

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Митрофановой Любови Борисовны 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 диссертационного исследования

Перестройка (ремоделирование) миокарда является основным морфологическим признаком его адаптации к гемодинамической перегрузке в условиях сердечно-сосудистой патологии. При гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) гипертрофия миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки обусловлена необходимостью поддержания сократительной функции сердца, содержащего кардиомиоциты аномального строения вследствие мутаций генов белков-саркомеров. При тетраде Фалло гипертрофия миокарда правых отделов сердца является не только одним из признаков этого врожденного порока, но и ответом миокарда на воздействие гемодинамической перегрузки и гипоксемии. В современной литературе нет сведений о том, отличается ли морфология миокарда при этих разных по этиологии и развитию типах гипертрофии.

При ассиметричной гипертрофии при ГКМП межжелудочковая перегородка утолщается гораздо сильнее, чем стенка левого желудочка, часто сужая выносящий тракт, наблюдается выраженная гипертрофия и дискомплексация мышечных волокон, гиперхроматоз, зазубренность и полиморфизм их ядер, кардиосклероз и утолщение стенок интрамуральных артерий за счет гипертрофии-гиперплазии гладкомышечных клеток. А при тетраде Фалло развивается адаптивная гипертрофия мышечных волокон правильной ориентации.

Одинаково ли идет дедифференцировка кардиомиоцитов, одинаково ли расположены щелевые контакты, как часто встречаются многоядерные и клетки-

предшественники? Есть ли различия в разных возрастных группах? Есть ли различия ремоделирования на ультраструктурном уровне? Ответы на эти вопросы крайне актуальны не только для фундаментальной биологии, но и для практической медицины.

В настоящее время фундаментальные исследования, посвященные изучению операционного материала миокарда человека, сталкиваются с проблемой трактовки результатов гистологического исследования. Не хватает комплексного подхода к анализу материала, крайне редко проводится сопоставление морфологических параметров между группами, охватывающими разные варианты сердечно-сосудистых заболеваний.

В целом же актуальность настоящей работы в проведении сравнительного анализа изменений миокарда при ГКМП и тетраде Фалло на тканевом, клеточном и внутриклеточном уровнях с учетом возраста, в то время как в мировой литературе представлены работы, посвященные изучению морфологии миокарда при каждом из этих заболеваний по-отдельности.

Научная новизна результатов диссертационной работы

В диссертационной работе **впервые** представлен опыт сравнительного исследования операционного материала гипертрофированного миокарда межжелудочковой перегородки у пациентов с ГКМП и тетрадой Фалло. На большом фактическом материале с помощью широкого спектра методов гистологических исследований (методов световой, электронной и флуоресцентной микроскопии) проанализированы изменения миокарда этих двух групп пациентов с патологией сердца, сопровождающейся гипертрофией миокарда. **Впервые** получены уникальные данные, позволившие определить роль пролиферации, гиперплазии и ремоделирования кардиомиоцитов межжелудочковой перегородки у детей и взрослых пациентов с гипертрофией миокарда разного генеза.

В диссертационной работе **впервые** установлены различные механизмы увеличения ploидности в миокарде пациентов с ГКМП (за счет полиплоидии

одной ядерных кардиомиоцитов) и пациентов с тетрадой Фалло (за счет увеличения доли многоядерных кардиомиоцитов).

Впервые показано, что экспрессия предсердного натрийуретического пептида является одним из ключевых факторов ремоделирования миокарда межжелудочковой перегородки у пациентов с ГКМП, в отличие от пациентов с тетрадой Фалло.

В работе **впервые** убедительно продемонстрировано, что у пациентов с ГКМП, в отличие от пациентов с тетрадой Фалло, активация стволовых клеток-предшественников кардиомиоцитов значимо коррелирует с увеличением толщины межжелудочковой перегородки и с реактивацией синтеза предсердного натрийуретического пептида.

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

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны, подтверждены микрофотографиями высокого качества.

Выводы и практические рекомендации диссертации вытекают из содержания работы, сформулированы кратко и точно. Основные положения работы имеют несомненное научное и практическое значение.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Сухачевой Т.В. внедрены в практику исследования операционного материала в отделении патологической анатомии в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ.

Структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 428 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру - состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, и приложения. Иллюстративный материал представлен 121 рисунками и

графиками, а также 4 таблицами. Список литературы включает 762 источника (111 отечественный и 651 иностранный).

В разделе Введение автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы, излагает цель и задачи работы. В этом разделе обсуждены разные варианты компенсаторно-приспособительных механизмов ремоделирования миокарда в условиях сердечно-сосудистой патологии. Одними из ключевых механизмов являются его гипертрофия, основанная на изменении структуры кардиомиоцитов и интерстициального компонента, а также возможная гиперплазия кардиомиоцитов. Сравнительный анализ динамики изменения морфологических параметров миокарда у детей и взрослых пациентов при гипертрофии разного генеза, обусловленной врожденной патологией, вызванной мутациями генов белков саркомера (при ГКМП) или гемодинамической перестройкой миокарда (при тетраде Фалло) приведен автором для понимания механизмов ремоделирования миокарда и определения его функционального резерва.

В первой главе представлен литературный обзор изучения механизмов компенсаторно-приспособительных изменений миокарда в онтогенезе и при сердечно-сосудистой патологии. В следующем разделе обсуждены морфологические маркеры ремоделирования кардиомиоцитов, в том числе изменения экспрессии и локализации белка щелевых контактов коннексина 43 (Cx43), отвечающего за электромеханическое сопряжение кардиомиоцитов, экспрессии маркера - сердечной недостаточности - предсердного натрийуретического пептида, а также ультраструктурные изменения кардиомиоцитов в условиях сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, в отдельном разделе представлены литературные сведения, характеризующие этиологию и патогенез ГКМП и тетрады Фалло, описана клиническая картина развития этих заболеваний и морфофункциональные особенности миокарда пациентов с ГКМП и тетрадой Фалло.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, использованные для написания диссертации. Представлена клиническая

характеристика пациентов, подробно описаны методики приготовления препаратов и морфологического исследования миокарда пациентов – морфометрического исследования размеров кардиомиоцитов, определения плоидности их ядер, иммуногистохимического выявления и оценки локализации Sx43-содержащих щелевых контактов и предсердного натрийуретического пептида, выявления пролиферативно-активных и резидентных стволовых клеток, ультраструктурного исследования кардиомиоцитов и морфометрической оценки объема интерстициальной ткани миокарда.

В третьей главе представлены собственные результаты и их обсуждение. Подробно и наглядно с использованием иллюстраций и графиков описаны результаты исследования миокарда пациентов трех групп – без сердечно-сосудистой патологии, с ГКМП и с тетрадой Фалло с обозначением статистически значимых показателей. В каждом методическом разделе представлено обсуждение полученных результатов с привлечением литературных данных.

Автором убедительно подтверждено развитие значительной гипертрофии миокарда межжелудочковой перегородки при ГКМП и тетраде Фалло, определена роль пролиферации и гиперплазии кардиомиоцитов у пациентов двух групп. При этом выявлены различия в особенности и динамике корреляционных взаимодействий морфологических параметров. Как у детей, так и у взрослых пациентов с ГКМП выявлено комплексное изменение основополагающих морфологических параметров, характеризующих процесс ремоделирования миокарда. В то время как у пациентов с тетрадой Фалло изменения морфологических параметров миокарда зарегистрированы только в детском возрасте и связаны с ускоренным онтогенетическим развитием кардиомиоцитов, у взрослых пациентов с тетрадой Фалло, как и у лиц без сердечно-сосудистой патологии, имеются лишь единичные корреляционные взаимосвязи морфологических параметров. Эти данные подтверждают особый характер ремоделирования миокарда при ГКМП, которое происходит в течение всей

жизни пациентов и обеспечивает необходимую сократительную активности КМЦ.

В заключении представлен сравнительный анализ особенностей ремоделирования миокарда у пациентов с гипертрофией миокарда разного генеза (при ГКМП и тетраде Фалло), основанный на анализе корреляционных матриц. Обсуждены основные параметры морфофункциональной перестройки кардиомиоцитов, характер и динамика их изменений, четко обоснованы основные положения работы. Глава изложена кратко и информативно.

Диссертация заканчивается 10 четко сформулированными и обоснованными выводами и практическими рекомендациями. Они отражают основное содержание диссертации.

Автореферат диссертации отражает суть работы, содержит основные научные результаты, изложен на 48 страницах, соответствует требованиям ВАК РФ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в работе результаты полуколичественной и количественной оценки данных морфологического исследования миокарда пациентов с ГКМП и тетрадой Фалло с последующей статистической обработкой результатов позволяют проследить закономерности развития гипертрофии миокарда при этих вариантах сердечно-сосудистой патологии. Выделены ключевые морфологические параметры, характеризующие развитие гипертрофии миокарда при ГКМП и тетраде Фалло.

Особого внимания в работе заслуживает неоспоримое доказательство наличия стволовых клеток – предшественников кардиомиоцитов, количество которых коррелирует с числом повторных обращений пациентов с рецидивами субаортального стеноза.

Использование результатов корреляционного анализа между морфологическими параметрами позволило получить убедительные данные о различиях в закономерности и динамике развития гипертрофии у пациентов с ГКМП и тетрадой Фалло. Обнаружено сходство процессов ремоделирования

миокарда у пациентов с тетрадой Фалло с пациентами без сердечно-сосудистой патологии и значительное их отличие от гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП. Этим же объясняется возможность рецидива гипертрофии миокарда межжелудочковой перегородки при ГКМП после операции миоэктомии.

Для изучения морфофункциональной перестройки миокарда у пациентов с ГКМП и тетрадой Фалло автором предложено применение широкого спектра гистологических методов на светооптическом и ультраструктурном уровне. Использование фундаментальных методов исследования морфологии миокарда позволило определить основополагающие механизмы и закономерности развития и торможения гипертрофии миокарда при каждом из этих заболеваний.

Кроме того, дополнительным интересным направлением этой работы стало составление «корреляционной матрицы», объединяющей статистически значимые клинико-морфологические корреляции. Именно этот подход к анализу материала стал ключевым в диссертационном исследовании для анализа сходства и различия гипертрофии миокарда при ГКМП и тетраде Фалло.

Полученные автором диссертации собственные данные расширяют современные представления о развитии гипертрофии при сердечно-сосудистой патологии разного генеза.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Основные результаты диссертационного исследования доложены на общероссийских мероприятиях, в том числе с международным участием, а также на международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 90 научных работ, в том числе 26 статей, из них 11 – в журналах ВАК по специальности 1.5.22 - Клеточная биология, остальные в журналах ВАК по специальности 3.3.2 – Патологическая анатомия и 3.1.20 – Кардиология, входящие в базы RSCI, Scopus, WoS, и 64 тезиса. Темы, раскрытые в научных публикациях, полностью соответствуют содержанию диссертационной работы.

Личный вклад соискателя не вызывает сомнения. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах диссертационного исследования:

разработке дизайна, определении целей и задач исследования, подготовке образцов биоматериала, проведении широкого спектра морфологических исследований на светооптическом и электронно-микроскопическом уровне, статистической обработке полученных результатов с проведением корреляционного анализа с данными клинического обследования пациентов. Данные исследования сопоставлены с результатами, полученными другими исследователями на основании анализа большого количества литературных источников, сделаны обобщающие выводы и даны практические рекомендации.

В качестве дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В специализированных клетках Пуркинье мало миофибрилл. Может быть, это клетки Пуркинье? Может быть, это правая ножка пучка Гиса? Как Вы докажете обратное?
2. Как Вы докажете, что connexin-43+боковые контакты означают, что речь идет о рабочем миокарде, а не о контактах волокон Пуркинье с переходными клетками проводящей системы сердца?
3. Возможно, что рецидив гипертрофии межжелудочковой перегородки при ГКМП связан не с количеством стволовых клеток, а способом септэктомии? Справа или слева?

Заключение

Представленная диссертация Сухачевой Татьяны Владимировны «Морфология ремоделирования миокарда межжелудочковой перегородки при гипертрофической кардиомиопатии и тетраде Фалло» представляет собой законченный научно-квалификационный труд, соответствует паспорту научной специальности 1.5.22. - «Клеточная биология» согласно пунктам 1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 14, 15, 22 и содержит новое решение актуальной научной проблемы оценки структурной перестройки миокарда на гистологическом и ультраструктурном уровнях у пациентов с гипертрофией разного генеза (при ГКМП и тетраде Фалло) и открывает новое направления для изучения как механизмов, оказывающих воздействие на инициацию гипертрофии, так и на ее поддержание

и торможение.

Работа Сухачевой Татьяны Владимировны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 и п.14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор Сухачева Татьяна Владимировна заслуживает присвоения искомой степени по специальности 1.5.22. - «Клеточная биология».

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой патологической
анатомии Института медицинского образования
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова»
Министерства Здравоохранения России,
доктор медицинских наук, профессор



Митрофанова Л.]

«24» августа 2026 г.

Подпись Л.Б. Митрофановой заверяю

Ученый секретарь
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова»
Министерства Здравоохранения России
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин А.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства Здравоохранения России, адрес организации: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, тел. 8 (812) 702-37-49, адрес электронной почты fmrc@almazovcentre.ru, официальный сайт организации <https://almazovcentre.ru>

<https://www.almazovcentre.ru>.