

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Зоировой Нурии Подабоновны на тему «Эффективность применения 1 – хлорметилсилатрана в комплексном лечении гнездной алопеции (экспериментальное и клиническое исследование), представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические заболевания. – г. Душанбе, 2025 год, 173 стр.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические заболевания, подпункт 3.2. «Эпидемиология, различные аспекты патогенеза кожных болезней»; подпункт 3.3. – «Совершенствование диагностики дерматозов с использованием современных, клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования»; подпункт 3.4 – «Оптимизация методов профилактики и лечения гнездной алопеции».

Актуальность темы исследования. Гнездная алопеция (ГА) является самой распространенной в группе болезней кожи, сопровождающихся выпадением волос. Дерматоз встречается во всех климатических зонах мира, не имея гендерных, возрастных и расовых различий. Популяционная частота, которой в разных странах составляет от 0,1% до 2%. По данным литературы, в последние годы отмечается рост заболеваемости ГА, как среди детей, так и взрослых. Среди болезней кожи ГА является одним из наиболее отрицательно влияющих на психоэмоциональное состояние и качество жизни больных дерматозом.

В настоящее время ГА рассматривается как заболевание аутоиммунной природы, в патогенезе которого важное место занимают генетические структуры, которые кодируют элементы врожденного и приобретенного иммунитета и приводят к нарушениям в Т-клеточном звене иммунитета, что способствует апоптозу клеток волосяного фолликула, приводящему к выпадению волос.

40

До настоящего времени эффективных методов лечения ГА в мире нет. Имеющиеся многочисленные средства и методы лечения не удовлетворяют больных дерматозом.

Указанное выше определяет актуальность и своевременность данного диссертационного исследования.

Степень научной новизны результатов диссертации, положения, выносимые на защиту. Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что автором предложены новые эффективные методы лечения больных ГА с использованием отечественных иммуностимуляторов тимоцина и тимогара в сочетании с топическим препаратом мивал (1 – хлорметилсилатран) и показана их сравнительная результативность.

Соискатель впервые в дерматологической науке изучила и показала положительное влияние, как изолированного действия широко известного топического препарата 1 – хлорметилсилатрана, так и его сочетания с иммуностимуляторами тимоцин и тимогар на рост, ширину и частоту шерстяного покрова экспериментальных животных, что позволяет выяснить механизмы воздействия этих препаратов на течение ГА.

Соискатель у пациентов с ГА выявила угнетение клеточного иммунитета, неспецифических факторов защиты и повышенную активность гуморального иммунитета. В крови больных наблюдается дисбаланс в содержании исследованных цитокинов: при повышенной активности провоспалительных цитокинов отмечается снижение активности – противовоспалительных. Иммунологические нарушения зависят от тяжести, активности и продолжительности болезни.

Положения, выносимые на защиту, содержат 5 разделов. В каждом из них кратко отражены результаты исследований, содержащихся в каждой задаче диссертации.

Степень изученности научной темы. По проблеме ГА в Республике Таджикистан проведены исследования, в которых изучены были некоторые вопросы патогенеза, клиника и терапия дерматоза у взрослых и детей

41

различными средствами, однако результаты лечения не удовлетворили многих больных.

Объем и структура диссертации. Оформление и структура диссертационной работы традиционна и состоит из введения, главы обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Представленная работа изложена на 173 страницах компьютерного текста, содержит 28 таблиц и 9 рисунков. Список литературы содержит 190 источников, из них 86 на русском языке, 104 – на иностранных языках.

Во введении диссертант аргументирует проведение своей диссертационной работы, излагает цель и задачи исследования, научную новизну, практическое значение полученных результатов, формулирует положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы состоит из трех разделов, в первой из которых приводятся данные работ, посвященных распространенности ГА в разных странах мира, во втором разделе анализируется современное представление о факторах риска развития и клиника дерматоза, третий раздел главы 1 посвящен оценке современных способов и методов лечения ГА. Следует отметить, что автор продемонстрировал хорошие знания при изложении литературы по освещенной проблеме.

Во второй главе автор приводит сведения о проведенных ею лабораторных исследованиях на экспериментальных животных (60 морских свинок и 45 кроликов) с целью изучения влияния лекарственных препаратов, использованных в терапии больных ГА, на их шерстяной покров. Описывается клиническая характеристика 120 обследованных пациентов с ГА, из них 75 (62,5%) мужчин, 45 (37,5%) женщин. Описаны методы лабораторных исследований и методы лечения больных ГА.

Результаты собственных исследований соискатель изложил в трех последующих главах. В третьей главе, состоящей из 4 частей, приводятся

42

результаты экспериментальных исследований на подопытных животных. В 1-й части третьей главы приводятся данные о влиянии силатранов на рост шерсти морских свинок, во 2-й – влияние совместного применения тимогара и 1 – хлорметилсилатрана на рост шерсти морских свинок, в 3-й - влияние совместного применения тимоцина и 1 – хлорметилсилатрана на рост шерсти морских свинок, в 4-й - влияние 1 – хлорметилсилатрана и тимофера на рост шерсти у кроликов при экспериментальном авитаминозе. Исследования показали, что наибольшее благоприятное воздействие на рост, густоту и толщину шерсти экспериментальных животных оказывает сочетание тимоцина и 1 – хлорметилсилатрана. Выявлено, что совместное применение мивала и иммуностимулятора оказывает лучшее влияние на биохимические показатели сыворотки крови животных (содержание общего белка, альбуминов и глобулинов – α , β , γ), чем изолированное использование этих препаратов.

4-я глава состоит из 2 под глав, в первой из которых автором изучены частота, факторы риска развития и клиника ГА. Определено, что наиболее часто за медицинской помощью обращаются больные в возрасте 15 – 20 лет, ввиду чего удельный вес (УД) ГА в структуре заболеваний кожи в этой возрастной группе был самым высоким – он составил 6,4%, наименьший УД дерматоз имеет у лиц старше 40 лет – 1,4%.

Среди 120 обследованных больных с ГА автор выявила, что наиболее частым триггерным фактором дерматоза является нервный стресс, он составил 31,7% в структуре причин ГА. Второе место среди факторов риска, уступая в 2 раза нервному стрессу, занимает инфекционный триггер, на который указали 15,8% больных. Генетический триггер занял лишь 3 место (8,3%), далее идут черепно–мозговые травмы или проведение общей анестезии во время оперативных вмешательств - (5,8%).

Большинство среди 120 находившихся под наблюдением соискателя больных ГА страдали относительно легкой формой болезни (44,2%, $n = 53$), при которой площадь облысения достигала до 25% поверхности волосистой

части головы. У 33,3% (n = 40) пациентов выявлена средняя степень тяжести течения дерматоза – площадь поражения – до 50% скальпа, у 22,5% (n = 27) – тяжелая – облысение свыше 50% площади скальпа. Тяжелая форма ГА выявлена в 1,7 раза чаще у мужчин, чем у женщин (соответственно у 26,6% и 15,5% больных), средняя – примерно одинаково (у 32% и 35,6%).

Во 2-й под главой 4-й главы приведены результаты иммунологических исследований, которые показали, что у больных ГА, в общем, наблюдаются иммунологические нарушения, характеризующиеся изменением в сравнении с данными здоровых людей 6 (46,2%) из 13 исследованных показателей иммунитета. Нарушения затронули один из трех изученных основных показателей клеточного иммунитета - CD4-лимфоцитов, содержание которых достоверно уступало нормальным величинам (P <0,01), как и фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ), уровень которой был на 37% ниже нормы (P <0,01). Эти данные указывают, что у больных ГА наблюдается угнетение клеточного иммунитета.

Исследованиями выявлена повышенная активность гуморального иммунитета у больных ГА, которую автор связывает с увеличением в сыворотке крови содержания IgA, высоким уровнем IgM, IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также с высокой активностью провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, превосходящих соответственно в 1,8, в 1,7, в 1,5 и в 2 раза данные контрольной группы.

Уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 был ниже нормы примерно у половины больных – соответственно у 51,5% и 50,6%.

Соискатель в ходе своего исследования выявила корреляционную взаимосвязь между выраженностью иммунологических нарушений от тяжести клинического течения, активности и продолжительности патологического процесса. У больных с легким течением ГА определено изменение 8 (42,1%) из 19 показателей иммунитета, при средней степени тяжести – 13 (68,4%), при тяжелом течении – 16 (84,2%).

44

У больных с легкой формой ГА отмечено уменьшение содержания только CD4-хелперных лимфоцитов ($P < 0,05$), у больных со средней степенью тяжести дерматоза – двух (CD4 и CD8 лимфоцитов), у больных с тяжелым течением ГА – всех трех основных компонентов клеточного иммунитета (CD3, CD4 и CD8 лимфоцитов). Выявленные нарушения показали, что с нарастанием угнетения клеточного иммунитета у больных увеличивается тяжесть клинических проявлений ГА.

У больных ГА автор определила высокую активность гуморального иммунитета, на что указывает повышение содержания его ингредиентов в сыворотке крови (IgA, IgM, IgG, ЦИК, ФНО-а, ИЛ-1в, ИЛ-6 и ИЛ-8). При легком течении ГА был повышен ($P < 0,05-0,02$) уровень 5 показателей гуморального иммунитета - IgM, IgG, ЦИК, ФНО-а и ИЛ-8. У больных со средней тяжестью дерматоза увеличены значения 8 компонентов – тех же 5 + IgA, ИЛ-1в и ИЛ-6, однако более значительно, чем у первых ($P < 0,02-0,01$), у больных с тяжелой формой ГА – тех же 8, но наиболее выражено ($P < 0,01-0,001$).

Выявлен дисбаланс в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который характеризовался прямой пропорциональной зависимостью содержания провоспалительных цитокинов и обратно пропорциональной – противовоспалительных цитокинов от степени тяжести ГА.

Соискатель установила, что у больных ГА выявляется комплексная дисрегуляция иммунного ответа, состоящего из трех ключевых параметров: подавление клеточного иммунитета, высокая активность гуморальных механизмов и дисбаланс цитокинового профиля.

Особо важное значение имеет пятая глава диссертации, в которой автор на достаточном клиническом материале показал хорошую эффективность разработанных ею методов терапии больных ГА. Непосредственные и отдаленные результаты лечения показали значительное преимущество предложенных иммуностимулирующих методов лечения больных ГА по

сравнению с альтернативными методами терапии. Под влиянием сочетанных методов лечения (тимоцин + мивал и тимогар + мивал) положительный результат (отличный – клиническое выздоровление или хороший – значительное улучшение) достигнут у примерно одинакового количества больных – 83,9% и 84,4%. Эти показатели намного выше, чем данные результатов терапии больных, получивших только традиционное лечение или сочетание традиционного лечения с мивалом. Эти методы лечения дали положительные результаты соответственно только 33,4% и 63,3% пациентов. Отличные и хорошие непосредственные результаты при иммуностимулирующих методах лечения получены в 2,5 раза больше, чем при традиционном лечении и в 1,3 раза – чем при сочетании традиционного лечения и мивала.

Сочетание иммуностимуляторов и мивала нормализовало содержание в крови 10 (71,4%) из 14 измененных до лечения показателей иммунной системы, в том числе – 2 из 3 основных показателей клеточного иммунитета. Под влиянием других методов лечения нормализация произошла у значительно меньшего количества иммунологических показателей: после традиционного лечения – только 2 (16,7%), сочетания традиционных средств с мивалом – 4 (33,3%).

Анализ отдаленных результатов лечения подтвердил эффективность сочетанных с иммуностимуляторами методов лечения. В течение двух лет диспансерного наблюдения стойкая ремиссия (полное оволосение очагов алопеции) среди больных, принимавших иммуностимулирующее лечение, наблюдалось в 73,7% случаев, при альтернативных методах - значительно меньше: в 32,3% случаев - после традиционного лечения, в 45,6% - после сочетанного лечения традиционных средств и мивала.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость проведенного исследования заключается в том, что его результаты внесли определенный вклад в дальнейшее раскрытие патогенеза ГА, разработанные автором новые методы терапии значительно повысили эффективность

лечения больных ГА, нормализовали содержание большинства измененных до лечения иммунологических показателей, показали хорошие отдаленные клинические результаты.

Предложенные автором новые методы лечения ГА, восстанавливая нормальное состояние волосяного покрова, ликвидируют проблему дальнейших госпитализаций, обследований и лечения больных, снимают проблему будущих финансовых расходов, что имеет экономическое значение, а повышение качества жизни больных - и медико-социальное значение.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГУ «Городская клиническая больница кожных болезней» и Республиканского центра кожных и венерических болезней, в учебный и научный процесс на кафедре дерматовенерологии им. Зоирова П.Т. ТГМУ им. Абуали ибн Сино.

Публикация результатов исследования. Диссертантом опубликовано достаточное количество печатных работ - 15, из них 4 составляют статьи, которые были опубликованы в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК РТ.

Соответствие диссертации требованиям Комиссии. Диссертация является законченным научно-исследовательским трудом, содержащим новое направление в решении актуальной задачи в дерматовенерологии: определены триггеры риска развития гнездной алопеции, раскрыты некоторые иммунологические аспекты патогенеза, разработаны новые эффективные комплексные методы лечения больных.

Автореферат диссертации соответствует требованиям Порядка присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267.

В целом диссертация производит хорошее впечатление, читается с интересом и заслуживает высокой оценки. Отдельные грамматические ошибки и опечатки не снижают ее достоинства. Принципиальных замечаний нет.

42

В целом, диссертация Зоировой Н.П. на тему «Эффективность применения 1 – хлорметилсилатрана в комплексном лечении гнездовой алопеции (экспериментальное и клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические заболевания выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 33, 34 «Порядка присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент, к.м.н.,

Врач-дерматовенеролог ГУ «Городская

Клиническая больница кожных болезней»

Хомидов М.Ф.

Адрес: индекс 734005, Республика Таджикистан

г. Душанбе, район Фирдавси,

улица М.Махмадали, дом 14.

Тел.: +992 918624282

E-mail: homidovm@mail.ru

Подпись Хомидова М.Ф подтверждаю:

Начальник отдела кадров

Адрес: индекс 734005, Республика Таджикистан

г. Душанбе, район Фирдавси,

улица М.Махмадали, дом 14.

Тел.: +992 2607840

E-mail: bksh1@mail.ru

«05» сентября 2025 г.