

## **Отзыв**

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента  
Покровской Елены Михайловны 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.** Покровская Елена Михайловна

**Почтовый адрес:** 420008, Республика Татарстан, г. Казань, Кремлевская ул,  
д. 18, к. 1

**Телефон:** +7917 263-90-96

**Электронная почта:** epokrunia@inbox.ru

**Полное название организации:** Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования "Казанский  
(Приволжский) федеральный университет"

**Должность:** заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии  
Института фундаментальной медицины и биологии

**Учёная степень, звание:** доктор медицинских наук, доцент

**Шифр специальности:** 3.1.3. – Оториноларингология

### **Актуальность темы диссертации**

У больных острым риносинуситом воспаление слизистой оболочки характеризуется альтерацией и дисфункцией мерцательного эпителия, нарастающим отеком, изменениями реологических свойств носового секрета, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, снижению защитных, дренажных механизмов. Под воздействием внешних и внутренних факторов часто нарушается завершающая пролиферативная стадия воспаления в виде

гипер- или гипорегенерации, отмечаются задержка дифференцировки клеток или бокаловидная трансформация эпителия, метаплазия эпителия, что создаёт предпосылки для перехода процесса в хронический. В клинической практике своевременному выявлению дисбаланса деструктивных и пролиферативных процессов после воспаления слизистой оболочки полости носа должно уделяться особое внимание.

В литературе отсутствуют данные детальных и целенаправленных работ по оценке регенерации мерцательного эпителия при воспалительных заболеваниях полости носа. Несмотря на значительные достижения в изучении процессов заживления в полости носа и околоносовых пазухах, до сих пор остаются не изученными вопросы патогенеза воспалительной реакции, формирования нитрозативного стресса, регуляции образования метаболитов NO, влияния их на регенерацию. Действие NO может оказывать как противовоспалительный, так и провоспалительный эффекты, в связи с чем детальное исследование механизмов регуляции образования метаболитов NO является востребованной задачей научных изысканий.

Существует проблема в диагностике нарушений регенерации слизистой оболочки, так как прижизненные морфологические исследования инвазивны, не позволяют динамически оценить процесс восстановления. Поэтому в практике, в основном, используются косвенные методы оценки функционального состояния мукоцилиарной системы. В связи с чем разработка автором показателя тяжести нарушений регенерации, основанный на комплексе клинических, морфологических и функциональных методов, является перспективным решением актуальной проблемы.

Учитывая вышеизложенное, разработка нового научного направления, способствующего повышению эффективности лечения больных воспалительными заболеваниями полости носа путём создания комплекса диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой

оболочки полости носа представляет собой актуальную и перспективную задачу современной ринологии.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Берест И.Е., имеет высокий уровень. Результаты подтверждены данными, логичны и соответствуют поставленным задачам.

Для реализации цели и решения поставленных задач на первом этапе было проведено экспериментальное исследование на 640 лабораторных крысах, на втором этапе клиническое исследование с участием 415 пациентов воспалительными заболеваниями полости носа. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от фактора, вызвавшего воспаление, – инфекционный и операционная травма. Факторы были выбраны с учетом высокого удельного веса обращений пациентов с острым риносинуситом и для плановых оперативных вмешательств в полости носа. В группу послеоперационных больных вошли пациенты с сочетанной патологией – искривлением носовой перегородки и вазомоторным ринитом после одномоментной септопластики и вазотомии нижних носовых раковин. Лекарственные средства для исследования выбирались на основании их фармакологической характеристики как средства, корректирующие репаративную регенерацию с различными механизмами действия.

Проведенное исследование основывается на анализе данных, полученных в результате применения экспериментального, клинко-инструментального, функционального, морфологического, цитологического, лабораторного, иммуногистохимического методов исследования. Патогенетически обоснована возможность фармакологической коррекции

нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа с уменьшением исходов в патологическую регенерацию.

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. Комплекс лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях полости носа должен быть направлен на защиту мерцательного эпителия от повреждающего фактора, быстрое купирование воспалительной реакции для уменьшения последствий альтерации, экссудации, регуляцию регенерации эпителия.

Объём первичного материала, методология исследования, выбор статистических методов исследования позволили научно обосновать результаты и сформулировать выводы. Представленные положения, выносимые на защиту, подчеркивают значимость нового направления для усовершенствования лечения больных воспалительными заболеваниями полости носа.

### **Достоверность полученных результатов**

Степень достоверности определяется применением современных методов рандомизации, включением в исследование интактной, контрольной групп и групп сравнения, сроками наблюдения, выбором адекватных методов исследования. Все полученные в процессе настоящего исследования данные были проанализированы с применением методов описательной и аналитической статистики. Описание количественных данных отличного от нормального распределения проводили с помощью медианы, интерквартильного размаха [25 перцентиль; 75 перцентиль]. Описание качественных признаков проводили с помощью абсолютных и относительных частот, вычисленных с помощью кросстабуляционных таблиц. Соответственно выбранным методам исследования основные данные

обрабатывались с помощью модулей системы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США).

### **Новизна исследования**

Следует отметить важные аспекты научной новизны диссертационной работы Берест И.Е.: выявлены нарушения регенерации слизистой оболочки полости носа как в экспериментальном, так и в клиническом исследовании даже при стандартном противовоспалительном лечении через два месяца наблюдений, не завершена дифференцировка клеток. Доказана эффективность применения репаративных у больных воспалительными заболеваниями полости носа: отмечается значительное снижение частоты патологических проявлений нарушений регенерации. Обосновано применение антиоксидантной терапии в раннем периоде, что легло в основу разработки терапевтических мероприятий для больных острым риносинуситом и ринохирургических больных. Впервые выявлены и детально описаны динамические изменения в риноцитограммах и фациях носового секрета у больных острым риносинуситом и ринохирургических больных в процессе репаративной регенерации слизистой оболочки с градацией нарушений по степеням тяжести. Для диагностики нарушений регенерации автором предложен показатель тяжести нарушений, основанный на совокупной оценке клинических, морфологических, функциональных показателей, что принципиально отличается от ранее предложенных тестов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Разработанный комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий для больных с воспалительной реакцией СО полости носа, направленный на предотвращение развития патологической регенерации, может быть использован оториноларингологами как в условиях

поликлинических отделений больниц, так и в условиях оториноларингологических отделений многопрофильных больниц. Диагностический подход к исследованию нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа отличается простотой выполнения, неинвазивностью, необходимостью малого объема исследуемого материала, информативностью. Практические результаты исследования могут быть рекомендованы для широкого применения в здравоохранении, внесения в клинические рекомендации по лечению больных ОРС, после ринохирургических вмешательств, для сравнения при проведении научных исследований, в процессе обучения и профессиональной подготовки не только врачей-оториноларингологов, но и врачей-специалистов смежных специальностей.

### **Оценка содержания и завершенность работы**

Структура диссертации соответствует требованиям к оформлению результатов диссертационного исследования, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Изложена на 317 страницах машинописного текста, иллюстрирована 110 рисунками и 30 таблицами. Список литературы включает 251 источник, из них - 96 зарубежных.

Во **введении** представлены актуальность работы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора.

**Первая глава** построена по проблемному принципу, который предполагает выделение ключевых аспектов темы и их аналитическое рассмотрение. Проведена систематизация существующих данных о репаративной и патологической регенерации слизистой оболочки дыхательных путей, методах диагностики нарушений, медикаментозной

коррекции репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа при воспалении.

Глава «Материалы и методы» содержит данные об характеристике групп экспериментальных животных, больных, указаны критерии включения, невключения и исключения. Дано полное описание методов исследования и методов статистической обработки данных. Используемые автором методы исследования современные, соответствуют уровню, поставленной цели и задачам исследования. Разработка результирующего показателя оценки тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа перспективна, однако, по моему мнению, в предложенном варианте имеет недостатки в виде сложности использования в практическом здравоохранении из-за углубленного анализа риноцитограммы по Матвеевой Л.А. (1986).

В третьей главе автором приведены данные макро- и микроскопической оценки состояния и исходов репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа, мониторинг лабораторных показателей после травмы и при воздействии регенеративной терапии у лабораторных животных. При корреляционном анализе морфологических и лабораторных данных было выявлено, что повышение концентрации метаболитов NO в крови сопровождалось выраженной воспалительной реакцией, что подтвердило важную роль нитрозативного стресса в патогенезе воспаления: увеличивалась концентрация СРБ в крови ( $r=0,46$ ), нарастал сдвиг лейкоцитарной формулы влево ( $r=0,25$ ), увеличивались толщина субэпителиального слоя ( $r=0,33$ ) за счёт воспалительной инфильтрации и число дефектов эпителиальной выстилки ( $r=0,15$ ). Кроме того, замедлялись процессы регенерации: уменьшалась толщина эпителия ( $r=-0,14$ ), снижался процент дифференцированных реснитчатых клеток ( $r=-0,16$ ).

При сравнительном анализе методов лечения максимальный противовоспалительный эффект был выявлен в группе №5 (Деринат + Димефосфон) за счёт антиоксидантного действия Димефосфона. К 14-м суткам только в этой группе уже ни у одного животного не было выявлено

гнойного отделяемого, клеточная воспалительная инфильтрация эпителия, концентрация СРБ, метаболитов NO и сдвиг лейкоцитарной формулы влево были статистически значимо менее выражены в сравнении с другими группами. Исходя из анализа полученных данных, автором дана важная практическая рекомендация, что для исключения негативного влияния длительного сниженного уровня метаболитов NO необходимо учитывать сроки назначения и длительность приёма антиоксидантов при воспалительном процессе. Оптимальный терапевтический эффект от приёма антиоксидантов развивается при раннем назначении этой группы препаратов в первые часы после травмы для снижения избыточного образования активных радикалов азота.

Назначение репаративных препаратов значительно снизило удельный вес животных с выявленными признаками патологической регенерации: при назначении Дерината в 2,2 раза, при назначении Дерината с Димефосфоном в 2,8 раз, при использовании Декспантенола в 2,0 раза, Олифрина в 1,8 раз.

В четвёртой главе описаны результаты клинико-функционального состояния мукоцилиарной системы, представлена частота и степень тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом. Даже к 60-м суткам наблюдения при отсутствии жалоб и видимых воспалительных изменений слизистой оболочки полости носа у больных ОРС при стандартном противовоспалительном лечении время МЦТ превышало нормальные значения. Длительные нарушения регенерации у данной категории больных также были подтверждены результатами риноцитогаммы и фацийным исследованием носового секрета. Следует отметить, что разработанный автором результирующий показатель тяжести нарушений регенерации в баллах доходчивый, доступный для восприятия параметр, отражающий динамику восстановительных процессов. На 5-е сутки состояние регенерации эпителия ухудшилось во всех группах, показатель достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличился во

всех группах до 12,0 [11,0; 13,0] баллов, к 30-м суткам в группах №№2-5, принимавших репаранты, был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в группе №1 (стандартное лечение).

При анализе результатов эффективности применения репарантов с различными механизмами действия у больных ОРС была выявлена более ранняя положительная динамика в группах №2 (Деринат) и №3 (Деринат + Димефосфон). Уже на 5-е сутки отмечалось статистически значимое в сравнении с другими группами уменьшение гнойного отделяемого в носовой полости, более низкие индексы деструкции эпителия в риноцитограммах. С 10-х суток в этих группах отмечалось статистически значимое улучшение времени МЦТ, регистрировалось большее число больных с легкой степенью выраженности воспалительной реакции СО, тогда как в других группах преобладали больные со средней степенью тяжести.

Было установлено, что у больных ОРС на ранних сроках наблюдения отмечался рост концентрации метаболитов NO в носовом секрете с последующим истощением нитросидергической системы, что может приводить к нарушениям регенерации. Только в группе №3 (Деринат + Димефосфон), где в схему входил антиоксидант Димефосфон, отмечалось более раннее (уже на 5-е сутки) снижение концентрации активных радикалов, отсутствие снижения концентрации метаболитов на 21-е сутки ниже контрольных значений, что подчёркивает важность антиоксидантной терапии на ранних сроках терапии.

В пятой главе приведены данные исследования действенности репарантов у больных с ИПН, сопутствующим вазомоторным ринитом, после операционного лечения. Выявлено, что при стандартном лечении даже через 2 месяца после операции почти у половины больных – 41,7% (15) – регистрировалась средняя степень нарушений регенерации мерцательного эпителия.

В группе №3а (Д + Дэ), где в схему лечения входил Деринат и препарат с антиоксидантными свойствами Димефосфон, отмечалась наиболее

выраженная положительная динамика за счёт активного уменьшения воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде, что подтверждалось как клиническими, так и лабораторными анализами. Только в этой группе отмечалось статистически значимое меньшее число больных со склонностью к синехиям в полости носа в сравнении с группой №1а (стандартное лечение). К 21-м суткам в группах, где не проводилась антиоксидантная терапия в ранний послеоперационный период, после стимуляции выработки метаболитов NO регистрировалась декомпенсация их выработки, что может провоцировать переход воспалительного процесса в хронический, вялотекущий, замедлять и извращать репаративную регенерацию.

Помимо репаратного действия у Дерината выявлены противовоспалительный, иммуностимулирующий и цитопротекторные эффекты, у Олифрина секретолитический, противоотёчный.

Заключение написано в виде краткого изложения основных результатов работы, выводы логичны и структурированы. На основании результатов проведенного исследования даны практические рекомендации. Список литературы содержит фундаментальные работы как отечественных, так и зарубежных ученых, составлен в соответствии с действующими требованиями.

#### **Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению диссертационной работы**

В целом работа оценивается положительно, представляет собой детальное исследование на стыке двух специальностей. Выявленные в тексте стилистические погрешности не снижают ценность работы.

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 искомной ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.3. – Оториноларингология; 3.3.2. – Патологическая анатомия.

### Официальный оппонент:

заведующий кафедрой оториноларингологии

и офтальмологии ИФМиБ

ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский)

федеральный университет",

доктор медицинских наук, доцент

(3.1.3. – Оториноларингология)



Покровская Е.М.

«10» марта

2026г.

