

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук
Туровского Андрея Борисовича по диссертационной работе Берест Ирины
Евгеньевны на тему «Клинико-морфологическое и патогенетическое
обоснование регенеративной терапии при воспалительных заболеваниях
полости носа», представленную к защите в Диссертационный совет
68.1.006.01 на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальностям: 3.1.3. – Оториноларингология;
3.3.2. – Патологическая анатомия

Ф.И.О. Туровский Андрей Борисович

Почтовый адрес: 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

Телефон: +7916 304-59-69

Электронная почта: turovskyab@zdrav.mos.ru

Полное название организации: Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт
оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента
здравоохранения города Москвы

Должность: Главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела
патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной хирургии

Учёная степень, звание: доктор медицинских наук

Шифр специальности: 3.1.3. – Оториноларингология

Актуальность темы диссертации

Тема диссертационной работы Берест И.Е. посвящена актуальной
проблеме в оториноларингологии, в частности в области функциональной
эндоскопической хирургии носа и околоносовых пазух, связанной с поиском
методов профилактики и лечения проявлений патологической регенерации в
послеоперационном периоде. Спаечный процесс как проявление
патологической регенерации в полости носа после оперативных

вмешательств, по данным литературы, может составлять 39-55%. Клиницисту важно знать не только сроки восстановления эпителия полости носа, но и динамические закономерности его репаративной регенерации на месте очага альтерации, так как этим определяется ведение больного в послеоперационном периоде. В настоящее время активный интерес вызывает эффективность применения препаратов-репаратантов с целью корригирующего влияния на воспалительный процесс. Преимущество репаратантов в их прямом влиянии на поврежденные структуры мукоцилиарной системы полости носа, что клинически проявляется уменьшением глубоких повреждений в виде язвенно-некротических дефектов, снижением рубцово-спаечных процессов, полноценным восстановлением мукоцилиарного клиренса. С другой стороны, существует мнение, что стимуляция клеточной пролиферации фармакологическими препаратами имеет риск неопластической трансформации клеток. Это определяет необходимость научного обоснования уровня действенности препаратов, регулирующих регенерацию.

Работ, посвященных изучению регенеративной регенерации при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух, сравнительной характеристике эффективности репаратантов немного, отсутствуют единые рекомендации по диагностике нарушений регенерации и восстановлению слизистой оболочки полости носа.

Таким образом, разработка комплекса диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий у больных воспалительными заболеваниями полости носа для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки является актуальной практической проблемой.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методологическом уровне, научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждаются данными экспериментального и клинического исследований.

Клиническая эффективность предлагаемых методов лечения подтверждена результатами экспериментального исследования на 640 лабораторных животных. Выборка клинического исследования репрезентативна, достаточная по размеру, составила 415 пациентов с воспалительными заболеваниями полости носа.

Применительно к проблеме, представленной в диссертации, результативно использованы методы морфологического исследования носовых фракций, полученных методом клиновидной дегидратации, иммуногистохимическое исследование активности пролиферирующих клеток, цитологическое исследование носового секрета.

В диссертационной работе представлено клинико-морфологическое и патогенетическое обоснование применения регенеративной терапии у больных острыми воспалительными заболеваниями полости носа. Назначение регенеративной терапии у данной категории больных нормализует процессы регенерации, уменьшает сроки морфофункционального восстановления мерцательного эпителия, снижает частоту проявлений патологической регенерации. Доказана роль нитрозативного стресса в регуляции репаративной регенерации, оценена эффективность антиоксидантной терапии для коррекции его проявлений.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность научных положений, выводов основана на качественном сборе и анализе данных, полученных в ходе исследования. Для

статистического анализа использовались методы, адекватные поставленным задачам. На доклиническом этапе проведено экспериментальное исследование, моделирующее воспаление после ринохирургических вмешательств. На модели экспериментального ринита произведен анализ взаимосвязи морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций, выявлены предикторы перехода репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в патологическую, оценены исходы и частота нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа.

Впервые проанализирована эффективность репаративной регенерации с различными механизмами действия для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки.

Выборка клинического исследования составила 415 пациентов с воспалительными заболеваниями полости носа, динамическое наблюдение за которыми велось 6 месяцев. Впервые разработан результирующий объективный показатель степени нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа. У больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств оценены частота и степень тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа. Впервые разработан комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий у больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая ценность диссертации Берест И.Е. очевидна и определяется новым направлением усовершенствования эффективности лечения больных воспалительными заболеваниями полости носа.

Разработанный комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий у больных острым риносинуситом способствовал уменьшению числа больных с выявленными нарушениями регенерации в 2,2 - 3,3 раза, у ринохирургических больных отмечалось увеличение числа пациентов с легкой степенью нарушений в 1,4 - 1,7 раза. Эффективность комплекса обусловлена своевременной неинвазивной диагностикой нарушений регенерации, предоперационной протекцией слизистой оболочки, уменьшением проявлений нитрозативного стресса, регуляцией регенерационных процессов до полноценного восстановления структуры эпителия с эффективным мукоцилиарным клиренсом.

Оценка содержания и завершенность работы

Диссертационная работа Берест И.Е. изложена на 317 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методической главы с описанием материала и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 155 отечественных и 96 зарубежных источников. Результаты исследований представлены в 30 таблицах. Работа иллюстрирована 110 рисунками.

В **введении** отражены актуальность и степень разработанности темы, цель, задачи, степень достоверности результатов исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** автор проводит анализ и критическую оценку существующих публикаций и источников, связанных с темой работы. Каждый раздел логично продолжает предыдущий, а заключительная часть подводит итог: несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза и механизмов регуляции пролиферации до сих пор остаются спорными вопросы, в том числе и о роли нитрозативного стресса в поддержании воспаления и замедлении

регенерации. Существует необходимость разработки неинвазивных методов диагностики состояния регенерации мерцательного эпителия, в литературе приводятся лишь единичные работы, подтверждающие клиническую или экспериментальную эффективность назначения репаративов в очаге альтерации слизистой оболочки полости носа. Причём, по эффективности некоторых препаратов мнения авторов расходятся, не проводилась сравнительная характеристика эффективности репаративов с различными механизмами действия.

Во второй главе описаны методика проведения экспериментальной части исследования, приведена характеристика групп экспериментальных животных, критерии отбора и рандомизации групп. Глава достаточно иллюстрирована, подробно описана модель экспериментального ринита, что значительно облегчает возможность воспроизведения эксперимента.

Представлена методика проведения клинической части исследования, даны характеристики больных с ИПН и больных ОРС, распределенных в группы в зависимости от выбранного метода лечения. Дан перечень исследований и использованных методов в ходе экспериментального и клинического исследований.

В третьей главе автор проводит анализ морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций при воспалении на модели экспериментального ринита. Установлено, что клинико-морфологические изменения тесно коррелировали с лабораторными показателями. Изучение концентрации метаболитов NO в крови крыс подтвердило важную роль нитрозативного стресса в патогенезе воспаления. В результате травмы СО полости носа уже на 2-е сутки отмечалось повышение уровня метаболитов NO в крови лабораторных животных во всех группах. При корреляционном анализе было выявлено, что повышение концентрации метаболитов NO в крови сопровождалось выраженной воспалительной реакцией.

При сравнительном анализе терапевтической эффективности выявлено, что наилучший как противовоспалительный, так и регенеративный эффект был выявлен при использовании комбинации Дерината и антиоксиданта Димефосфона, так как у животных наступало более раннее (на 14-е сутки) очищение носовой полости от гнойного отделяемого, у 100% животных отмечалось полное заживление дефекта к 60-м суткам. При анализе удельного веса недифференцированных и пролиферирующих клеток, регенерирующий эффект репаративных активно проявлялся в группах Деринат и Димефосфона с 5-х суток, в группе Декспантенола с 10-х суток. Удельный вес реснитатых клеток был статистически значимо выше в этих группах с 21-х суток, а к 60-м суткам в группах Дерината и Димефосфона уже не отличался от контрольной группы.

В четвертой и пятой главах представлены результаты динамической оценки клинических, функциональных и лабораторных данных состояния репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств. Результаты и выводы, полученные в ходе эксперимента, были учтены при выборе вариантов лечения и разработке комплекса диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий лечения больных ОРС и после ринохирургических вмешательств.

В ходе исследования выявлено, что у всех больных ОРС после курса лечения при объективном осмотре отмечалась положительная динамика, уменьшались воспалительные изменения со стороны слизистой оболочки, пациенты отмечали восстановление носового дыхания, отсутствие других проявлений риносинусита. Однако морфологически структура слизистой оболочки даже через два месяца в группе, получавшей стандартное противовоспалительное лечение, была еще не восстановлена, не осуществлялся полноценный мукоцилиарный клиренс. Выявлены нарушения в репаративной регенерации в виде снижения пролиферативной активности эпителия, задержки его дифференцировки, повышения индексов деструкции

клеток. В группах наблюдения, в схему лечения которых входили препараты-репаранты, отмечалось снижение показателя тяжести нарушений регенерации, уменьшался удельный вес больных с выявленными нарушениями регенерации при назначении Дерината в 3,3 раза, при назначении Дерината с Димефосфоном в 3,2 раза, при использовании Декспантенола в 3,1 раза, Олифрина в 2,2 раза.

При обследовании послеоперационных больных выявлено, что в послеоперационном периоде развивалась выраженная воспалительная реакция слизистой оболочки полости носа на механическое повреждение. Жалобы больных тесно коррелировали с данными осмотра, отображали динамику воспалительного процесса.

Выраженная положительная динамика в структуре фаций носового секрета в группах отмечалась с 21-х суток наблюдения, что отражало стихание воспалительной реакции и преобладание пролиферативных процессов над альтеративными. Даже через 2 месяца после операции в группах отмечались признаки нарушений репаративной регенерации СО полости носа. Однако в группах, где в схемы лечения входили репаранты, на 42-60-е сутки наблюдения отмечалось достоверно ($p \leq 0,05$) большее число больных с минимальными нарушениями или нормальной кристаллизацией носового секрета.

Особый интерес вызывают клинические эффекты в группе, где больным была проведена превентивная подготовка слизистой оболочки топическим раствором Дерината с целью цитопротекторного воздействия. После 14 суток использования препарата у больных отмечалось статистически значимое улучшение времени МЦТ ($p=0,01$), в крови снижение уровня СРБ ($p=0,001$), повышение уровня метаболитов азота ($p=0,003$) в НС в сравнении с другими группами, где у больных до операции отмечалась пониженная концентрация. В раннем послеоперационном периоде (2-5-е сутки) отмечался меньший удельный вес больных с тяжелой степенью воспалительной реакции слизистой

оболочки полости носа, регистрировались менее выраженные изменения в крови, времени МЦТ, низкие индексы деструкции клеток в риноцитограмме.

При сравнительном анализе эффективности репаратантов, как и у больных ОРС, лучший эффект отмечен у Дерината и декспантенола. У Олифрина отмечался наименее выраженный регенеративный эффект, но регистрировался секретолитический эффект, что значительно улучшало качество жизни в послеоперационном периоде: больные отмечали меньшее количество корок в полости носа, быстрее восстанавливалось дыхание, улучшалось время МЦТ, быстрее восстанавливалась нормальная картина фаций носового секрета.

В заключении диссертации представлен и обоснован комплекс диагностических, профилактических, лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий репаратанты, для обеспечения полноценной репаративной регенерации мерцательного эпителия. На основании полученных результатов автором предложены практические рекомендации. Список литературы содержит 155 отечественных и 96 зарубежных источников.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению диссертационной работы

В процессе прочтения диссертационной работы отмечается сложность восприятия информации из-за большого количества исследуемых параметров на разных сроках лечения. Данная проблема успешно решена автором путем систематизации данных в таблицы, диаграммы.

Автореферат соответствует положениям ВАК РФ и полностью отражает содержание работы.

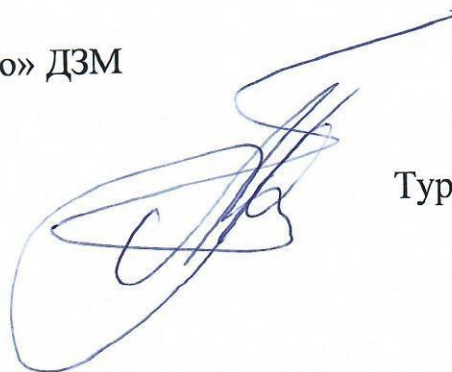
Заключение

Таким образом, диссертация Берест Ирины Евгеньевны «Клинико-морфологическое и патогенетическое обоснование регенеративной терапии при воспалительных заболеваниях полости носа» на соискание ученой степени

доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи: повышение эффективности лечения больных воспалительными заболеваниями полости носа путём создания комплекса диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки, имеющей существенное значение для оториноларингологии и патологической анатомии, что соответствует требованиям п. 9, п. 10, п. 14 «Положения о присуждения научных степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.3. – Оториноларингология; 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник
научно-исследовательского отдела
патологии верхних дыхательных путей
и ринофациальной хирургии
ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
доктор медицинских наук
(3.1.3. – Оториноларингология)



Туровский А.Б.

« 24 » марта 2026г.

Подпись Туровского А.Б.
заверяю « 24 » марта 2026г.
Начальник отдела кадров
Зимичева В.В.

