конгрессе «Cardiostim» в 2015 году, Европейском конгрессе патологов (2019 и 2021 гг.). По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ в журналах, рецензируемых ВАК, из них в 16 статьях Сухачева Т.В. является первым автором, в 9 статьях она входит в число соавторов.

Достоверность полученных результатов и обоснованность защищаемых положений

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным (репрезентативным) объёмом выборок обследованных пациентов в каждой из групп, тщательным анализом полученных данных, качеством проведенных морфологических исследований на высоком современном методическом уровне. Статистическая значимость результатов подтверждена методами

статистической обработки данных, адекватными поставленным в работе задачам. Все выводы соответствуют результатам диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация Сухачевой Т.В. состоит из Введения, 4-х глав (Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты собственных исследований и их обсуждение, Заключение), Выводов, Практических рекомендаций, Благодарностей, списка литературы, Приложения. Работа изложена на 428 страницах, содержит 4 таблицы и 140 рисунков. Список литературы включает 762 источника, из которых 111 на русском языке, и 651 - на иностранных языках.

Характеристика работы

Во Введении диссертант обосновывает актуальность темы работы, посвященной клеточным механизмам развития гипертрофии миокарда, как основного компенсаторно-приспособительного процесса в миокарде у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Обсуждены вопросы развития так называемых «физиологической» и «патологической» гипертрофии миокарда, активации пролиферации кардиомиоцитов и резидентных прогениторных клеток миокарда. Особое внимание уделено описанию материала исследования, позволяющему оценить морфологические особенности гипертрофии миокарда разного генеза при ГКМП и тетраде Фалло, подчеркивается необходимость комплексного подхода к морфологическому исследованию. Описана степень разработанности темы исследования, сформулирована цель работы и необходимые для ее реализации задачи исследования.

Глава Обзор литературы содержит исчерпывающие литературные сведения о характере ремоделирования кардиомиоцитов в период онтогенетического роста, физиологической и патологической гипертрофии миокарда. Приведены

обширные сведения из литературы, касающиеся изменения ploидности, пролиферативной активности кардиомиоцитов и активности клеток-предшественников кардиомиоцитов на основе экспериментальных и клинических данных. Большое внимание уделено изменению маркеров ремоделирования кардиомиоцитов в онтогенезе и при сердечно-сосудистой патологии — белков щелевых контактов, натрийуретическим пептидов, маркеров пролиферации и стволовых/прогениоорных клеток, обсуждены ультраструктурные изменения кардиомиоцитов. В этой же главе приведены клинические и морфологические признаки изменения миокарда у пациентов с исследуемыми заболеваниями— ГКМП и тетрадой Фалло. Обзор демонстрирует высокую научную эрудицию автора, аналитические способности и погруженность в исследуемую проблему. Раздел написан с использованием достаточного количества литературных источников. Из обзора с очевидностью вытекает актуальность цели и задач исследования.

В главе «Материалы и методы» подробно описана клиническая характеристика пациентов с ГКМП и тетрадой Фалло указанием типичных признаков, характерных для каждой из этих заболеваний. Кроме того, подробно описаны все методы исследования гистологических препаратов на светооптическом (в том числе с применением методов иммуногистохимии и иммунофлуоресценции) и электронно-микроскопическом уровне исследований с указанием морфометрических параметров и системы полуколичественной оценки материала. В работе предложена количественная оценка изменений локализации коннексин 43-содержащих щелевых контактов в кардиомиоцитах, что необходимо для оценки нарушения проведения электрического импульса между кардиомиоцитами. Описаны методы статистической обработки данных, позволяющие определить достоверные различия между группами, а также проследить характер и направление корреляционных связей между морфологическими и клиническими параметрами.

Глава «Результаты собственных исследований и их обсуждение» построена по принципу последовательного описания морфологии миокарда детей и взрослых группы сравнения, пациентов с ГКМП и с тетрадой Фалло. Результаты, полученные при помощи каждой из использованных методик исследования миокарда проиллюстрированы большим количеством микрофотографий, приведены графики, гистограммы. В этом разделе большая роль отведена сопоставлению данных морфологического исследования с клиническими параметрами пациентов, характеризующими конкретное патологическое состояние миокарда. В обсуждении использованы многочисленные литературные данные, касающиеся исследований миокарда при ГКМП и тетраде Фалло, а также и при других типах сердечно-сосудистой патологии. Обращает на себя внимание обширный иллюстративный материал изменений ультраструктуры кардиомиоцитов при ГКМП и тетраде Фалло. В конце каждого раздела присутствует краткое резюме-заключение о характере полученных результатов и их связи с ремоделированием миокарда межжелудочковой перегородки.

В разделе «Заключение» кратко суммированы результаты морфологических исследований и выявленных клинико-морфологических корреляций у детей и взрослых пациентов трех групп. Приведены схемы «корреляционных матриц», наглядно иллюстрирующие сходство взаимных изменений морфологических параметров миокарда межжелудочковой перегородки у детей и взрослых из группы сравнения и пациентов с тетрадой Фалло, и значительные их отличия от результатов анализа морфологии миокарда детей и взрослых пациентов с ГКМП, что подчеркивает коренные различия пато- и морфогенеза изменений миокарда при этих заболеваниях. Методом множественной линейной регрессии выявлены ключевые факторы изменения морфологии миокарда, определяющие его гипертрофию. Таким образом, в работе сформулировано направление для дальнейшего исследования не только инициации, но и торможения развития гипертрофии,

которое может привлечь специалистов смежных специальностей, например, молекулярных биологов, биохимиков и генетиков.

В конце диссертационного исследования сформулировано 10 выводов, логично вытекающих из полученных результатов. Все выводы полностью обоснованы.

Практические рекомендации описывают ключевые факторы, сопутствующие гипертрофии, которые необходимо учитывать при анализе компенсаторно-приспособительных изменений миокарда при сердечно-сосудистой патологии. Материал изложен четко и информативно.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации, в нем освещены все необходимые материалы для понимания сути работы. Работа иллюстрирована информативными таблицами и рисунками.

Принципиальных замечаний по работе нет. В качестве непринципиального замечания можно отметить не вполне корректное использование автором термина «стволовые клетки-предшественники кардиомиоцитов». Клетки либо стволовые, либо – предшественники. Это разные стадии дифференцировки стволовых клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сухачевой Татьяны Владимировны на тему: «Морфология ремоделирования миокарда межжелудочковой перегородки при гипертрофической кардиомиопатии и тетраде Фалло» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований разработан клинико-морфологический подход к оценке динамики и характера ремоделирования гипертрофированного миокарда у пациентов с сердечно-сосудистой патологией разного генеза, получены данные, подтверждающие существование не только триггеров, но и «блокаторов» гипертрофии кардиомиоцитов, изучение которых имеет важное значение не только для фундаментальной науки, но и для практического

здравоохранения. На основании проведённого исследования автором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно рассматривать как научное достижение, позволяющее расширить рамки понимания пато- и морфогенеза гипертрофии миокарда и тем самым ускорить и оптимизировать разработку методов коррекции этой патологии в кардиологических и кардиохирургических медицинских учреждениях. Цель работы достигнута, все поставленные задачи решены в полном объеме, исследования выполнены на высоком методическом уровне. Представленная диссертационная работа Сухачевой Татьяны Владимировны соответствует паспорту специальности 1.5.22 Клеточная биология и вносит значительный вклад в развития биологических и медицинских наук, таких как клеточная биология, патологическая анатомия, кардиология. Апробация полученных результатов проведена на всероссийских и международных конференциях. Публикации Сухачевой Т.В. полностью отражают содержание диссертационной работы. Сделанное замечание не носит принципиального характера и не снижает общей высокой оценки работы.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных работ, теоретической и практической значимости результатов диссертационная работа «Морфология ремоделирования миокарда межжелудочковой перегородки при гипертрофической кардиомиопатии и тетраде Фалло» полностью соответствует требованиям, предъявляемым п. 9 и п.14 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в актуальной редакции), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, выдвигаемым на соискание ученой степени доктора биологических наук, а автор Сухачева Татьяна Владимировна заслуживает присвоения искомой степени по специальности: 1.5.22. - «Клеточная биология».

Настоящий отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на совместном заседании лаборатории ангиогенеза, лаборатории электрофизиологии сердца и лаборатории клеточной подвижности Научно-исследовательского института

экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.
Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол №
3 от 25 мая 2026 г.

Директор Научно-исследовательского института
экспериментальной кардиологии
им. акад. В.Н. Смирнова ФГБУ НМИЦ кардиологии
имени академика Е.И. Чазова Минздрава России,
доктор медицинских наук
(специальность: 14.00.06 - кардиология
(медицинские науки),
03.00.04 - биохимия (медицинские науки)),
профессор (специальность: 14.00.06 –
кардиология (медицинские науки)),
академик РАН
(Отделение физиологических наук)

Парфенова Елена Викторовна

Подпись д.м.н., проф., акад. РАН Парфеновой заверяю
Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России,

д.м.н.



А. А. Скворцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.
Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, адрес
организации: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А, электронная
почта: info@cardioweb.ru, тел 8-800-707-44-19.