

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Щеголева Александра Ивановича на диссертацию
Мудрака Дмитрия Андреевича на тему: «Морфология вилочковой
железы при гиперплазии у плодов и новорожденных, умерших в
перинатальном периоде», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.3.2. Патологическая анатомия**

Актуальность избранной темы

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена существенной ролью тимуса (вилочковой железы) на этапах развития плода и первых дней жизни новорожденного. Будучи центральным органом иммуногенеза, тимус реагирует на различные патологические процессы, происходящие в организме, и зачастую определяет тяжесть течения многих заболеваний.

Однако, следует констатировать малое количество публикаций, посвященных морфологическим исследованиям тимуса и клинкоморфологическим сопоставлениям при его поражениях и изменениях. Более того, до настоящего времени отсутствуют четкие актуальные показатели массы тимуса у плодов различного срока гестации и новорожденных.

В этой связи, диссертационное исследование, выполненное Д.А. Мудраком, посвященное изучению морфологических аспектов увеличения вилочковой железы и установлению объективных критериев диагностики тимомегалии, является весьма обоснованным и актуальным.

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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается репрезентативным объемом исследуемого материала и использованием современных методов исследования.

Автором проведено исследование на большом количестве секционного материала. На первом этапе было проанализировано 922 протокола вскрытия и установлены данные о массах вилочковой железы тела в разные периоды

гестационного возраста у плодов и новорожденных в раннем неонатальном периоде. На втором этапе было проведено гистологическое исследование 414 наблюдений аутопсийного материала тимуса умерших в раннем неонатальном периоде в двух группах пациентов: с нормальной массой и увеличенной массой тимуса. Обзорное микроскопическое исследование проводилось на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Важным достоинством работы является морфометрическое исследование, при котором автор не менее, чем в 10 полях зрения оценивал толщину капсулы, площадь долек, площадь мозгового вещества, площадь коркового вещества, количество граничащих долек, зрения, площадь и количество телец Гассалья. Кроме того, автором рассчитаны количественные значения индексов мозгового и коркового вещества, как отношение площади соответствующего вещества к площади дольки. При помощи иммуногистохимических методов с использованием панели антител (CD1a, CD3, CD68, CD163, CK19, Pan-CK) было исследовано 60 образцов ткани вилочковой железы новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде, для оценки клеточной популяции вилочковой железы и структуры телец Гассалья.

Следовательно, данные, полученные автором в исследовании, основаны на изучении достаточного объема фактического материала и обработаны с применением широкого спектра адекватных статистических методик.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна и достоверность исследования не вызывают сомнений. Автором было проведено комплексное гистологическое изучение тимуса у плодов и умерших в раннем неонатальном периоде, а также установлены наиболее информативные объективные морфологические критерии увеличения вилочковой железы при патологических состояниях в перинатальном периоде.

Автором составлена таблица значений массы вилочковой железы в зависимости от массы тела плода и новорожденного (от 300 г до 5500 г), которая, несомненно, позволяет оптимизировать посмертную диагностику гиперплазии вилочковой железы (по данным проведенного ретроспективного

исследования, гиперплазия вилочковой железы зарегистрирована в 27% наблюдений). Объективность и правомочность данных, приведенных в таблице, доказана достаточным объемом выборки, а также высокими значениями коэффициента корреляции, совпадением значений коэффициентов линейной регрессии.

Автором доказано, что для расчета «эталонных» значений соотношений массы тела и массы вилочковой железы могут применяться только показатели массы от 25 до 75 перцентилей, которые исключают их искажения, вызванные возможным воздействием внешних факторов, как например, характером заболевания, его длительностью, сроком гестации плода и продолжительностью жизни новорожденного, что подтверждено методом полиномиальной регрессии, описывающим зависимость массы тимуса от массы тела при инфекционных и неинфекционных заболеваниях.

Автором установлено, что динамика изменения массы вилочковой железы по отношению к массе тела между группой плодов и группой новорожденных не имеет существенных отличий.

Автором предложен новый оригинальный гистологический критерий – индекс граничащих долек тимуса (ИГДТ), позволяющий выявлять степень увеличения вилочковой железы и диагностировать ее увеличение при описании гистологического препарата. Так, при нормальной массе тимуса значение индекса варьирует в диапазоне от 0,960 до 1,855; при 1-ой степени гиперплазии – 1,856 - 1,886; 2-ой степени – 1,887 - 2,142; 3-ей степени – более 2,143.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основании проведенного анализа 922 протоколов вскрытия умерших плодов и новорожденных раннего неонатального периода автором были получены данные о частоте встречаемости гиперплазии вилочковой железы, расширены представления о 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 вилочковой железы с массой тела.

К достоинствам работы следует отнести, что для применения в практической патологической анатомии автором 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 (акты внедрения результатов НИР в практику лечебной работы №№ 14-17 от 21.11.2024 г.) и учебном процессе 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 объективизации определения увеличенной вилочковой железы при гистологическом исследовании авторам разработана формула вычисления индекса граничащих долек тимуса (ИГДТ). Полученные показатели значений ИГДТ, дающие представление о степени увеличения вилочковой железы, позволили вычислить референсные значения для трех степеней ее увеличения и применять их в патологоанатомической практике.

Установлено, что так называемый тимический индекс может быть использован для оценки состояния вилочковой железы в практике врача-патологоанатома.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты внедрены в учебный процесс кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 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».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, следующим областям исследований: пункт 1. Распознавание и характеристика этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие конкретных заболеваний (нозологических форм), на основании прижизненных и постмортальных патологоанатомических исследований клеток, тканей, органов и организма при использовании современных методических и технологических возможностей морфологии в сочетании с молекулярной биологией, молекулярной генетикой и эпигенетикой; пункт 3. Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярногенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики; пункт 4. Исследование морфо- и танатогенеза заболеваний, роли различных органных, тканевых систем в становлении основного заболевания (полиорганность патологии) и его исходах; пункт 5. Совершенствование клинικο-морфологических классификаций болезней с их симптомами и синдромами, определяемыми спецификой этиологических факторов. Разработка теории диагноза.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Основные положения диссертационного исследования отражены в 10 печатных работах, из них – 3 в журналах, входящих в рекомендованный ВАК перечень научных изданий; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, было получено 1 свидетельство о регистрации базы данных. Результаты работы докладывались на всероссийских и международных конференциях.

Оценка структуры диссертации и оценка ее содержания

Диссертация написана в классическом стиле и состоит введения, обзора литературы, главы об использованных материалах и методах, трех глав собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и указателя литературы. Последний содержит 174 источника, из которых 119 отечественных и 55 зарубежных. Текстовая часть работы изложена на 133 страницах, документирована 24 рисунками и 15 таблицами.

Во введении автор кратко и лаконично обосновывает актуальность темы, указывая на необходимость 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» представлен 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. Глава написана хорошим литературным языком, позволяющим проанализировать представленные работы и их методологические подходы по теме исследования.

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

В III главе изложены результаты исследования динамики изменений массы вилочковой железы плодов и новорожденных в зависимости от сроков гестации и продолжительности жизни.

На основании анализа 922 протоколов вскрытия умерших плодов и новорожденных раннего неонатального периода автором установлены особенности изменения массы вилочковой железы плодов и новорожденных в зависимости от сроков гестации и продолжительности жизни: поступательно увеличивается с 18 по 38 неделю, после чего наблюдается ее некоторое снижение, однако к моменту родов масса вилочковой железы вновь приближается к значениям 38 недели. В раннем неонатальном периоде установлено снижение массы вилочковой железы к третьему дню жизни, что, вероятно, связано с процессами адаптации и физиологической убылью веса новорожденного.

В главе IV представлены результаты проведенного морфологического исследования тимуса у пациентов 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 в 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 нормальной – 2,1 : 1.

В главе V представлены данные иммуногистохимического исследования телец Гассалья при гиперплазии тимуса. Изучено пять маркеров: CD1a (EP3622), CD3 (SP7), CD68(E19194), CK-19(RCK108), Pan-CK(AE1/AE3), оценка реакций которых проводилась путем количественного определения доли (процента) иммунопозитивных клеток. В результате автором показаны гистологические и иммуногистохимические особенности телец Гассалья в зависимости от степени их (прогрессивные, зрелые, регрессивные) и массы

тимуса (нормальная, увеличенная). При увеличенной массе тимуса, в частности, установлено более низкое количество телец Гассала.

Глава «Обсуждение результатов» обобщает результаты проведенной работы. В ней автор подчеркивает важность изучения морфометрических показателей вилочковой железы, указывающих на их роль в развитии и исходе заболеваний в период новорожденности, что вполне обосновано. Автор доказывает преимущества использования составленной им таблицы массы тимуса в зависимости от массы тела плода и новорожденного, что подтверждается наличием сильной прямой корреляции массы вилочковой железы с массой тела у плодов или новорожденных раннего неонатального периода. Полученные данные согласуются и дополняют ранее предложенные другими авторами сведения.

Сформулированные выводы полностью отражают цель и тему исследования, логично вытекают из поставленных задач и полученных результатов исследования. Практические рекомендации конкретны и имеют важное значение для аутопсийных исследований врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

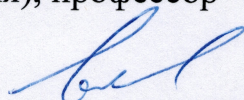
Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает ключевые аспекты работы и результаты диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и сформулированным задачам исследования. Замечаний по оформлению автореферата нет.

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: установление

морфологических критериев увеличения вилочковой железы при патологических состояниях в перинатальном периоде, имеющей существенное значение для патологической анатомии, 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.

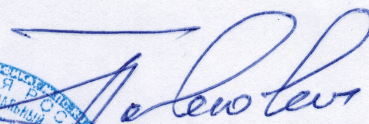
Заведующий 2-м патологоанатомическим отделением
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук (по специальности
3.3.2. Патологическая анатомия), профессор

 Щеголев Александр Иванович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Щеголева А.И. заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент





Павлович С.В.
03.12.2025г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-е патологоанатомическое отделение. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: Secretariat@oparina4.ru; Тел. +7 (495) 531-44-44.