

Отзыв официального оппонента
на диссертацию Проценко Елены Васильевны
“Морфогенез вентрикулярной герминативной зоны и
неокортекса у живо- и мертворожденных при гидроцефалии”,
представленную в диссертационный совет Д 208.094.01.
при ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
14.03.02 - патологическая анатомия (медицинские науки)

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Е.В. Проценко посвящено одной из важнейших проблем детской патологической анатомии – исследованию структурных основ и морфогенезу гидроцефалии в разные сроки фетального периода. Несмотря на то, что распространенность данной патологии в детском возрасте достаточно высока – до 4 случаев на 1000 живорожденных детей, по литературным данным (Corsello G., Giuffre M., 2012), но однозначных и убедительных классификационных и морфогенетических представлений по заболеванию до сих пор нет. Этиологический фактор врожденной гидроцефалии нередко - в 43% случаев - , по данным D. Wellesley (2012), остается неизвестным. Существующие диагностические критерии врожденной гидроцефалии преимущественно основаны на клинических признаках заболевания и результатах ЭЭГ-, УЗ- и КТ-исследований. Нейроморфологические исследования в основном базируются на изучении экспериментального и, в меньшей степени, секционного материала. Низкая информативность существующих критериев перинатальной диагностики ГЦ и, следовательно, отсутствие своевременного лечения требуют разработки достоверных диагностических морфологических критериев врожденной гидроцефалии, желательно с учетом этиологического фактора.

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

Диссертация изложена на 268 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы и глав с описанием материала и методов исследования, результатов собственных исследований (2), а также обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списков литературы и сокращений. Диссертация иллюстрирована 73 рисунками, которые включают 55 коллажей из 183 макро-, микрофотографий и электронограмм и 18 графиков. В состав диссертации входит 27 таблиц. Список использованной литературы содержит 234 источника – 136 отечественных и 98 иностранных.

Литературный обзор по теме диссертации, включает достаточное количество отечественных и зарубежных публикаций, отражающих патоморфологические, клинические, диагностические аспекты гидроцефалии, а также вопросы пренатального онтогенеза вентрикулярной системы головного мозга человека, отображает степень изученности данного вопроса. Приведены как важнейшие работы прежних лет, так и публикации самого последнего времени. При этом важнейшими проблемами остаются диагностика гидроцефалии в период внутриутробного развития плода с целью предупреждения манифестации заболевания в постнатальном периоде и прерывание беременности во втором триместре, если ГЦ обусловлена грубыми пороками развития ЦНС.

В главе «Материал и методы исследования» дана клинко-статистическая характеристика новорожденных детей разного гестационного возраста, отягощенных гидроцефалией, и группы сравнения; представлен объем и характер исследуемого материала; последовательно изложены использованные в диссертационном исследовании методики, включая разработанную при участии автора наливку вентрикулярной системы головного мозга маркированной смесью, морфометрию боковых желудочков, окраску гистологических препаратов по Нислю, гистометрию и

цитокариометрию, проведенные с использованием компьютерного программного обеспечения, электронную микроскопию, иммуногистохимию и современные статистические методы. Следует отметить достаточно значительный объем адекватных гистологических и иммуногистохимических методов. Можно только сожалеть, что автор не имела возможности использовать сыворотки (nestin, musashi), которые являются маркерами нейробластов.

Третья глава посвящена описанию результатов комплексного морфологического исследования структурных компонентов головного мозга новорожденных детей группы сравнения, гестационный возраст которых составляет 22-40 недель, проведенного параллельно с изучением особенностей гирификации больших полушарий. На этом основании выявлены закономерности гестационных преобразований вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса начиная с 22-й недели гестации при физиологическом развитии вентрикулярной системы и установлена их взаимосвязь с определенным иммуногистохимическим профилем указанных областей мозга, обеспечивающим гирификацию неокортекса и анизоморфность его цитоархитектонических слоев (рилин), функциональную активность глиоблстов (S-100) и ремоделирование ткани перивентрикулярной области (MMP-9). Полученные данные позволяют автору обосновать критерии гестационной зрелости вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса

В четвертой главе автор описывает морфо-функциональные особенности герминативного матрикса и неокортекса мертворожденных и погибших новорожденных детей в зависимости от их гестационного возраста при дилатации боковых желудочков, связанной с вентрикуломегалией и гидроцефалией. При этом учитывается этиологический фактор гидроцефалии. Полученные результаты позволяют автору обосновать морфологические диагностические критерии вентрикуломегалии и гидроцефалии в зависимости от этиологического фактора последней, а также

дифференциально-диагностические критерии вентрикуломегалии и гидроцефалии.

В пятой главе (обсуждение полученных результатов), сопоставляя полученные результаты с данными других исследователей, автор излагает собственную точку зрения на механизмы морфогенеза поствоспалительной, постгеморрагической и наследственной гидроцефалий у детей, рожденных в гестационные сроки 22-40 недель. Можно только заметить, что используемый автором термин «поствоспалительный» является не вполне корректным, поскольку в этих наблюдениях отмечается как персистенция возбудителя, так сохранение клеточных реакций.

Степень научной новизны и достоверность результатов

В диссертации Е.В. Проценко впервые выявлены особенности физиологической редукции герминативного матрикса в различных топографических зонах вентрикулярной системы в гестационные сроки 22-40 недель – детализированы четыре этапа и сроки их реализации; установлены особенности формирования гистоархитектоники двигательного анализатора (цитоархитектоническое поле № 6 неокортекса) при физиологическом развитии вентрикулярной системы; впервые установлена взаимосвязь между гестационными преобразованиями структур мозга (герминативный матрикс, неокортекс) и экспрессией нейрональных и глиальных белков (рилин, S-100), матриксной металлопротеиназы девятого типа, десмина и виментина; впервые определены морфологические критерии вентрикуломегалии и гидроцефалий в зависимости от этиологического фактора, установлены дифференциально-диагностические критерии вентрикуломегалии и гидроцефалии; впервые выявлены варианты метаболического дисбаланса (нарушения экспрессии рилина, S-100, MMP-9, виментина, десмина) в структурах мозга, которые автор предлагает рассматривать в качестве инициальных механизмов формирования вентрикуломегалии, врожденной, поствоспалительной и постгеморрагической гидроцефалии.

Диссертация выполнена на достаточном аутопсийном материале: автором изучено 103 объекта головного мозга мертворожденных и погибших новорожденных детей, гестационный возраст которых составляет 22-40 недель; проведено трудоемкое комплексное морфологическое исследование вентрикулярной герминативной зоны в области передних, задних, нижних рогов и центральных отделов боковых желудочков и неокортекса цитоархитектонического поля №6. Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений.

Теоретическая ценность работы

В диссертационном исследовании Е.В. Проценко выделены основные этапы физиологической редукции герминативного матрикса и физиологических преобразований неокортекса (поле №6), представлен обоснованный морфогенез гидроцефалий у новорожденных, вызванных разными этиологическими факторами.

Следует отметить перспективность проведенного научного исследования: 1) в плане возможности в дальнейшем разработать морфо-нейросонографические параллели и поправочные коэффициенты, позволяющие по результатам ультразвукового исследования головного мозга плода при дилатации боковых желудочков судить об особенностях структуры мозговой паренхимы с целью оптимизации последующих профилактических и лечебных мероприятий; 2) сконцентрировать усилия на изучении специфических морфологических изменений ткани мозга, вызванных возбудителями инфекционного процесса при поствоспалительной гидроцефалии.

Практическая ценность работы.

Диссертация Е.В. Проценко имеет очевидную практическую ценность. Предложенные автором критерии гестационной зрелости вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса у новорожденных 22-40 недель гестации, морфологические дифференциально-диагностические критерии вентрикуломегалии и гидроцефалии позволят оптимизировать

качество и сроки оформления патологоанатомического диагноза и эпикриза. Разработанный при участии автора метод наливки ликворной системы головного мозга плодов и новорожденных маркированной смесью, позволяющий определять уровень окклюзии ликвор-проводящих путей при вентрикуломегалии и гидроцефалии, а также защищенные патентами способы диагностики вентрикуломегалии и дифференциальной диагностики вентрикуломегалии и гидроцефалии также могут быть использованы в работе патологоанатомических отделений.

Вопросы и замечания.

Существенных замечаний, влияющих на общую положительную оценку работы нет. Всё же следует отметить, что в работе недостаточно полно приведены результаты иммуногистохимического выявления антигенов биологических возбудителей (список которых мог бы быть больше), отсутствуют иллюстрирующие этот важнейших раздел работы микрофотографии. Хотя работа написана грамотным профессиональным языком, в ней всё же содержатся отдельные неудачные выражения.

У оппонента имеется вопрос : Как с точки зрения диссертанта следует дифференцировать 1) «гиперклеточность», связанную с миграцией клеток в ходе физиологического созревания ; 2) реактивные изменения связанные с ишемическими повреждениями и 3) воспалительные изменения обусловленные биологическими возбудителями.

Заключение

Диссертационная работа Е.В. Проценко на тему “Морфогенез вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса у живородящих и мертворожденных при гидроцефалии” является обоснованным, законченным научным исследованием, содержащим решение актуальной научно-практической проблемы – механизмов морфогенеза вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса при гидроцефалиях в зависимости от этиологического фактора, которые необходимо учитывать врачам клинических специальностей при планировании лечебных и

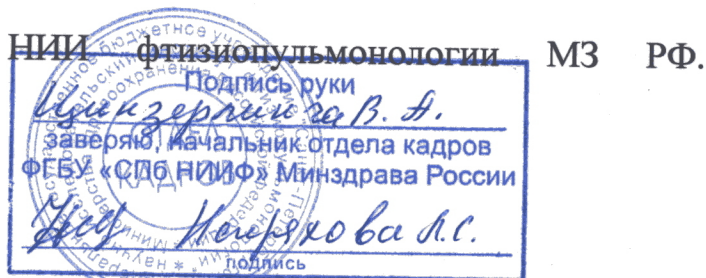
профилактических мероприятий. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам. Цель отражает актуальность заявленной темы. Практические рекомендации конкретны, содержат большой объем диагностических и дифференциально-диагностических критериев венрикуломегалии и гидроцефалии. Материалы диссертации многократно докладывались на представительных конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, 15 из них - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. Результаты научных исследований защищены 4 патентами на изобретения.

Таким образом, диссертация Е.В. Проценко на тему "Морфогенез венрикулярной герминативной зоны и неокортекса у живо- и мертворожденных при гидроцефалии" является законченной научно - исследовательской работой и по практической и теоретической значимости соответствует требованиям п.9 Положения ВАК РФ (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Д.м.н., профессор

ФГБУ Санкт-Петербургский

В.А. Цинзерлинг



191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр, д. 2-4: ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации». E- mail: spbniif_all@mail.ru. Тел: +7 (812) 5792554; факс (812)5792573