

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора Кочергина Н.Г.**

**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 исследования**

Наиболее часто регистрируемыми хроническими воспалительными заболеваниями кожи являются атопический дерматит и псориаз. Появление характерных для каждого из этих заболеваний высыпаний связано с развитием воспалительной реакции, обусловленной инфильтрацией кожи главным образом Т-лимфоцитами и продукцией медиаторов воспаления – цитокинов и других веществ, например, нейропептидов и некоторых факторов роста. Образованием в коже различных медиаторов зуда, к которым относятся гистамин, цитокин интерлейкин-31, протеазы, нейропептид субстанция Р и другие вещества, у больных воспалительными дерматозами обусловлено формирование ощущения зуда.

Зуд является одним из основных признаков атопического дерматита, Он входит в число диагностических критериев этого заболевания, так что в отсутствие зуда диагноз атопического дерматита считается сомнительным. Развитие этого неприятного ощущения возможно и у больных псориазом. При этом зуд относится к проявлениям дерматозов, наиболее негативно влияющим на качество жизни больных, относится зуд. С зудом связано развитие у больных бессонницы, тревожности, депрессии. Использование для его купирования у больных хроническими воспалительными дерматозами антигистаминных препаратов не дает желаемого терапевтического эффекта. В связи с этим для установления иных возможностей терапии дерматозов, сопровождающихся зудом, необходимо изучение механизмов формирования этого неприятного ощущения.

Известно, что формирование зуда обусловлено воздействием медиаторов зуда на окончания чувствительных нервов в коже. Его интенсивность связана как с уровнем продукции пруритогенных веществ в коже, так и с выраженностью ее иннервации, которая определяет количество окончаний пруритоцептивных чувствительных нервов в коже. На интенсивность зуда влияет также степень чувствительности пруритоцептивных нервных окончаний к действию медиаторов зуда.

Росту нервных волокон с увеличением выраженности иннервации и повышению чувствительности нервных окончаний способствует нейротрофин фактор роста нервов. Способность стимулировать рост нервных волокон обнаружена также у эпидермального фактора роста амфирегулина. Антагонистом фактора роста нервов и амфирегулина является фактор редукции нервов семафорин-3А, в присутствии которого роста нервных волокон прекращается.

В связи с этим актуальность диссертационной работы Чикина В.В. не вызывает сомнений, так как посвящена изучению роли нейропептидов и факторов роста, а также фактора редукции нервов семафорина-3А в патогенезе атопического дерматита и псориаза и представляет собой научное обоснование выбора терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся выраженным зудом.

### **Научная новизна работы**

В работе Чикина В.В. впервые проведено изучение роли белков, регулирующих роста нервных волокон, – нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А в патогенезе атопического дерматита и обыкновенного псориаза. Диссертантом установлено, что в эпидермисе больных атопическим дерматитом повышен уровень экспрессии фактора роста нервов и понижен уровень экспрессии семафорина-3А. У больных псориазом автором обнаружен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе.

При анализе данных, полученных при обследовании больных атопическим дерматитом, автором установлено наличие корреляционных связей между степенью тяжести заболевания, интенсивностью зуда, уровнем экспрессии фактора роста и семафорина3А в эпидермисе, показателями иннервации эпидермиса – количеством, средней длиной и средней интенсивностью свечения нервных волокон. Обнаружено, что степень тяжести заболевания и интенсивность зуда у больных псориазом ассоциированы с уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, показателями выраженности иннервации эпидермиса.

### **Практическая значимость**

На основании анализа данных о динамике у больных атопическим дерматитом экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе, показателей выраженности иннервации кожи в зависимости от эффективности лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса автором разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом с учетом интенсивности зуда. Согласно разработанным подходам, диссертантом предложено использовать для лечения больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающимся выраженным зудом, узкополосную (311 нм) фототерапию, Предложенные автором подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом имеют большое практическое значение и могут применяться в клинической практике при выборе тактики лечения.

### **Обоснованность и достоверность основных положений диссертации**

Поставленная автором цель исследования, заключающаяся в изучении роли нейропептидов и факторов роста в развитии воспалительной реакции в коже и формировании зуда у больных атопическим дерматитом и псориазом и разработке подходов к выбору терапии с учетом клинических особенностей заболевания, четко сформулирована и является весьма актуальной.

Поставленные задачи последовательно решены автором с использованием значительного объема клинического материала, составившего 180 больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением комплекса современных методов исследования и адекватных методов статистической обработки данных.

Результаты исследования, полученные после глубокого анализа данных, достоверны и легли в основу выносимых на защиту научных положений и выводов.

Сформулированные в диссертации Чикина В.В. научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы и достоверны.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 393 источников, в том числе 24 работы отечественных авторов и 369 иностранных публикаций. Работа изложена на 210 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.

Во **введении** автор аргументировано обосновывает актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи диссертационной работы, излагает основные положения, выносимые на защиту.

**Глава 1** представляет собой аналитический обзор литературы, посвященный изложению современных представлений о роли нейропептидов и факторов роста в развитии воспалительной реакции и зуда. Обсуждены современные представления о механизмах развития зуда. Рассмотрена роль периферической нервной системы кожи в развитии воспаления и зуда. Обсуждены современные данные об уровне содержания нейропептидов и факторов роста в крови больных атопическим дерматитом и псориазом.

Проведен анализ результатов исследований экспрессии нейропептидов и факторов роста в коже лабораторных животных – моделях атопического дерматита и псориаза и у больных этими заболеваниями. Представлены результаты анализа влияния различных методов терапии на экспрессию в коже нейропептидов, факторов роста, фактора редукции нервов семафорина-3А и на выраженность иннервации кожи. Замечаний по главе нет.

**Глава 2** посвящена характеристике материала и описанию использованных методов исследования. Материал работы включает 180 больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом. Автором представлена характеристика примененных методов обследования и лечения больных, методично и подробно описана последовательность выполнения исследования. Для оценки степени тяжести атопического дерматита диссертантом был использован индекс SCORAD, для оценки степени тяжести псориаза рассчитывалось значение PASI, для определения интенсивности зуда была использована визуальная аналоговая шкала. С целью определения уровня нейропептидов, факторов роста и фактора редукции нервов семафорина-3А в крови применялся иммуноферментный анализ. Экспрессия нейропептидов, факторов роста, фактор редукции нервов семафорина 3А и выраженность иннервации кожи (количество, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон) оценивались иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*. Для лечения больных атопическим дерматитом назначались узкополосная (311 нм) фототерапия или наружная терапия 0,1% мазью такролимуса. Для лечения больных псориазом использовалась ПУВА-терапия. Объем исследованного материала и методы его статистической обработки достаточны для получения достоверных результатов и выводов. Замечаний по главе нет.

**В главе 3** представлены результаты клинического и лабораторного обследования больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом.

У больных была оценена степень тяжести заболевания и интенсивность зуда. Приведены результаты исследования уровня содержания нейропептидов, факторов роста и фактора редукции нервов семафорина-3А в сыворотке крови больных atopическим дератитом и псориазом, показавшего пониженный уровень содержания семафорина-3А в сыворотке крови больных atopическим дерматитом. Описаны результаты изучения экспрессии нейропептидов, факторов роста, фактора редукции нервов в коже и выраженности ее иннервации у больных atopическим дерматитом и псориазом. Автором обнаружено повышенное содержание фактора роста нервов, пониженное содержание семафорина-3А в эпидермисе и повышенные показатели выраженности иннервации эпидермиса у больных atopическим дерматитом. При обследовании больных псориазом диссертантом выявлен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина в эпидермисе, повышенные показатели иннервации эпидермиса. Замечаний по главе нет.

В главе 4 анализируется связь между клиническими показателями (степень тяжести заболевания и интенсивность зуда) больных atopическим дерматитом и псориазом, уровнем экспрессии факторов роста и фактора редукции нервов в эпидермисе и показателями иннервации эпидермиса. Автором обнаружены корреляционные связи между степенью тяжести, интенсивностью зуда у больных atopическим дерматитом, уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, семафорина-3А и изученными показателями выраженности иннервации эпидермиса. Констатировано наличие положительной корреляционной связи между степенью тяжести псориаза, интенсивностью зуда у больных, уровнем экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе, а также показателями выраженности иннервации эпидермиса. Замечаний по главе нет.

Глава 5 посвящена анализу результатов терапии больных atopическим дерматитом и псориазом. Констатировано, что узкополосная (311 нм)

фототерапия и наружная терапия 0,1% мазью такролимуса способствуют уменьшению степени тяжести и интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом. Автором обнаружен более выраженный противозудный эффект узкополосной (311 нм) фототерапии по сравнению с наружной терапией 0,1% мазью такролимуса. Обнаружено, что узкополосная (311 нм) фототерапия способствует нормализации уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, а также уменьшению выраженности иннервации эпидермиса. Анализ результатов терапии больных атопическим дерматитом в зависимости от эффективности проведенной терапии позволил автору выявить связь между противозудным эффектом узкополосной (311 нм) фототерапии и динамикой уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, показателей выраженности эпидермиса. На основании собственных наблюдений диссертантом разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом с учетом интенсивности зуда.

Автором констатировано, что ПУВА-терапия больных псориазом способствует уменьшению степени тяжести псориаза и уменьшению интенсивности зуда. Замечаний по главе нет.

В главе **Заключение** отражена краткая последовательность всех описанных глав диссертации и содержится критический анализ полученных данных.

Представленные в диссертации **выводы** достоверны, соответствуют поставленным задачам, отражают результаты,

**Практические рекомендации** аргументированы и строго обоснованы. Полученные автором данные могут использоваться в лечебных учреждениях дерматовенерологического профиля для выбора терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающимся интенсивным зудом.

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из которых 11 статей – в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. В

опубликованных работах отражены основные результаты и положения проведенного исследования. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

### Заключение

Диссертация Чикина Вадима Викторовича «Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни по своей актуальности, научной новизне и практической значимости является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной проблемы, имеющей большое значение для дерматовенерологии, – разработку подходов к выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающимся выраженным зудом, что полностью соответствует требованиям пункта 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 Чикин Вадим Викторович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент

Профессор кафедры кожных

и венерических болезней им. В. А. Рахманова

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет)

д.м.н., профессор

119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д.8.

Тел.: +7--916-171-69-29

e-mail: nkocha@yandex.ru

  
Н.Г. Кочергин

Подпись доктора медицинских наук профессора Н.Г. Кочергина заверяю

