

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Тумановой Елены Леонидовны 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.** Туманова Елена Леонидовна

**Почтовый адрес:** 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6

**Телефон:** +7903 769-62-85

**Электронная почта:** elena07tumanova@yandex.ru

**Полное название организации:** Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования "Российский  
национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.  
Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Пироговский Университет)

**Должность:** Заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической  
патологической анатомии детского возраста института биологии и патологии  
человека

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

**Шифр специальности:** 3.3.2. – Патологическая анатомия

### Актуальность диссертационной работы

Проблема высокого удельного веса воспалительных заболеваний  
полости носа и околоносовых пазух в структуре ЛОР-заболеваний имеет  
большое медицинское и социальное значение. По данным международных  
исследований, отмечается устойчивая тенденция к росту переходов острого

процесса в хронический. В основе хронического воспаления лежит патологическая регенерация с нарушениями завершающей пролиферативной стадии воспаления в виде гипер- или гипорегенерации, задержки дифференцировки клеток, кистозной или бокаловидной трансформации мерцательного эпителия, его дисплазии или метаплазии. Даже после клинического выздоровления пациенты с острыми воспалительными заболеваниями полости носа нуждаются в динамическом контроле за протекающими репаративными (восстановительными) процессами в слизистой оболочке. Поиск неинвазивных или малоинвазивных методик для получения достаточной информации о темпах регенерации слизистой оболочки полости носа, выявления начальных признаков перехода репаративной регенерации в патологическую продолжает оставаться актуальной задачей.

Определенные трудности в клинике возникают при оценке состояния регенерации мукоцилиарной системы, поэтому весьма актуальным направлением остается разработка моделей экспериментальных ринитов на лабораторных животных. Разработка моделей экспериментальных ринитов на лабораторных животных даёт возможность сопоставить клинические и экспериментальные результаты. Среди повреждающих факторов, воздействующих на слизистую оболочку полости носа и вызывающих реактивное воспаление, особое значение в ЛОР-практике имеет травма, в частности, операционная. Автором предложена рациональная экспериментальная модель ринита у крыс. Недостатком используемых ранее моделей воспаления слизистой оболочки, а именно, её ожог химическими веществами, приводящий к сильным деструктивным изменениям, что не позволяет адекватно оценивать репаративные функции. Предложенная автором экспериментальная модель легко воспроизводима, характер повреждений сопоставим с повреждениями при оперативных вмешательствах, дает возможность динамического наблюдения за эффективностью терапевтического воздействия на регенерацию слизистой оболочки носовой

полости, что подтверждено патологоанатомическими исследованиями с применением современных возможностей.

С учетом роста заболеваемости риносинуситами, перехода в хронический процесс в диссертационной работе Берест И.Е. представлено решение актуальной задачи по разработке мероприятий, усовершенствующих медицинскую помощь пациентам с ЛОР-патологией на амбулаторном и стационарном уровнях.

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

Диссертационная работа Берест И.Е. выполнена на высоком методологическом уровне. Сформулированные задачи детализируют и объясняют цель работы, определяют пути её достижения. Выводы и практические рекомендации являются логичным результатом проведенных экспериментального и клинического исследований.

Автором научно обосновано, что репаративная регенерация слизистой оболочки полости носа после воспаления длится более двух месяцев, даже при противовоспалительном лечении наблюдается высокий удельный вес проявлений патологической регенерации. В связи с полученными в ходе экспериментального и клинического исследования данными, подтверждающими наличие и необходимость коррекции нарушений репаративной регенерации СО полости носа после воспаления, автором был предложен комплекс диагностических, профилактических, лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий репаратанты, для обеспечения полноценной репаративной регенерации эпителия. Разработанный комплекс у больных острым риносинуситом способствовал уменьшению числа больных с нарушенной регенерацией в 2,2 - 3,3 раза. В отношении пациентов после ринохирургических вмешательств отмечалось увеличение числа пациентов с легкой степенью нарушений регенерации в 1,4 - 1,7 раза. Эффективность

разработанного комплекса мероприятий обусловлена своевременной неинвазивной диагностикой нарушений регенерации, назначением репаративов в предоперационном периоде, применением антиоксидантной терапии для уменьшения проявлений нитрозативного стресса, регуляцией регенерационных процессов до полноценного восстановления структуры эпителия с эффективным мукоцилиарным клиренсом.

Научные положения, выводы подтверждены данными, представленными в таблицах, диаграммах, рисунках.

### **Достоверность полученных результатов**

Исследование проводилось с учетом принципов научно-доказательной медицины. Экспериментальная часть работы была выполнена на 640 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах, распределенных в 8 групп в зависимости от метода выбранного лечения. Выборка клинического исследования репрезентативна, достаточная по размеру, составила 415 пациентов с воспалительными заболеваниями полости носа. Достоверность информации подтверждена всесторонним анализом выполненных ранее научно-исследовательских работ, применением методов экспериментального и клинического исследования, полностью соответствует поставленным целям и задачам, результатами практической апробации, применением статистических методов.

### **Новизна исследования**

Новизна положений и выводов диссертационной работы Берест И.Е. не вызывает сомнений. В ходе экспериментального исследования была разработана верифицированная рациональная модель экспериментального ринита для проведения морфологических и лабораторных исследований на доклиническом этапе разработок новых методов лечения, реабилитации и профилактики. Выявлены взаимосвязи клинико-морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных

реакций, установлены предикторы перехода репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в патологическую, оценены исходы и частота нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа. В ходе клинического исследования описаны признаки нарушений регенерации слизистой оболочки, выявленные при использовании цитологического и кристаллографического метода исследования носового секрета. Впервые разработан результирующий объективный показатель степени нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа на основании клинической, морфологической и функциональной оценки состояния мукоцилиарной системы.

Впервые у больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств патогенетически обоснована возможность фармакологической коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа с уменьшением исходов в патологическую регенерацию, проведен сравнительный анализ эффективности репарантов.

На основании полученных данных разработан комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий у больных воспалительными заболеваниями полости носа, направленный на коррекцию нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки.

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

Полученные в ходе настоящего исследования данные могут служить основой для формирования современных представлений о патогенетических механизмах нарушений репаративной регенерации в очаге альтерации при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух, а также об особенностях диагностического и лечебного подходов на всех этапах воспалительной реакции, эффективности применения репарантов с целью коррекции нарушений регенерации слизистой оболочки. Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит повысить

эффективность лечения пациентов с воспалительными заболеваниями полости носа за счет своевременного выявления и коррекции нарушений регенерации слизистой оболочки.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику оториноларингологического кабинета ГБУЗ «Луганская республиканская больница №2» ЛНР, оториноларингологического отделения ГБУЗ «Краснолучская городская многопрофильная больница «Известий» ЛНР, ГБУЗ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР, в учебно-педагогический процесс ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России.

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

Структура диссертационной работы традиционна, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Изложена на 317 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 110 рисунками. Список литературы включает 155 отечественных и 96 зарубежных источников.

В *введении* автор обосновывает актуальность темы, формулирует цель и соответствующие ей задачи достижения. Основные положения, выносимые на защиту, обоснованы и отражают научные результаты. Отмечается соответствие диссертации паспортам специальностей, отражена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В *первой главе* дан обзор литературы за последние 5-10 лет, посвященный этиопатогенезу и структурно-функциональным изменениям слизистой оболочки при развитии воспалительной реакции в верхних дыхательных путях, методам исследования регенерации тканей и терапевтическим методам коррекции нарушений регенерации. Резюме в конце

каждого раздела систематизирует общую информацию и освещает существующие пробелы в знаниях.

В главе «*Материалы и методы*» дано подробное описание метода забора слизистой оболочки полости носа, даны обоснование и характеристика модели экспериментального ринита, её преимущества перед ранее разработанными моделями ринита. Представлены дизайны как экспериментального, так и клинического исследований, характеристики всех исследуемых групп, перечень исследований и использованных методов в ходе диссертационного исследования.

В *третьей* главе автор описывает результаты оценки состояния и эффективности терапевтической коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы в эксперименте.

Установлено, что уже с 10-х суток в группах №1 (без лечения), №3 (стандартное лечение) отмечались нарушения репаративной регенерации в виде статистически значимого ( $p \leq 0,05$ ) увеличения степени выраженности субэпителиального склероза, уменьшения удельного веса реснитчатых клеток и, напротив, роста числа бокаловидных клеток. Установлено, что предикторами развития нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа были длительные (более 10 суток) и выраженные изменения в крови (увеличение СРБ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня метаболитов оксида азота), что характеризовало пролонгацию воспалительной реакции, в результате чего увеличивались количество дефектов слизистой оболочки, её воспалительная инфильтрация, удельный вес метаплазии, субэпителиального фиброза и синехий, количество бокаловидных, недифференцированных и пролиферирующих клеток, а количество реснитчатых клеток, наоборот, снижалось.

В группах в группах №№4-6, принимавших репаратанты, удельный вес животных с нарушениями регенерации слизистой оболочки был

статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) меньшим, чем в группе №1 (без лечения) и №3 (стандартное лечение).

При применении регенеративной терапии отмечалось снижение частоты перехода острого процесса в хронический в сравнении со стандартной терапией 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. Добавление в схему лечения помимо репаранта препарата с антиоксидантными свойствами Димефосфона уменьшило явления альтерации в раннем периоде за счёт нейтрализации свободных радикалов и предотвращения вторичного повреждения эпителия.

В *четвертой* главе даны результаты оценки состояния и эффективности терапевтической коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом. В качестве диагностического неинвазивного подхода к оценке регенерации СО полости применялся кристаллографический метод оценки носового секрета, который позволяет морфологически оценить функциональное состояние мукоцилиарной системы. При анализе фаций носового секрета были выявлены и описаны нарушения кристаллизации при воспалении слизистой оболочки носа по 3 степеням тяжести. Сделан вывод, что даже на 60-е сутки наблюдения в группе №1 (стандартное лечение) в фациях у 38,2% (13) больных сохранялись легкие нарушения кристаллизации носового секрета, что подтверждало длительность и незавершенность репаративной регенерации слизистой оболочки на этом сроке.

По данным риноцитограмм на 5-10-е сутки наблюдения деструктивные процессы в слизистой оболочке полости носа преобладали над пролиферативными: был повышен удельный вес клеток мерцательного эпителия с высокими классами деструкции, сохранялось повышенное количество нейтрофилов. Однако в группах №№ 2-4, принимавших репаранты Деринат и декспантенол, отмечалось цитопротекторное действие: средний

показатель деструкции эпителия был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в группе №1 (стандартное лечение).

На основании изучения концентрации метаболитов NO в носовом секрете автором сделан важный практический вывод о длительности назначения антиоксидантной терапии: в течение 5 суток, так как данный режим не приводил к угнетению метаболизма NO, как наблюдалось в эксперименте при назначении препарата 7 дней.

В пятой главе представлены результаты динамической оценки клинических, функциональных и лабораторных данных состояния репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных после ринохирургических вмешательств.

При анализе риноцитограмм у всех больных до операции были выявлены изменения количественной и качественной характеристик клеточного состава, характерные для хронического воспалительного процесса. На 5-е сутки после операции во всех группах в риноцитограммах выявлено усиление деструктивных процессов: индексы деструкции эпителия достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличились во всех группах и были выше в группе №1а, получавшей стандартное лечение. В группах, где были назначены препараты-репаратанты, уже на 10-е сутки выявлены цитопротекторные и репаратантные эффекты, более выраженные в группах, принимавших Деринат и декспантенол. С 21-х суток наблюдения изменения в цитологической картине свидетельствовали о преобладании в слизистой оболочке полости носа регенеративных процессов над деструктивными: увеличивался удельный вес мерцательного эпителия с уменьшением индексов деструкции клеток. Через 2 месяца после оперативного лечения выявлено, что репаративная регенерация на этом сроке была ещё не окончена, шли процессы дифференцировки эпителия. В слизистой оболочке сохранялись признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, но отмечался положительный эффект от проведенного оперативного и терапевтического лечения.

Доказано значение предоперационной подготовки слизистой оболочки для уменьшения тяжести нарушений регенерации. Установлено, что при применении регенеративной терапии у ринохирургических больных отмечалось снижение показателя тяжести нарушений регенерации, уменьшался удельный вес больных с выявленными нарушениями регенерации слизистой оболочки полости носа при профилактическом назначении Дерината в 1,4 раза, при послеоперационном назначении в 1,7 раза, при назначении Дерината с Димефосфоном в 1,6 раза, при использовании декспантенола и Олифрина в 1,4 раза.

Все результаты собственных исследований изложены подробно, проанализированы, сомнений не вызывают. Главы, посвященные результатам собственных исследований, достаточно иллюстрированы.

В заключении и выводах автор систематизирует все данные. Выводы развернуты, информативны, отражают основные положения диссертации, соответствуют поставленным задачам.

Значимых замечаний не выявлено. Однако, имеются пожелания использования корректных терминов в указании патологических процессов, в частности «альтеративно-дистрофические» изменения желательно называть, как «дегенеративные и альтеративные», некоторые микрофотографии сделаны не в фокусе. Однако, указанные недочеты не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования,

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 патологической анатомии  
и клинической патологической анатомии  
детского возраста ИБПЧ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России (Пироговский Университет),  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.3.2. – Патологическая анатомия)



Туманова Е.Л.

Подпись д.м.н., профессора Тумановой Е.Л. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России (Пироговский Университет),  
к.м.н., доцент

22.04.2026



Демина О.М.