

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО "РНИМУ им.Н.И. Пирогова"

Минздрава России

(ПИРОГОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

д.б.н., профессор, профессор РАН



Д.В. Ребриков

« 04 » 12 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертационной работы Мудрака Дмитрия Андреевича «Морфология вилочковой железы при гиперплазии у плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы

Вилочковая железа (тимус) – лимфоэпителиальный орган, один из центральных органов нейроиммуноэндокринной системы. Функциональное значение данного органа трудно переоценить, особенно в детском возрасте, на который приходится пик ее активности. Сразу после рождения вилочковая железа начинает активно увеличиваться и достигает максимальной активности и объёма к периоду полового созревания. После этого железа постепенно атрофируется, теряя вес и функциональность. Данная провизорность этого органа вносит определенные трудности для ее изучения. По мнению Ю.И. Ровды и соавторов (2020) вилочковая железа является огромной загадкой биологии, медицины (в первую очередь, иммунологии) и, в частности, педиатрии. Помимо того, что тимус является органом иммунной системы, это – железа внутренней секреции, и в период внутриутробного развития она оказывается в реципрокных взаимоотношениях с процессами формирования гипоталамуса, эндокринных

и лимфоидных органов, а в последующем, на протяжении всей жизни, через взаимодействие тимико-лимфатической, гемопоэтической и нейро-эндокринной систем, микробиома участвует в поддержании гомеостаза организма. Именно поэтому определение морфологического статуса вилочковой железы, особенно в перинатальном и неонатальном периодах является крайне важным. Учитывая все вышесказанное, диссертационная работа Мудрака Дмитрия Андреевича «Морфология вилочковой железы при гиперплазии у плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде» является актуальной, а также представляет интерес, как с научной, так и практической точки зрения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация Мудрака Дмитрия Андреевича посвящена разработке морфологических критериев увеличения вилочковой железы при патологических состояниях в перинатальном периоде. Полученные результаты крайне важны в практической патологической анатомии, так как решение этих вопросов помогает определить роль вилочковой железы в танатогенезе различных заболеваний, разработать новые подходы к диагностике указанного состояния. Имеющиеся данные о патологии тимуса позволят оптимизировать алгоритмы по ведению пациентов и уменьшить перинатальные и потери, а следовательно улучшить демографические показатели в Российской Федерации.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором составлена таблица соответствия массы вилочковой железы массе тела плодов и новорожденных от 300 г до 5500 г, которая позволяет оптимизировать посмертную диагностику гиперплазии вилочковой железы, и рекомендовать экстраполировать полученные для сравнительного анализа других методов исследования, используемых для прижизненной диагностики. Автором доказано, что для расчета «эталонных» значений соотношений

массы тела и массы вилочковой железы могут применяться только показатели масс от 25 до 75 перцентилля, которые исключают их искажения, вызванные воздействием неких внешних факторов, как например, характер заболевания, его длительность, срок гестации плодов и продолжительность жизни новорожденных. Установлено, что динамика изменения массы вилочковой железы по отношению к массе тела между группой плодов и группой новорожденных не имеет существенных отличий.

На основании гистологического исследования вилочковой железы автором предложен новый гистологический критерий – индекс граничащих долек тимуса (ИГДТ), позволяющий выявлять степень увеличения вилочковой железы и диагностировать не только диагностировать гиперплазию тимуса, но и судить о степени ее увеличения. Впервые автором установлены точные значения количества клеток в корковом слое вилочковой железы, которое свидетельствует о ее гиперплазии - более 170 клеток в поле зрения, а также изучены их популяции.

Автором установлено, что доля прогрессивных и зрелых телец Гассалья в вилочковой железе с гиперплазией уменьшается по сравнению с вилочковой железой, имеющей нормальную массу, в 2,3 и 1,6 раз соответственно, при этом доля регрессивных телец увеличивается практически в 2 раза.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования имеют большое значение как для науки, так и для практической патологической анатомии.

В теоретическом плане полученные автором очень важные данные о частоте встречаемости гиперплазии вилочковой железы и возможных патологических процессах, лежащих в основе увеличения вилочковой железы. Выявлены особенности гистологической структуры и клеточного состава органа, сопряженные с его увеличением. Установлен факт наличия сильной прямой корреляции массы тела и массы вилочковой железы. Эти

сведения внедрены в Саратовском государственном медицинском университете и используются при освоении программы по специальности патологическая анатомия для ординаторов и студентов (акт внедрения результатов НИР в учебную работу кафедры патологической анатомии №1252 от 15.11.2024 г.).

Для применения в практической патологической анатомии разработана таблица распределения масс вилочковой железы в зависимости от массы тела для плодов и новорожденных раннего неонатального периода, применяемая в секционном разделе работы врача-патологоанатома. Для определения факта увеличения массы вилочковой железы только по гистологическим срезам разработана формула вычисления индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ). Полученные показатели значений ИГДТ, дающие представление о степени увеличения вилочковой железы, позволили вычислить референсные значения каждой из трех степеней ее увеличения и применять их в патологоанатомической практике. Установлено, что тимический индекс может быть использован для оценки состояния вилочковой железы, но неудобен для применения в практике врача-патологоанатома.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты востребованы и успешно внедрены в практическую секционную работу патологоанатомического отделения КБ №1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ, патологоанатомическое отделение ГУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Саратова, объединенной детской прозектуры на базе ГУЗ ГКБ №8 г. Саратова, ГУЗ «Перинатальный клинический центр Саратовской области», ГАУЗ «Энгельсская клиническая городская больница №1, г. Энгельс».

Личный вклад автора

Автор лично участвовал во всех этапах исследования: от постановки задач, разработки дизайна исследования, набора секционного материала и его гистологической обработки, гистологического исследования (включая морфометрию), формирования базы данных, статистической обработки

полученных результатов, их обсуждения, формулировки выводов и практических рекомендаций, написания текста диссертации.

Автором освоены и самостоятельно проведены гистологические методы обработки материала и иммуногистохимические реакции; выполнен комплексный анализ полученных результатов гистологического, морфометрического и иммуногистохимического методов исследования, выполнен аналитический и статистический анализ полученных результатов; сформулированы научное обоснование и выводы. Автором лично были написаны и оформлены тезисы, статьи к публикации, подготовлены и сделаны доклады на конференциях, подготовлена база данных и получено государственное свидетельство о ее регистрации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

В теоретическом плане полученные автором очень важные данные о частоте встречаемости гиперплазии вилочковой железы, факторах риска ее развития, гистологическом строении при гиперплазии рекомендуется использовать при преподавании курсов по патологической анатомии на педиатрических факультетах медицинских вузов.

Для совершенствования посмертной диагностики гиперплазии вилочковой железы автором разработана оценочная таблица распределения масс вилочковой железы в зависимости от массы тела плода/новорожденного, позволяющая усовершенствовать ее посмертную диагностику. При отсутствии данных по массе вилочковой железы в протоколе патологоанатомического вскрытия (акта судебно-медицинского исследования) рекомендуется диагностировать ее увеличение по данным гистологического исследования с использованием нового предложенного гистологического критерия – индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ), значения которого также позволяют определить степень увеличения тимуса. Референсные значения ИГДТ позволяют уточнить одну из трех степеней ее увеличения. ИГДТ 0,960 - 1,855 – соответствует норме, 856 - 1,886 – свидетельствует об увеличении вилочковой железы I степени, 1,887 - 2,142 –

II степени, $> 2,143$ – III степени. В качестве дополнительных гистологических критериев увеличения вилочковой железы рекомендуется использовать: соотношение площади коркового вещества к мозговому веществу, которое в норме составляет $2,1:1$, с увеличенной массой – $5,7:1$; увеличение количества тимоцитов в корковом слое вилочковой железы более 170 клеток при увеличении $774,0$; изменение соотношения зрелых и регрессивных телец Гассалья, которое в норме составляет $2,8 : 2$, а вилочковых железах с увеличенной массой – $4,1 : 8,4$.

Указанные выше полученные результаты и выводы рекомендуется использовать в повседневной практики врача-патологоанатома при выполнении секционного раздела работы.

Количество печатных работ

По теме диссертации опубликовано 10 публикаций, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 5 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана в классическом стиле и состоит введения, обзора литературы, главы материалы и методы, трех глав собственных исследования, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и указателя литературы, содержащего 174 источника, из которых 119 отечественных и 55 зарубежных. Тестовая часть работы изложена на 133 страницах, иллюстрирована 24 рисунками и 15 таблицами. Изложена диссертация хорошим литературным языком и иллюстрирована фотографиями хорошего качества, которые помогают восприятию материала.

Во введении автор коротко и лаконично обосновывает актуальность темы, убеждая в необходимости проведения данного научного исследования. Четко формулирует цель исследования - установление морфологических критериев увеличения вилочковой железы при патологических состояниях в перинатальном периоде. Для достижения цели определены шесть задач.

Обоснованными и вытекающими из проведенной работы являются три положения, выносимые автором на защиту.

В главе «Обзор литературы» проведен обзор классических и современных источников, посвященных анатомо-гистологическому строению и функции вилочковой железы, причинах и морфологических критериях диагностики тимомегалии и гиперплазии тимуса, гистологических особенностях строения тимуса при синдроме внезапной смерти у детей грудного возраста.

В первой главе описываются материалы и методы исследования. В этой главе дано всестороннее описание морфологических и статистических методов исследования, приведены критерии включения и исключения в когорту исследования плодов и новорожденных раннего неонатального периода.

В третьей главе изложены исследования динамики изменений массы вилочковой железы плодов и новорожденных в зависимости от сроков гестации и продолжительности жизни. Анализа 922 протоколов вскрытия умерших плодов и новорожденных раннего неонатального периода позволил установить, что масса вилочковой железы как у плодов, так и у новорожденных в зависимости от сроков гестации и продолжительности жизни изменяется одинаково: поступательно увеличивается с 18 по 38 неделю, после чего наблюдается ее некоторое снижение, однако к моменту родов масса вилочковой железы приближается к значениям 38 недели. В раннем неонатальном периоде отмечается снижение массы вилочковой железы к третьему дню жизни, что, вероятно, связано с процессами адаптации и физиологической убылью веса новорожденного.

В четвертой главе представлены данные проведенного морфологического исследования тимуса у плодов и новорожденных с гиперплазией вилочковой железы. Анализ причин смерти детей показал, что структура смертности у новорожденных с увеличенной вилочковой железой отличается от структуры смертности группы детей с ее нормальной массой. Новорожденные с увеличенной массой вилочковой железы умирали в 2,5 раза чаще от врожденных пороков развития и 1,9 раз чаще от инфекционной патологии. При гистологическом исследовании установлено, что гиперплазия вилочковой железы характеризуется уменьшением площади долек, в среднем на 15%, а в самой дольке происходит увеличение доли коркового вещества. Соотношение площади коркового вещества к мозговому в увеличенной вилочковой железе составляет 5,7:1, тогда как в норме – 2,1:1.

В пятой главе представлены данные иммуногистохимического исследования телец Гассалья в вилочковой железе с гиперплазией. Автором установлено, что в вилочковой железе с увеличенной массой общее количество телец Гассалья снижалось.

Глава «Обсуждение результатов» обобщает результаты проведенной работы. В ней автор подчеркивает важность изучения морфометрических показателей вилочковой железы, так как состояние этого органа играет определяющую роль в развитии и исходе любого заболевания периода новорожденности. Автор доказывает преимущества использования разработанной им таблицы соответствия масс тела и вилочковой железы у плодов и новорожденных, что подтверждается наличием сильной прямой корреляции массы вилочковой железы с массой тела у плодов и новорожденных раннего неонатального периода. Полученные данные согласуются и дополняют ранее предложенные другими авторами таблицы, где авторы указывают массу вилочковой железы у плодов только на период гестации, а у новорожденных – только на момент рождения (без уточнения массы тела).

Выводы логично вытекают из поставленных задач и полностью отражают цель и тему диссертации. Практические рекомендации конкретны

и имеют важное значение для врачей-патологоанатомов. По итогам проведенного исследования разработан алгоритм диагностики гиперплазии вилочковой железы.

Автореферат изложен на 24 страницах. Полностью отражает содержание диссертации.

В целом работа изложена логично и последовательно, отличается четкостью формулировок, положений, выносимых на защиту, хорошим литературным языком и качественным иллюстративным материалом.

Принципиальных замечаний к проведению, результатам исследования и оформлению диссертации нет. В качестве пожелания для продолжения исследований в области патологической анатомии и иммунологии, предлагается провести сопоставление между уровнями TREC и KREC, полученные при неонатальном скрининге, и результатами представленной диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Мудрака Дмитрия Андреевича на тему: «Морфология вилочковой железы при гиперплазии у плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по установлению морфологических критериев увеличения вилочковой железы при патологических состояниях в перинатальном периоде, имеющей существенное значение для патологической анатомии, медицинской науки, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее

автор Мудрак Дмитрий Андреевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста института биологии и патологии человека (ИБПЧ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ПИРОГОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ), протокол № 3 от 03 декабря 2025 года.

Заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста института биологии и патологии человека (ИБПЧ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ПИРОГОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ), доктор медицинских наук (по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия), профессор



Туманова Елена Леонидовна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кафедра патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста института биологии и патологии человека (ИБПЧ). Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6; Тел.+7 (495) 434-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru; Web-сайт: <https://www.rgmu.ru>.