

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Хайрутдинова В.Р. 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 диссертации

Диссертационная работа Чикина В.В. посвящена актуальной проблеме – изучению роли нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и обыкновенного псориаза и разработке подходов к выбору терапии больных атопическим дерматитом.

Известно, что в патогенезе атопического дерматита и псориаза важную роль играют иммунные реакции, осуществляемые Т-лимфоцитам и продуцируемыми ими цитокинами. Тем не менее, терапию, направленную на их подавление, нельзя признать достаточно эффективной. Недостаточно эффективными при хронических воспалительных дерматозах являются антигистаминные препараты, используемые для подавления зуда, который представляет собой одно из основных проявлений атопического дерматита и может сопровождать поражение кожи при псориазе.

Это связано с участием в развитии воспалительной реакции в коже не только цитокинов, но и других медиаторов воспаления. Выраженность воспалительной реакции зависит от уровня продукции нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина, а фактор редукции нервов семафорин-3А способствует уменьшению выраженности воспаления. В формировании ощущения зуда принимает участие не только гистамин, но и другие медиаторы зуда, в число которых входит нейропептид субстанция Р. помимо гистамина. Ощущение зуда возникает при связывании медиаторов зуда со своими рецепторами на окончаниях чувствительных нервов. Поэтому интенсивность зуда зависит не только от содержания медиаторов зуда в коже, но и от количества

пруритоцептивных нервных волокон в коже и их чувствительности к действию медиаторов зуда.

Выраженность иннервации кожи определяется балансом между факторами роста, вызывающими рост нервных волокон, например, фактором роста нервов и эпидермальным фактором роста амфирегулин, и веществами, тормозящими рост нервных волокон, к которым относится фактор редукции нервов семафорин-3А.

В связи с вышеизложенным поставленная автором цель исследования, заключающаяся в изучении роли нейропептидов и факторов роста в патогенезе хронических воспалительных дерматозов атопического дерматита и псориаза и разработке подходов к выбору терапии с учетом клинических особенностей заболевания является значимой и актуальной.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Автором четко сформулированы цель и необходимые для ее достижения задачи. В ходе исследования был определен уровень содержания нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина, фактора редукции нервов семафорина-3А в сыворотке крови. У больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом был установлен уровень экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина, семафорина-3А в эпидермисе и определены показатели выраженности его иннервации – количество, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон.

Методом корреляционного анализа была изучена связь между степенью тяжестью поражения кожи больных атопическим дерматитом и псориазом, интенсивностью зуда, уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, амфирегулина, семафорина-3А и показателями выраженности иннервации эпидермиса.

В работе было оценено влияние узкополосной (311 нм) фототерапии и наружной терапии 0,1% мазью такролимуса на состояние кожи и интенсивность зуда у больных атопическим дерматитом, уровень содержания в сыворотке крови больных субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А, уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, амфирегулина, семафорина-3А. Была проведена оценка влияния ПУВА-терапии на состояние кожи и интенсивность зуда у больных псориазом, уровень содержания в сыворотке крови больных субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А, уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, амфирегулина, семафорина-3А.

Проведен глубокий анализ и статистическая обработка данных. Полученные результаты позволили автору сформулировать подходы у выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающимся выраженным зудом.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и вытекают из фактического материала, полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Общая характеристика работы

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 210 страницах текста, состоит из введения и 5 глав, содержащих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 393 российских и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.

Во введении автор, оценивая современное состояние проблемы, детально раскрывает актуальность темы и обоснованность проведенного исследования. Актуальность заявленной цели исследования не вызывает сомнений. Задачи логично вытекают из поставленной цели и четко сформулированы. Положения, выносимые на защиту, состоят из 3 пунктов, четко сформулированы и обоснованы.

Научная новизна заключается в установлении роли факторов роста, участвующих в регуляции выраженности иннервации эпидермиса, в патогенезе атопического дерматита и обыкновенного псориаза. Автором выявлен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и пониженный уровень экспрессии фактора редукции нервов семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом. Обнаружено, что степень тяжести заболевания и интенсивность зуда у больных атопическим дерматитом ассоциируются с уровнем экспрессии фактора роста нервов, фактора редукции нервов семафорина-3А, выраженностью иннервации эпидермиса. Обнаружено, что у больных обыкновенным псориазом повышен уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе.

Автором установлена связь между степенью тяжести атопического дерматита, интенсивности зуда у больных и уровнем содержания фактора редукции нервов семафорина-3А в крови. Обнаружена связь между степенью тяжести атопического дерматита и интенсивностью зуда у больных и уровнем экспрессии нейротрофина фактора роста нервов и фактора редукции нервов семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом, а также показателями выраженности иннервации эпидермиса.

Обнаружена связь степени тяжести обыкновенного псориаза, интенсивности зуда у больных, экспрессии нейротрофина фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина в эпидермисе больных обыкновенным псориазом и показателей выраженности иннервации эпидермиса.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений и заключается в разработке подходов к выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с учетом интенсивности зуда. Согласно разработанным подходам к терапии больным атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с выраженным зудом рекомендуется назначение узкополосной (311 нм) фототерапии.

Результаты исследований внедрены в клиническую практику ряда учреждений дерматовенерологического профиля – ГАУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер» и ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края. Полученные автором результаты внедрены в программу обучения студентов и ординаторов, обучающихся по специальности «дерматовенерология», на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Достоверность полученных результатов

Результаты диссертационного исследования получены на достаточно большом клиническом материале. Автором проведено обследование 90 больных атопическим дерматитом и 90 больных обыкновенным псориазом с использованием современных методов исследования.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации достоверны и логично вытекают из данных, представленных в работе.

Структура работы

Глава 1 «Обзор литературы» изложена на 39 страницах. В ней обобщены современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и методах терапии атопического дерматита и псориаза.

Отражены современные литературные данные, посвященные изучению роли нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, в развитии воспалительной реакции и формировании зуда. Подробно описаны данные о значении периферических нервных волокон кожи в развитии воспалительной реакции и зуда. В обзоре широко освещены вопросы, связанные с ролью факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин) и фактора редукции нервов семафорина-3А в формировании воспалительной реакции в коже, их влиянием на выраженность иннервации кожи. Проанализированы доступные в литературе результаты исследований уровня содержания нейропептидов и факторов роста в крови больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом. Проведен анализ результатов исследований продукции нейропептидов (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина), факторов роста (фактор роста нервов, амфирегулин) и фактора редукции нервов семафорина-3А в коже больных атопическим дерматитом и псориазом. Отражены данные отечественных и зарубежных исследователей по изучению возможностей медикаментозной и физиотерапевтической коррекции провоспалительных и пруритогенных эффектов нейропептидов и факторов роста, воздействия на периферическую нервную систему кожи.

Обзор литературы основан на большом количестве современных работ, изложение материала свободное и доступное, логично подтверждает актуальность настоящего исследования.

В главе **«Материал и методы»** автором детально охарактеризованы включенные в исследование 90 больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести и 90 больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести. Контрольную группу составили 25 здоровых людей.

Для определения степени тяжести атопического дерматита рассчитывалось значение индекса SCORAD, для оценки степени тяжести поражения кожи у больных псориазом определялось значение PASI. Для

оценки интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом и псориазом использовалась визуальная аналоговая шкала от 0 до 10.

У 90 больных атопическим дерматитом и 90 больных псориазом изучался уровень содержания в сыворотке крови нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А методом иммуноферментного анализа.

Для определения в коже 90 больных атопическим дерматитом и 90 больных псориазом экспрессии нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина и их рецепторов, фактора роста нервов и его рецептора, амфирегулина, семафорина-3А и маркера нервных волокон белка PGP9.5 использовался иммуногистохимический метод. Определялся уровень экспрессии в эпидермисе 90 больных атопическим дерматитом и 90 больных псориазом фактора роста нервов, амфирегулина, семафорина-3А и белка PGP9.5 с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции. Экспрессия белка PGP9.5 определялась для визуализация нервных волокон кожи и определения показателей выраженности иннервации – количества, средней длины и средней интенсивности свечения нервных волокон.

Обследование больных проводилось до лечения и через 4 недели терапии. Для лечения 45 больных атопическим дерматитом использовалась узкополосная (311 нм) фототерапия, 45 больным атопическим дерматитом назначалось наружное лечение 0,1% мазью такролимуса. Лечение 90 больных псориазом проводилось методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.

После проведенной терапии у 30 больных атопическим дерматитом, которым был проведен курс узкополосной (311 нм) фототерапии, и у 15 больных атопическим дерматитом, которым была проведена наружная терапия 0,1% мазью такролимуса, оценивалась динамика уровня экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А, а также показателей

иннервации эпидермиса у больных в зависимости от выраженности терапевтического эффекта.

Принципиальных замечаний к главе нет.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» автор приводит данные клинического и лабораторного обследования больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, у которых была определена степень тяжести поражения кожи и интенсивность зуда. У всех больных атопическим дерматитом выявлено заболевание средней и тяжелой степени тяжести, преобладали больные с выраженным зудом. У всех обследованных больных псориазом констатировано заболевание средней и тяжелой степени тяжести, преобладание больных со слабым зудом.

При исследовании сыворотки крови у больных атопическим дерматитом обнаружен пониженный уровень семафорина-3А. В эпидермисе больных атопическим дерматитом выявлен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов, пониженный уровень экспрессии – семафорина-3А. Констатирован повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе больных псориазом.

Проведенная автором оценка выраженности иннервации кожи показала повышенное количество, среднюю длину и среднюю интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе как у больных атопическим дерматитом, так и у больных псориазом.

В главе 4 «Анализ зависимости степени выраженности клинических проявлений у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом от уровня продукции в крови и экспрессии в коже нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, факторов роста (нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина) и фактора редукции нервов семафорина-3А» автором с применением корреляционного анализа выявлены связи между степенью тяжести поражения, интенсивностью зуда, уровнем экспрессии белков факторов роста в эпидермисе и показателями выраженности иннервации

эпидермиса. Установлена связь между степенью тяжести поражения кожи, интенсивностью зуда, уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, показателями выраженности иннервации эпидермиса. Обнаружена связь степени тяжести псориаза, интенсивности зуда у больных и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, а также показателями иннервации эпидермиса больных псориазом.

В главе 5 автором представлены результаты оценки динамики клинических проявлений и содержания нейропептидов (субстанции Р, пептида, связанного с геном кальцитонина), белков – фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в крови и коже больных atopическим дерматитом под влиянием узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и больных обыкновенным псориазом под влиянием ПУВА-терапии.

Констатировано уменьшение степени тяжести заболевания и интенсивности зуда у больных atopическим дерматитом как после узкополосной (311 нм) фототерапии, так и после наружной терапии 0,1% мазью такролимуса. Анализ результатов терапии больных atopическим дерматитом показал, что узкополосная (311 нм) фототерапия обладает более выраженным противозудным эффектом, чем наружное лечение 0,1% мазью такролимуса. Автором установлено, что противозудное действие узкополосной (311 нм) фототерапии ассоциировано со снижением уровня экспрессии в эпидермисе нейротрофина фактора роста нервов, увеличением уровня экспрессии фактора редукции нервов семафорина-3А и увеличением выраженности иннервации эпидермиса. Полученные данные позволили диссертанту разработать подходы к выбору терапии больных atopическим дерматитом с учетом клинических особенностей заболевания.

При оценке результатов ПУВА-терапии больных псориазом обнаружено, что после проведенного лечения уменьшились степень тяжести заболевания, интенсивность зуда, уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, а также выраженность иннервации эпидермиса.

Заключение отражает краткую последовательность всех описанных глав диссертации с критическим анализом полученных данных.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования.

Практические рекомендации корректны и имеют важное прикладное значение. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты могут служить основанием для практического применения в лечебных учреждениях дерматовенерологического профиля, где используются методы фототерапии.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, материалы опубликованы и обсуждены на научно-практических конференциях, конгрессах и съездах. Диссертантом решены все поставленные задачи и достигнута цель исследования.

Замечания

В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические и пунктуационные ошибки.

Заключение

По своей актуальности, уровню научных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов диссертационная работа Чикина Вадима Викторовича «Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического 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
доцент кафедры кожных и венерических болезней
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6,
e-mail: haric03@list.ru
р.тел.: 8-(812)-271-87-82,
м.тел.: 8-(905)-205-75-99
доктор медицинских наук



В.Р. Хайрутдинов

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА

ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА

ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

А. ЦЫМБАЛЕНКО

