

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Машака Александра Николаевича на диссертацию Рассолова Владимира Николаевича «Морфология интактной и гипертрофированной язычной миндалины человека», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – анатомия человека.

Актуальность темы выполненной работы.

В настоящее время структурная организация язычной миндалины остается недостаточно изученной по сравнению со структурной организацией небных и глоточной миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца Вальдейера – Пирогова. Анализ данных литературы свидетельствует о многочисленных спорных и нерешенных вопросах о времени закладки язычной миндалины, о сроках формирования ее структурных компонентов, их возрастной трансформации и о цитологическом составе ее клеточной популяции. Совершенно очевидно, что изучение возрастной инволюции интактной язычной миндалины позволит получить важную информацию о взаимодействиях между ее структурными элементами, а также о ее роли в системе иммунной защиты организма. Еще больший дефицит информации о гиперпластических процессах в язычной миндалине существует в литературе, посвященной проблеме хронической тонзиллярной патологии. Эта проблема в настоящее время приобретает все большую актуальность в связи с ростом воспалительных заболеваний лимфоэпителиального кольца глотки, в том числе, и язычной миндалины. Однако, если для небных и глоточной миндалин установлена их важная роль в возникновении и развитии иммунных реакций, изучены многообразные механизмы патогенеза хронического тонзиллита, то такие данные, касающиеся язычной миндалины, в литературе отсутствуют. Даже хирургические вмешательства в зоне корня языка считаются

малоперспективными и нежелательными в связи с опасностью интраоперационного кровотечения и трудности его остановки из-за анатомо-топографического расположения язычной миндалины в относительно плохо обозримой части гортаноглотки.

Таким образом, актуальность темы диссертации очевидна. Она обусловлена необходимостью изучения морфофункциональных процессов, происходящих в интактной и гипертрофированной язычных миндалинах человека, и позволяющих экстраполировать полученные новые данные в клинику.

Цель исследования – предоставить морфофункциональные данные о трансформации структурных элементов язычной миндалины человека в пре- и постнатальном периодах онтогенеза и при ее тонзиллярной гипертрофии.

Исходя из цели исследования автором сформулировано пять задач, из которых четвертая и пятая задачи соответствуют главам диссертации, посвященным изучению тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертации В.Н. Рассолова представлены научные результаты, главными из которых являются следующие:

1) впервые с помощью комплекса современных методов (морфологических, иммуногистохимических, цитологических, электронномикроскопических) получены данные о закладке, формировании и возрастной инволюции интактной язычной миндалины на аутопсийном и интраоперационном биопсийном материале эмбрионов, плодов и людей различных возрастных групп;

2) впервые получена новая информация о структурных цитологических и сосудистых преобразованиях в разных компартментах интактной язычной миндалины в постнатальном онтогенезе;

3) на основе морфологического изучения гипертрофированной язычной миндалины выявлено три варианта ее структурной организации: **первый вариант** характерен увеличением массы и объема лимфоидной ткани, **второй** – трансформацией кровеносных и лимфатических микрососудов, увеличением числа слизистых желез и инволюцией лимфоидной ткани, **третий** – многочисленными кистозными полостями;

4) установлена роль гипертрофированной язычной миндалины в этиологии и патогенезе ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ во сне, разработан алгоритм консервативного и хирургического лечения язычной тонзиллярной гипертрофии на основе данных интраоперационной биопсии и данных о содержимом крипт, полученных методом клиновидной дегидратации;

5) впервые разработана, запатентована и апробирована авторская технология консервативного лечения язычной тонзиллярной гипертрофии с использованием устройства «Ложка для отмывания крипт язычной миндалины и ее вакуумного массажа».

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

Достоверность полученных результатов и выводов исследования базируется на достаточном количестве морфологического материала и на использовании современных информативных методов исследования.

Для решения поставленной цели и задач исследования диссертант использовал большой спектр методов: гистологических, гистохимических, иммуно-гистохимических, электронно-микроскопических и импрегнационных. Таким образом, изучен аутопсийный материал языков ($n = 59$) людей различного возраста и интраоперационный биопсийный материал ($n = 38$) прооперированных автором пациентов с клиническими проявлениями язычной тонзиллярной гипертрофии.

В суправитальных условиях на субмикроскопическом уровне изучены: 1) микрососудистое русло и 2) клеточная популяция лимфоидной ткани язычных миндалин (n = 59) *Bos taurus L.*

Кроме того, для оценки степени гиперплазии лимфоидной ткани автором использовался маркер пролиферативной активности белок Ki67, а для выявления в лимфоидной ткани клеток, находящихся в состоянии апоптоза – TUNEL – метод. Активность лимфоидной ткани язычной миндалины оценивалась с помощью вычисления индекса митотической активности. Метод клиновидной дегидратации был использован автором для изучения содержимого крипт гипертрофированных язычных миндалин (n = 137) пациентов, находившихся на стационарном лечении. На основании полученных данных были сформулированы прогностические критерии эффективности авторской технологии консервативного лечения язычной тонзиллярной гипертрофии.

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается использованием методов вариационной статистики с лицензионным программным обеспечением.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертация Рассолова В.Н. представляет собой труд с очень интересной постановкой цели и задач, а ее результаты имеют значимое теоретическое и практическое значение. Объем и структура работы соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации.

Работа изложена на 176 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзоры литературы, материала и методов исследования, трех глав, содержащих результаты собственных исследований автора, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя, в котором содержится 183 отечественных и 98 зарубежных источников. Резюме проводятся в конце каждой из глав диссертации.

Работа в целом хорошо оформлена, содержит 10 таблиц и иллюстрирована 102 цветными микрофотографиями и 16 электроннограммами, написано грамотно, читается с интересом.

Возможно, в начале диссертации необходимо оформить список сокращений, используемых в ней терминов.

Глава I: «Обзор литературы. Спорные и нерешенные вопросы морфофункциональной организации язычной миндалины» изложена на 21 странице. В главе дается достаточно подробный анализ литературы по современному состоянию вопроса о морфологии всех миндалин глоточного кольца Вальдейера – Пирогова, о микрофлоре миндалин в норме и в патологии, о структурной организации интактной язычной миндалины, о гипертрофии язычной миндалины и тактике ее лечения. В работе много ссылок на публикации по иммунологии, но, к сожалению, отсутствуют данные литературы об исследовании СД – клеток в интактной и гипертрофированной язычных миндалинах.

В разделе 1.3. «Структурная организация язычной миндалины» на двух страницах излагаются данные о развитии язычной миндалины человека с некоторым критическим анализом и дана краткая характеристика кровеносного и лимфатического русла языка.

В разделе 1.4. «Гипертрофия язычной миндалины и тактика ее лечения» более, чем на пяти страницах приводятся литературные данные о формах, причинах возникновения, факторах риска гипертрофии язычной миндалины и тактике ее лечение.

В целом обзор литературы подробный, написан логично, грамотно, на основе анализа большого числа публикаций отечественных и зарубежных авторов. Анализ обзора литературы характеризует автора как специалиста, глубоко знающего изучаемую проблему, хорошо ориентированного в результатах морфологических, иммуногистохимических, лабораторных и клинических исследованиях, опубликованных в печати, и способного дать им объективную оценку.

Вторая глава «Материал и методы исследования» изложена соискателем на 10 страницах. В ней дана характеристика материала и комплекса методов исследования, которые были использованы для решения поставленной цели и задач исследования.

В разделе 2.1.1. «Материал исследования» приводятся данные об объеме используемого в диссертации материала. Это аутопсийные языки ($n = 59$) эмбрионов, новорожденных и взрослых людей разного возраста, интраоперационные фрагменты гипертрофированных язычных миндалин ($n = 39$), а также языки ($n = 59$) *Bos taurus L.*, полученные в суправитальных условиях.

Впервые автором проведено исследование содержимого крипт гипертрофированных миндалин методом клиновидной дегидратации у 137 пациентов. Их распределение по возрастным группам приведено в таблице № 1. Однако, название таблицы, желательно, дополнить фразой «при изучении содержимого крипт гипертрофированной язычной миндалины» и дать пояснения о фациях и способах их оценки. В названии таблицы № 2 в разделе 2.1.4. второй главы также следует добавить фразу «при консервативном лечении». Поскольку вопрос о лечении пациента в диссертации не ставился и не обсуждался, данные приведенные в таблицах № 1 и № 2, необходимо рассматривать с точки зрения объема исследований, выполненных методом клиновидной дегидратации с использованием авторской методики. В методическом разделе второй главы хотелось бы получить краткую информацию об использованных импрегнационных методах, о назначении СД – клеток, о трех типах фаций отделяемого крипт. Желательно было бы увидеть все полученные автором цифровые параметры о диаметрах микрососудов, о распределении субпопуляции иммуноцитов, о их миграционной активности в лимфоидной ткани язычных миндалин в виде таблиц с результатами подсчета этих параметров. Несмотря на пожелания, высказанные в порядке дискуссии, очевидно, что используемые автором методы исследования вполне оправданы, современны, информативны,

способствуют достижению цели и решению поставленных в диссертации задач, а диссертант прекрасно ими владеет.

Глава III «Структурная организация интактной язычной миндалины» посвящена изучению процесса ее формирования и структурной организации в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. Глава изложена на 48 страницах и проиллюстрирована 49 цветными микрофотографиями. В разделе 3.1. третьей главы изложены результаты изучения аутопсийного материала язычных миндалин эмбрионов, плодов (пренатальный онтогенез) и новорожденных (перинатальный онтогенез). Этот раздел иллюстрирован 29 цветными микрофотографиями.

В разделе 3.2. третьей главы изложены данные о трансформации структурных элементов язычной миндалины в процессе ее постнатального формирования и возрастной инволюции. Этот раздел иллюстрирован 20 цветными микрофотографиями хорошего качества.

Среди новых и важных данных, изложенных в этой главе, необходимо отметить следующие:

1) нарастание объема лимфоидной ткани в интактной язычной миндалине в пренатальном периоде онтогенеза происходит при отсутствии в ней посткапиллярных венул с высоким эндотелием и митотической активности лимфоцитов;

2) посткапиллярные венулы с высоким эндотелием формируются в периузелковой лимфоидной ткани язычной миндалины плодов 18 – 25 недель развития, а в микрососудистом русле вторичных лимфоидных узелков – в постнатальном онтогенезе;

3) в герминативных центрах лимфоидных узелков интактной язычной миндалины большая часть клеток в пре- и перинатальном периодах онтогенеза экспрессируют молекулы CD 68⁺, а в постнатальном периоде – CD 20⁺;

4) в периузелковой лимфоидной ткани интактной язычной миндалины в пре- и перинатальном периодах онтогенеза тестируются клетки,

позитивные к молекулам СД 3⁺, СД 5⁺, СД 19⁺, СД 20⁺, СД 68⁺, а в постнатальном периоде – клетки, позитивные к молекулам СД 19⁺, СД 20⁺ и СД 68⁺;

5) возрастная инволюция язычной миндалины происходит на фоне ремоделирования ее гемолимфатического русла, нарастания рыхлой соединительной ткани, повышения уровня апоптоза лимфоцитов и цитомерогенеза.

К сожалению, в этой главе отсутствуют таблицы по морфометрии структурных элементов язычной миндалины и цитологического состава ее лимфоидной ткани в постнатальном онтогенезе.

Глава IV посвящена изучению структурной организации язычной миндалины *Bos taurus* L. Глава изложена на 29 страницах и проиллюстрирована 15 цветными микрофотографиями и 14 электроннограммами хорошего и отличного качества. Изучение язычных миндалин *Bos taurus* L. дало возможность автору применить в работе методы исследования (интра- экстра сосудистые методы импрегнации, иммуногистохимические методы, электронную микроскопию), позволяющие получить достоверные только при использовании суправитального материала. Так, на субмикроскопическом уровне была получена новая информация о клеточном составе лимфоидных узелков и периузелковой лимфоидной ткани язычной миндалины, об отсутствии в ней пролиферации иммуноцитов, о формировании макрофагально-лимфоцитарных ассоциаций и о клетках, вступающих в апоптоз. Использование суправитальных методов импрегнации позволили автору получить новые данные о сосудистой конструкции лимфоидных узелков.

Характерными признаками ее являются:

- 1) чрезвычайно высокая проницаемость сосудистой стенки венозных микрососудов;
- 2) нахождение вблизи короны лимфоидных узелков отводящих лимфатических микрососудов;
- 3) наличие конических по форме артериол, функционирующих как конфузоры;
- 4) многочисленные

посткапиллярные венулы с высоким эндотелием, локализованные в герминативных центрах. Результаты изучения аутопсийных препаратов языков людей и суправитальных препаратов языков *Bos taurus* L. позволили автору сделать заключение о наличии в язычной миндалине проточной лимфатической системы, подобной той, что существует в лимфатических узелках.

Глава V «Морфофункциональная организация гипертрофированной язычной миндалины человека» изложена на 25 страницах и проиллюстрирована 21 цветной микрофотографией и 5 электроннограммами. Морфометрические данные о сравнительном составе содержимого крипт интактных и гипертрофированных миндалин людей подросткового, юношеского, I и II зрелого и пожилого возрастов представлены в таблице № 7, данные об фациях – в таблице № 8, данные о зависимости площади структурных элементов миндалин от типа фаций – в таблице № 9, данные об этиологических факторах тонзиллярной гипертрофии – в таблице № 10.

Метод клиновидной дегидратации позволил автору впервые получить достоверные данные о различной структурной архитектонике отделяемого крипт интактных и гипертрофированных миндалин. Фации интактных миндалин – это радиальные или частично радиальные типы структуропостроения. Фации гипертрофированных миндалин, в зависимости от клинической симптоматики тонзиллярной гипертрофии, представлены тремя различными типами. Впервые автор до и после проведения оперативного вмешательства на гипертрофированных миндалинах, исследовал структуру фаций отделяемого их крипт. Было установлено, что морфологическая картина фаций до операций соответствует фациям третьего типа с маркерами гипоксии, воспаления и интоксикации. После операции – фациям первого типа, в которых отсутствуют маркеры, характерные для фаций третьего типа. В свою очередь, на основе анализа результатов гистологического изучения интраоперационных биоптатов гипертрофированных язычных миндалин, автор выделил три типа их

структурных изменений: 1) лимфоидный; 2) сосудисто-железистый; 3) кистозный. Каждый из них характерен для определенной возрастной группы и формируется под воздействием различных этиологических факторов. На основании этих данных, автор делает важное для клиники заключение – гипертрофированная язычная миндалина вызывает анатомическую обструкцию надъязычного дыхательного пути и может служить причиной ринхопатии и апноэ во сне. Автор располагает также и достоверными морфологическими данными, свидетельствующими о том, что гипертрофированная язычная миндалина лимфоидного типа у подростков и юношей – результат компенсаторной реакции на тонзилэктомию или аденоидэктомию. Именно поэтому автор рекомендует тщательное обследование пациентов, страдающих ринхопатией и синдромом обструктивного апноэ во сне, уделяя повышенное внимание состоянию корня языка и язычной миндалины.

В «Заключении», изложенном на 10 страницах, четыре из которых посвящены обсуждению полученных данных о структурной трансформации язычных миндалин при их тонзиллярной гипертрофии. Автор достаточно убедительно анализирует и обобщает результаты собственного исследования, критически сопоставляет их с данными литературы и правильно оценивая их с современных позиций.

Выводы диссертации и ее основные положения, выносимые на защиту, базируются на результатах проведенного исследования. В диссертации много хороших иллюстраций, достаточно полно дополняющих ее текст, в котором изложена позиция автора конкретно, логично и аргументировано обосновывать полученные новые данные.

Практическая ценность работы.

Полученные автором морфологические данные и результаты изучения фаций отделяемого крипт гипертрофированных миндалин позволяют

усовершенствовать методы диагностики и лечения пациентов с язычной тонзиллярной гипертрофией. Так, автор рекомендует:

1) в качестве диагностических и прогностических критериев тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины использовать морфологическое исследование отделяемого ее крипт;

2) для получения отделяемого крипт и для консервативного лечения тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины рекомендуется использовать «Ложку для отмывания крипт язычной миндалины».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати, в том числе в изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Материалы диссертации и полученные выводы достаточно полно отражены в 4 печатных работах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен 1 Патент РФ на полезную модель. Материалы диссертации были представлены в виде 5 докладов на научных заседаниях регионального уровня и на Всероссийских конференциях с международным участием.

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Диссертация В.Н. Рассолова соответствует специальности 14.03.01 – анатомия человека (медицинские науки).

Диссертацию В.Н. Рассолова следует рассматривать как современный перспективный вклад в решение актуальных для фундаментальной науки и клинической медицины задачи: получение новой информации о структурной организации интактной и гипертрофированной язычной миндалины и на ее основе повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с клинической симптоматикой тонзиллярной гипертрофии.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью соответствует основным положениям рукописного текста диссертации. Составлен в требуемом объеме, содержит главные ее характеристики, результаты, выводы и практические рекомендации.

Диссертация имеет большую научную и практическую значимость и достойна высокой оценки.

И, тем не менее, мною сделаны, в порядке дискуссии, следующие замечания:

- 1) что такое ремоделирование сосудистого русла?;
- 2) что означает индекс «эффективной» и «неэффективной» эмиграции лимфоцитов? Как она оценивалась? Чей это термин?;
- 3) Что такое кавернозная трансформация артерий и вен в гипертрофированных язычных миндалинах?;
- 4) чем проявляется дисфункция эндотелия микрососудов?;
- 5) в чем заключается оригинальность системы лимфоциркуляции в язычных миндалинах?;
- 6) какие морфометрические критерии микрососудов?;
- 7) в чем проявлялась блокада кровеносных и лимфатических микрососудов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Рассолова Владимира Николаевича «Морфология интактной и гипертрофированной миндалины человека» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи – предоставить морфологическое обоснование структурной трансформации язычной миндалины в пре- и постнатальном периодах онтогенеза и при ее тонзиллярной гипертрофии.

Разработанные автором теоретические положения и практические рекомендации по изучению цитологического и морфологического отделяемого крипт гипертрофированной язычной миндалины имеют важное значение для разработки объективных критериев диагностики и способствуют повышению эффективности ее консервативного и хирургического лечения.

Актуальность, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, ее высокий методический уровень соответствуют требованиям пункта п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и ее автор – Рассолов Владимир Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – анатомия человека (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой анатомии человека имени академика Ю.И. Бородина
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор



Машак Александр Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Российская Федерация, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: 8 (383) 222-32-04, E-mail: rectorngmu@yandex.ru, сайт: www.ngmu.ru

Даю согласие на обработку персональных данных.

26 января 2021г.

