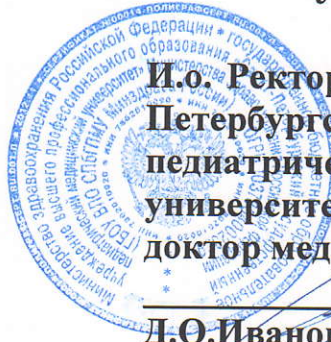


“УТВЕРЖДАЮ”



И.о. Ректора ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России доктор медицинских наук

Д.О.Иванов

“ ”

_____ 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России о научно-практической значимости диссертации Проценко Елены Васильевны на тему: “Морфогенез вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса у живо- и мертворожденных при гидроцефалии”, представленной к защите в Диссертационный Совет Д 208.094.01 при Саратовском государственном медицинском университете имени В.И. Разумовского на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ РЕЦЕНЗИРУЕМОЙ РАБОТЫ

Диссертация Е.В. Проценко является научным исследованием, посвященной актуальной теме - изучению гидроцефалии, являющейся одной из ведущих причин высокой летальности и инвалидности новорожденных детей. Частота данной формы церебральной патологии составляет от 0,28 до 3,0 на 1000 новорожденных, а к годовалому возрасту выявляемость заболевания увеличивается до 1%. Высокий удельный вес в структуре заболеваемости и смертности детей с врожденной

гидроцефалией предъявляет особые требования к качеству диагностических и терапевтических мероприятий.

В доступной литературе недостаточно широко освещены морфологические особенности элементов вентрикулярной системы, включая герминативный матрикс, как в норме, так и при патологии, хотя знание структурных основ формирования вентрикуломегалии и гидроцефалии позволило бы определить эффективные методы и оптимальные сроки коррекции данной патологии ЦНС.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна исследования несомненна:

- впервые установлены закономерности физиологической редукции герминативного матрикса в различных анатомических отделах вентрикулярной системы: выделены четыре этапа и детализированы сроки их реализации (22-27, 28-32, 33-37, 38-40 нед.) у новорожденных 22-40 нед. гестации, родившихся без нарушений структуры и функции вентрикулярной системы;
- на основании динамики формирования I-VI цитоархитектонических слоев в неокортексе поля N 6 выявлены особенности ненарушенного морфогенеза двигательного анализатора;
- впервые установлена взаимосвязь между гестационными структурными преобразованиями вентрикулярной герминативной зоны, неокортекса (дифференцировка нейронов, цитоархитектонических слоев, гирификация полушарий большого мозга) и экспрессией нейроглиального белка S-100, ММР-9, виментина, десмина и рилина у новорожденных 22-40 недель гестации без признаков дилатации вентрикулярной системы;

- впервые выявлены особенности гирификации больших полушарий головного мозга, структурные изменения вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса области передней трети прецентральной извилины у новорожденных 22-40 недель гестации при вентрикуломегалии и внутренней гидроцефалии в зависимости от ее этиологии;
- в диссертационном исследовании впервые определены универсальные, не зависящие от этиологического фактора, и специфические, обусловленные причинным фактором, морфологические признаки внутренней гидроцефалии у новорожденных;
- впервые выделены варианты нарушений экспрессии глиального белка S-100, MMP-9, виментина, десмина и рилина в структурных компонентах мозговой паренхимы. Данные варианты метаболического дисбаланса в структурных компонентах мозговой паренхимы автор предлагает рассматривать в качестве инициальных механизмов формирования вентрикуломегалии и гидроцефалий -наследственной, поствоспалительной и постгеморрагической.

АНАЛИЗ МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обоснованность научных положений (4) и выводов (13), сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Объем и дизайн исследования соответствуют докторской диссертации. Всего проведено 103 аутопсии погибших живорожденных и мертворожденных детей, гестационный возраст которых составляет 22-40 недель. Из них 73 ребенка с дилатацией боковых желудочков головного мозга (основная группа) и 30 - без патологии вентрикулярной системы (группа сравнения). Для выявления динамики гестационных преобразований вещества головного мозга у детей в норме и при патологии обе группы были разделены на четыре подгруппы в зависимости от сроков гестации (22-27, 28-32, 33-37, 38-40 нед.). В основной группе выделены подгруппы детей с

вентрикуломегалией (40) и гидроцефалией (33). В последней - с поствоспалительной внутренней водянкой головного мозга - 11, с постгеморрагической - 12, обусловленной аномальным развитием Сильвиева водопровода - 10.

Проведен клинико-статистический анализ анамнестических данных, экстрагенитальной патологии, осложнений беременности и родов у матерей основной и контрольной групп. Дана сравнительная характеристика патоморфологических изменений в плацентах детей с патологией вентрикулярной системы и группы контроля.

В диссертационном исследовании использован комплекс современных и высокоинформативных методов морфологического исследования, включающий органометрию, наливку вентрикулярной системы головного мозга инъекционной смесью, морфометрию боковых желудочков, обзорные и элективные методы окраски гистологических препаратов, а также иммуногистохимические и электронномикроскопические методы исследования. Для визуализации ликворной системы головного мозга и уточнения результатов ультразвуковой скрининговой диагностики дилатации боковых желудочков в работе использовался разработанный автором способ наливки вентрикулярной системы маркированной красителем смесью (патент № 2344839 от 27.01.2009 «Способ наливки для визуализации ликворной системы головного мозга плодов и новорожденных»). В обзорных препаратах оценивались цитоархитектоника коры, сформированность модулей, наличие гигантских клеток Беца в пирамидных слоях коркового представительства двигательного анализатора, наличие очагов выпадения нейронов, очаги воспаления, глиоза, кровоизлияния, зоны некроза. Для объективизации морфологических изменений, происходящих в ткани головного мозга с 22-й по 40-ю недели гестации, измерялись ширина герминативного матрикса и неокортекса.

Для подтверждения инфекционного фактора в развитии вентрикуломегалии и гидроцефалии проведено иммуногистохимическое исследование ткани мозга с моноклональными антителами к ВПГ, ЦМВ, вирусу Эпштейна-Барр и к антигену хламидий.

С целью изучения механизмов формирования гидроцефалии и вентрикуломегалии изучена экспрессия нейроспецифического протеина S-100, ММР-9, рилина, виментина и десмина в паренхиме и сосудах головного мозга погибших живорожденных и мертворожденных детей.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики, предусмотренными лицензионной компьютерной программой «Statistica 6.0» с оценкой достоверности различий с использованием t -критерия Стьюдента ($M \pm m$) и непараметрического критерия Манна – Уитни. Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Работа Е.В. Проценко выполнена в рамках государственного задания № 8 «Изучение молекулярных и функциональных механизмов формирования неврологических расстройств у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы», регистрационный №114032640006 и основного плана научно-исследовательских работ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России и имеет номер государственной регистрации 114121970036.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Объем и структура работы замечаний не вызывают. Общий объем работы составил 268 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 73 рисунками, содержащими 18 графиков и 55 коллажей из 183 фотографий, и 27 таблицами. Библиографический указатель содержит 234 источника: 136 отечественных и 98 зарубежных.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРОИЗВОДСТВА ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значимость результатов диссертационного исследования Проценко Е.В. оценивается достаточно высоко и имеет многоплановость научных направлений и выход в науку и практику:

- разработан способ наливки ликворной системы головного мозга плодов и новорожденных, позволяющий определять топику поражения головного мозга, локализацию внутричерепных кровоизлияний и уровень окклюзии ликвор-проводящих путей при вентрикуломегалии и внутренней гидроцефалии;

- предложен алгоритм комплексного патологоанатомического исследования головного мозга плодов и новорожденных 22-40 недель гестации с патологией вентрикулярной системы, включающий наливку вентрикулярной системы маркирующей смесью, морфометрические, обзорные, иммуногистохимические и электронномикроскопические методы исследования;

- разработаны и обоснованы морфологические критерии гестационной зрелости неокортекса и герминативного матрикса, дифференциально-диагностические критерии венрикуломегалии и гидроцефалии;

- разработан способ морфологической диагностики венрикуломегалии у плодов и новорожденных на основании определения соотношения ширины герминативного матрикса и неокортекса в области головки хвостатого ядра, равного 1:2 при умеренной дилатации венрикулярной системы;

- разработаны два морфологических способа дифференциальной диагностики венрикуломегалии и гидроцефалии у новорожденных: первый позволяет при соотношении ширины герминативного матрикса к ширине неокортекса в области головки хвостатого ядра, равном 1:2, диагностировать венрикуломегалию, при соотношении 2:1 - гидроцефалию; другой способ базируется на определении экспрессии глиального белка S-100 в герминативном матриксе в области задних рогов боковых желудочков - при иммунопозитивном окрашивании 30% нейробластов или менее диагностируют венрикуломегалию, при окрашивании 50% нейробластов или более - гидроцефалию.

Использование в патологоанатомической практике алгоритма исследования головного мозга плодов и новорожденных 20-40 недель гестации позволит стандартизировать подходы к изучению патологии ЦНС в диапазоне многих патологоанатомических отделений на территории Российской Федерации.

Выявленные морфологические критерии гестационной зрелости неокортекса и герминативного матрикса новорожденных 22 - 40 нед. гестации могут быть использованы в практической деятельности врачей-патологоанатомов для оценки соответствия морфологического субстрата сроку гестации и диагностики дисхроний развития головного мозга.

Использование врачами-патологоанатомами морфологических дифференциально-диагностических критериев вентрикуломегалии и гидроцефалии позволит снизить количество диагностических ошибок, оптимизировать качество и сроки оформления патологоанатомического диагноза и эпикриза.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Результаты диссертационного исследования защищены четырьмя патентами: «Способ наливки для визуализации ликворной системы головного мозга плодов и новорожденных (патент № 2344839 от 27.01.2009), «Способ морфологической диагностики вентрикуломегалии у плодов и новорожденных» (патент № 2422086 от 27.06.11 г.), «Способ дифференциальной диагностики вентрикуломегалии и гидроцефалии у плодов и новорожденных» (патент № 2432574 от 27.10.2011 г.), «Способ дифференциальной диагностики вентрикуломегалии и гидроцефалии у плодов и новорожденных 22–27 недель гестации» (патент № 2422805 от 27.06.2011 г.).

Результаты диссертационного исследования вошли в усовершенствованные медицинские технологии: «Алгоритм исследования головного мозга плодов и новорожденных 20-40 недель гестации с патологией центральной нервной системы» (ФС № 2008/009, 2008 г), «Морфологическая диагностика врожденной внутренней гидроцефалии» (ФС № 2009/404, 2009 г), «Морфологическая диагностика вентрикуломегалии у плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела» (ФС № 2011/291, 2011 г), которые были внедрены в работу 36 патологоанатомических отделений различных регионов России, что подтверждено 36 актами внедрения, приложенными к диссертации.

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается, имеющиеся немногочисленные стилистические погрешности и опечатки легко исправимы, не носят принципиального характера и не влияют на обоснованность выводов, новизну и научно-практическую значимость работы. Большое количество микрофотографий, представленных автором, убедительно иллюстрирует и отражает результаты проведенного исследования. В целом работа заслуживает положительной оценки.

По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, из которых 15 - в журналах, рецензируемых ВАК РФ. В работах полностью отражены основная суть исследования и его научно-практическое значение.

Принципиальных замечаний по данной диссертации нет, в качестве пожелания - скорректировать название темы диссертации, если это возможно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Проценко Елены Васильевны на тему «Морфогенез вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса у живородящих и мертворожденных при гидроцефалии» является завершённой квалификационной научной работой, посвящённой актуальной проблеме современной патологической анатомии – патоморфологии гидроцефалии у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Выводы, сформулированные автором, логично вытекают из содержания работы, обоснованы и подтверждены достоверным материалом. Результаты научных изысканий содержат оригинальное решение задачи, представляющей большое значение и высокую ценность для морфологии.

По своей актуальности, глубине и объёму проведённых исследований, а также научно-практической значимости диссертационная работа Проценко Елены Васильевны на тему «Морфогенез вентрикулярной

герминативной зоны и неокортекса у живо- и мертворожденных при гидроцефалии” соответствует требованиям ВАК РФ (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ (Протокол № 13 от 28.06.2016 года).

Заведующий кафедрой патологической анатомии

с курсом судебной медицины ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский

университет» Минздрава России,

доктор медицинских наук,

профессор

Руслан Абдуллаевич Насыров

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

E-mail: spb@gpma.ru <http://www.gpma.ru> Тел: +7(812) 542-96-45.



Подпись
удостоверяется
Помощник
ректора

Насырова Р. А.

С. А. /

2016 г.