

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бакулева Андрея Леонидовича на диссертационную работу Чикина Вадима Викторовича «Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность темы

Диссертационная работа Чикина В.В. посвящена изучению роли нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и обыкновенного псориаза и разработке подходов к выбору терапии больных с учетом клинических особенностей заболевания. Одним из основных клинических проявлений атопического дерматита является зуд, в отсутствие которого диагноз этого заболевания считается сомнительным. Зуд может сопровождать поражение кожи при псориазе, хотя и не относится к его основным проявлениям.

Основные методы патогенетической терапии больных атопическим дерматитом и псориазом, используемые в настоящее время, направлены на подавление воспалительной реакции в коже и снижение продукции воспалительных цитокинов. Для терапии зуда при хронических воспалительных дерматозах используются антигистаминные препараты. Тем не менее, применение этих методов лечения ограничивается их первичной неэффективностью, связанной с большим разнообразием медиаторов воспаления и зуда, принимающих участие в патогенезе атопического дерматита и псориаза.

Развитию воспаления способствуют не только цитокины, но и нейропептиды субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина, с действием которых связано расширение сосудов кожи, выход жидкости из сосудов в окружающие ткани, дегрануляция тучных клеток, что приводит к возникновению эритемы и отека. Субстанция Р входит в число медиаторов

зуда. Детальное изучение данных особенностей зуда при atopического дерматита и псориазе представляется весьма актуальным.

Кроме того, интенсивность зуда зависит не только от уровня продукции в коже гистамина и других медиаторов зуда, но и от выраженности иннервации кожи чувствительными нервными волокнами. В свою очередь, выраженность иннервации кожи определяется соотношением между уровнем продукции в ней белков, стимулирующих рост нервных волокон и белков, препятствующих их росту. Разрастание нервных волокон вызывают нейротрофин фактор роста нервов и эпидермальный фактор роста амфирегулин, которые также способствуют развитию воспаления. Тормозит рост нервных волокон фактор редукции нервов семафорина-3А.

Участием нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, белков – фактора роста нервов, амфирегулина, а также фактора редукции нервов семафорина 3А в развитии воспалительной реакции и зуда, обусловлена необходимость изучения их роли в патогенезе atopического дерматита и псориаза. Учитывая вышесказанное, актуальность диссертационного исследования Чикина В.В. несомненна. Успешное решение поставленных в диссертационной работе задач должно привести к установлению роли нейропептидов и факторов роста в развитии воспалительной реакции и зуда у больных atopическим дерматитом и псориазом и способствовать повышению эффективности терапии больных atopическим дерматитом, сопровождающимся выраженным зудом.

Научная новизна диссертации

Научная новизна работы Чикина В.В. состоит в установлении ключевой роли белков факторов роста, участвующих в регуляции выраженности иннервации кожи, в патогенезе atopического дерматита и обыкновенного псориаза.

Установлено, что в эпидермисе больных atopическим дерматитом повышен уровень экспрессии фактора роста нервов и понижен уровень экспрессии семафорина-3А. При анализе результатов обследования больных

атопическим дерматитом диссертантом обнаружены корреляционные связи между степенью тяжести поражения кожи, интенсивностью зуда, уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, а также показателями выраженности иннервации эпидермиса – количеством, средней длиной и средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе. На основании анализа данных, полученных при оценке динамики уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, семафорина-3А, амфирегулина и показателей иннервации эпидермиса больных атопическим дерматитом под влиянием узкополосной (311 нм) фототерапии и наружной терапии 0,1% мазью такролимуса в зависимости от клинической эффективности терапии диссертантом впервые обнаружено, что противозудный эффект узкополосной (311 нм) фототерапии связан со снижением в эпидермисе уровня экспрессии фактора роста нервов, повышением экспрессии семафорина-3А и уменьшением показателей выраженности иннервации эпидермиса.

В эпидермисе больных обыкновенным псориазом обнаружен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина. Анализ результатов позволил автору констатировать наличие положительных корреляционных связей между степенью поражения кожи, интенсивностью зуда у больных и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, показателями иннервации эпидермиса.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием достаточного объема клинического материала и применением современных методов исследования. Результаты проведенных исследований подтверждены статистически. Выносимые на защиту положения хорошо аргументированы, закономерно проистекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Научно-практическая значимость работы

Автором представлены и внедрены в клиническую практику рекомендации использовать для лечения больных средне-тяжелым и тяжелым атопическим дерматитом, который сопровождается выраженным зудом, узкополосную (311 нм) фототерапию. Разработанные диссертантом подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом с учетом интенсивности зуда позволяют повысить эффективность лечения и тем самым повысить качество оказываемой медицинской помощи больным атопическим дерматитом.

При выраженном зуде у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести диссертантом рекомендовано назначать ПУВА-терапию.

Структура и объем работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», трех глав, описывающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 24 российских и 369 зарубежных источников. Диссертационная работа изложена на 210 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.

Введение традиционно посвящено актуальности диссертационной работы. Актуальность исследования четко обоснована, сформулированы цель и задачи исследования, представлены практическая новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлены сведения об эпидемиологии и особенностях патогенеза атопического дерматита и псориаза. Систематизированы результаты современных исследований по изучению роли нейропептидов в развитии воспалительной реакции в коже и формировании зуда. Подробно обсуждается значение периферических чувствительных нервных волокон кожи в развитии воспаления и зуда в коже больных атопическим дерматитом и псориазом. Представлены современные

данные о значении факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин) и фактора редукции нервов семафорина-3А в развитии воспалительной реакции и их влиянии на выраженность иннервации кожи. Проведен подробный анализ результатов исследований уровня содержания нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин) и фактора редукции нервов семафорина-3А в крови больных atopическим дерматитом и псориазом. Проанализированы литературные данные, представляющие результаты изучения продукции нейропептидов (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина), фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в коже больных atopическим дерматитом и псориазом. Подробно обсуждены результаты экспериментальных и клинических исследований, в которых оценивалось влияние лекарственной терапии и фототерапии на экспрессию в коже нейропептидов, белков факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин), фактора редукции нервов семафорина-3 и выраженность иннервации кожи.

В главе «**Материал и методы**» автором для достижения цели и решения поставленных задач определен клинический материал исследования (группы больных), приведены критерии включения пациентов в исследование. Описана терапия, назначавшаяся больным atopическим дерматитом – узкополосная (311 нм) фототерапия или наружная терапия 0,1% мазью такролимуса и больным псориазом – ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизатора. Работа выполнена на достаточном клиническом материале, включившем 90 больных atopическим дерматитом и 90 больных обыкновенным псориазом. В работе были использованы современные клинические и лабораторные методы исследования больных. Для изучения содержания нейропептидов, факторов роста и фактора редукции нервов в сыворотке крови применялся иммуноферментный анализ, для их определения в коже, а также для

выявления нервных волокон использовались иммуногистохимические исследования и непрямая реакция иммунофлюоресценции.

После лечения 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии и наружной терапии 15 больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса диссертантом оценивалась динамика уровня экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина, семафорина-3А в эпидермисе и показателей выраженности иннервации эпидермиса в зависимости от эффективности проведенной терапии.

Использованные автором методы статистической обработки данных позволяют считать полученные результаты исследований достоверными.

В соответствии с задачами исследования **глава 3** посвящена описанию результатов клинического обследования больных атопическим дерматитом и псориазом. Представлены данные, полученные при исследовании уровня содержания нейропептидов, факторов роста и фактора редукции нервов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом и псориазом методом иммуноферментного анализа. Детально описана экспрессия нейропептидов (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина), факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин) и фактора редукции нервов семафорина-3А в коже больных. Автором представлены данные о повышенном уровне экспрессии фактора роста нервов и пониженном уровне экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом, о повышенном уровне экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе больных псориазом. При оценке выраженности иннервации кожи в эпидермисе больных атопическим дерматитом и псориазом выявлены повышенные количество, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон.

В **главе 4** описаны выявленные корреляционные связи между выраженностью клинических проявлений атопического дерматита и обыкновенного псориаза (степень тяжести заболевания и интенсивность

зуда), уровнем экспрессии в эпидермисе больных фактора роста нервов, семафорина-3А, амфирегулина и показателями иннервации эпидермиса – количеством, средней длиной и средней интенсивностью свечения нервных волокон.

В пятой главе автором описана динамика степени тяжести заболевания и интенсивности зуда, уровня содержания нейропептидов, белков факторов роста и фактора редукции нервов в сыворотке крови, уровня экспрессии факторов роста и фактора редукции нервов в эпидермисе, показателей выраженности иннервации кожи у больных атопическим дерматитом под влиянием узкополосной (311 нм) фототерапии или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и у больных обыкновенным псориазом под влиянием ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.

После проведенного лечения больных атопическим дерматитом автором констатирован более выраженный противозудный эффект узкополосной (311 нм) фототерапии по сравнению с наружной терапией 0,1% мазью такролимуса. При анализе результатов терапии больных атопическим дерматитом обнаружено, что противозудный эффект узкополосной (311 нм) фототерапии связан с уменьшением под ее влиянием уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, повышением уровня экспрессии семафорина-3А и снижением выраженности иннервации эпидермиса. На основании данных, полученных при анализе динамики уровня экспрессии факторов роста и фактора редукции нервов в эпидермисе и показателей иннервации эпидермиса больных атопическим дерматитом в зависимости от клинической эффективности проведенной терапии, автором разработаны подходы к терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся выраженным зудом.

У больных псориазом после курса ПУВА-терапии уменьшились уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, показатели иннервации эпидермиса.

В главе «**Заключение**» содержится систематизация и обобщение полученных данных, из которых логично и четко сформулированы подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся выраженным зудом.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

К работе имеются ряд замечаний:

- 1) из текста диссертации и автореферата не вполне понятно каким образом происходило распределение пациентов на терапевтические группы;
- 2) в главе 4 приводятся многочисленные корреляционные зависимости выраженности клинических проявлений дерматозов от уровней содержания в крови и экспрессии в коже ряда нейропептидов, однако автор никак не интерпретирует установленные связи, ограничиваясь лишь их перечислением.

Указанные выше замечания не носят принципиального характера и не умоляют научно-практической ценности данной диссертационной работы.

Основные результаты диссертационной работы отражены в научной печати. Диссертантом опубликовано 18 работ по теме диссертации, из них 11 – в ведущих рецензируемых научных изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией.

В целом, диссертационная работа Чикина В.В. выполнена на высоком современном методическом уровне, имеет важное научное и практическое значение.

Заключение

Диссертационную работу Чикина В.В. «Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза», выполненную при научном консультировании член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора А.А. Кубанова и представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и

венерические болезни, можно считать законченным научным квалификационным трудом.

В работе предложено новое решение важной проблемы по установлению важной патогенетической роли ряда нейропептидов и факторов роста в развитии и поддержании зуда при atopическом дерматите и псориазе, а также научному обоснованию подходов к выбору терапии больных с данными заболеваниями, сопровождающимся выраженным зудом, что позволяет существенно улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

По своей актуальности, объему, уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости научно-квалификационная работа Чикина Вадима Викторовича «Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе atopического дерматита и псориаза» соответствует требованиям п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

**Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры кожных
и венерических болезней
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского
Минздрава России**



Андрей Леонидович Бакулев

410028, Саратов, ул. Провиантская, дом 22
Раб. телефон /факс +78452223855
Моб. телефон +79272262130
E-mail: al_ba05@mail.ru

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:

Начальник ОК