

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Зоировой Нурии Подабоновны на тему «Эффективность применения 1 – хлорметилсилатрана в комплексном лечении гнездной алопеции (экспериментальное и клиническое исследование), представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. Дерматовенерология. – г. Душанбе, 2026 год. -171 стр.

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.10. Дерматовенерология, утверждённому Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан. Тематика исследования отвечает требованиям подпунктов 3.1, 3.3 и 3.4.

Актуальность темы исследования. Гнездная алопеция (ГА) относится к числу наиболее распространённых заболеваний кожи, сопровождающихся выпадением волос. Данная патология встречается во всех климатических регионах мира, не имеет выраженных различий по полу, возрасту и расовой принадлежности. По данным эпидемиологических исследований, распространённость заболевания в различных странах варьирует от 0,1 до 2% населения. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты ГА как среди детей, так и среди взрослых. Среди дерматологических заболеваний гнездная алопеция занимает одно из ведущих мест по степени негативного влияния на психоэмоциональное состояние пациентов и качество их жизни.

В настоящее время ГА рассматривается как аутоиммунное заболевание, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием генетических факторов и нарушений иммунной системы. Существенную роль в патогенезе играют гены, регулирующие механизмы врождённого и адаптивного иммунитета. Возникающие нарушения Т-клеточного иммунного ответа способствуют развитию апоптоза клеток волосяного фолликула, что приводит к выпадению волос.

Несмотря на значительные достижения современной дерматологии, эффективного универсального метода лечения гнездной алопеции до настоящего времени не разработано. Существующие лекарственные средства и терапевтические подходы не всегда обеспечивают желаемый клинический результат и во многих случаях не удовлетворяют ожидания пациентов.

Все вышеизложенное свидетельствует о высокой актуальности, научной и практической значимости выполненного диссертационного исследования.

Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту. Научная новизна диссертации определяется разработкой автором новых подходов к лечению больных гнездной алопецией с использованием отечественных иммуномодулирующих препаратов тимоцина и тимогара в сочетании с топическим препаратом мивал (1-хлорметилсилатран). Проведено их сравнительное изучение, позволившее оценить эффективность предложенных схем терапии.

Впервые в отечественной дерматологической практике автором исследовано влияние как самостоятельного применения 1-хлорметилсилатрана, так и его сочетания с иммуномодуляторами тимоцином и тимогаром на показатели роста, густоты и толщины шёрстного покрова экспериментальных животных. Полученные результаты позволили расширить представления о механизмах действия указанных препаратов при лечении гнездной алопеции.

В ходе клинического исследования установлено, что у пациентов с гнездной алопецией наблюдаются выраженные нарушения иммунного статуса, проявляющиеся снижением активности клеточного иммунитета и факторов неспецифической защиты при одновременной активации гуморального звена иммунной системы. Кроме того, выявлен дисбаланс цитокинового профиля, характеризующийся повышением уровня провоспалительных цитокинов и снижением концентрации противовоспалительных медиаторов. Показано, что выраженность

иммунологических изменений напрямую зависит от тяжести заболевания, его активности и длительности течения.

Положения, представленные к защите, объединяют пять взаимосвязанных разделов, каждый из которых отражает результаты, полученные при решении соответствующих задач исследования.

Степень изученности научной темы. В Республике Таджикистан вопросам гнездной алопеции посвящён ряд научных исследований, в которых рассматривались отдельные аспекты патогенеза, клинического течения и лечения заболевания у взрослых и детей. Однако предложенные ранее методы терапии не обеспечивали достаточной эффективности, что обусловило необходимость дальнейшего поиска более результативных лечебных подходов.

Объём и структура диссертации.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, практическую значимость работы и представляет основные положения, выносимые на защиту.

Работа изложена на 171 страниц, иллюстрирована 28 таблицами и 9 рисунками. Библиографический список включает 144 литературных источника, из которых 58 опубликованы на русском языке и 86 — на иностранных языках.

Первая глава содержит обзор современной научной литературы и включает три раздела. В них рассмотрены вопросы распространённости гнездной алопеции в различных странах, современные представления об этиологии, факторах риска и клинических особенностях заболевания, а также проанализированы существующие методы лечения. Проведённый анализ свидетельствует о хорошей осведомлённости автора в рассматриваемой проблеме и глубоком знании современных научных данных.

Во второй главе подробно представлены материалы и методы исследования. Автор приводит результаты экспериментальных

исследований, выполненных на 105 лабораторных животных (60 морских свинок и 45 кроликах), целью которых являлось изучение влияния препаратов, применяемых при лечении гнездной алопеции, на рост шёрстного покрова. Кроме того, дана клиническая характеристика 120 пациентов с гнездной алопецией, среди которых было 75 мужчин (62,5%) и 45 женщин (37,5%). В главе детально описаны использованные лабораторные, иммунологические и инструментальные методы исследования, а также схемы лечения обследованных больных.

Основные результаты собственных исследований изложены в трёх последующих главах диссертации.

Третья глава включает четыре раздела, посвящённые экспериментальной части исследования. В первом разделе представлены результаты изучения влияния препаратов группы силатранов на рост шерсти морских свинок. Во втором разделе рассмотрена эффективность сочетанного применения тимогара и 1-хлорметилсилатрана. Третий раздел посвящён исследованию совместного воздействия тимогара и 1-хлорметилсилатрана, тогда как в четвёртом разделе проанализировано влияние 1-хлорметилсилатрана в комбинации с тимомом на рост шерсти кроликов при экспериментальном авитаминозе.

Результаты проведённых экспериментов показали, что наиболее выраженный стимулирующий эффект на рост, густоту и толщину шёрстного покрова наблюдался при использовании комбинации тимогара с 1-хлорметилсилатраном. Кроме того, установлено, что сочетанное применение тимогара с иммуномодулирующими препаратами оказывает более благоприятное влияние на биохимические показатели сыворотки крови экспериментальных животных. Это проявлялось более выраженной нормализацией содержания общего белка, альбуминов и глобулинов (α -, β - и γ -фракций) по сравнению с использованием каждого препарата отдельно.

Четвертая глава состоит из двух взаимосвязанных разделов. В первом разделе представлены результаты изучения распространённости гнездной

алопеции, факторов риска её развития и особенностей клинического течения заболевания.

Проведённый анализ показал, что наиболее часто за специализированной медицинской помощью обращались пациенты в возрасте 15–20 лет. Именно в данной возрастной группе зарегистрирован самый высокий удельный вес гнездовой алопеции в структуре дерматологических заболеваний – 6,4%. Наименьшая распространённость заболевания отмечена среди лиц старше 40 лет, где данный показатель составил лишь 1,4%.

Изучение факторов риска показало, что ведущей причиной развития заболевания являлся психоэмоциональный стресс, на долю которого приходилось 31,7% всех случаев. Второе место занимали инфекционные факторы (15,8%), тогда как наследственная предрасположенность выявлена у 8,3% пациентов. Реже развитие заболевания было связано с перенесёнными черепно-мозговыми травмами или проведением общей анестезии во время хирургических вмешательств (5,8%).

Клинико-статистический анализ показал, что у большинства обследованных пациентов (44,2%; n=53) диагностирована лёгкая форма гнездовой алопеции, при которой площадь поражения волосистой части головы не превышала 25%. Среднетяжёлое течение заболевания выявлено у 33,3% больных (n=40), а тяжёлая форма – у 22,5% пациентов (n=27), при которой площадь облысения превышала половину поверхности волосистой части головы.

Установлено также, что тяжёлое течение заболевания у мужчин встречалось значительно чаще, чем у женщин (26,6% против 15,5%). При этом среднетяжёлая форма диагностировалась практически с одинаковой частотой у пациентов обоего пола.

Во втором разделе четвертой главы представлены результаты комплексной оценки иммунного статуса пациентов с гнездовой алопецией. Проведённые исследования показали, что у больных выявляются

выраженные нарушения иммунной системы. По сравнению с группой практически здоровых лиц статистически значимые изменения были зарегистрированы в 6 из 13 исследованных иммунологических показателей (46,2%).

Наиболее выраженные изменения отмечались со стороны клеточного звена иммунитета. Установлено достоверное снижение содержания CD4-лимфоцитов ($P < 0,01$), сопровождавшееся уменьшением фагоцитарной активности лейкоцитов, которая была ниже контрольных значений на 37% ($P < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о снижении функциональной активности клеточного иммунитета у пациентов с гнездной алопецией.

Одновременно выявлена активация гуморального звена иммунной системы, проявлявшаяся увеличением концентрации иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG, повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов, а также значительным увеличением содержания провоспалительных цитокинов. Так, концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 превышали показатели контрольной группы соответственно в 1,8; 1,7; 1,5 и 2 раза.

В противоположность этому содержание противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 было снижено приблизительно у половины обследованных пациентов – соответственно в 51,5% и 50,6% случаев.

Проведённый автором корреляционный анализ позволил установить тесную взаимосвязь между степенью выраженности иммунологических нарушений и клиническими особенностями заболевания. Выявлено, что по мере увеличения тяжести патологического процесса, повышения его активности и длительности заболевания глубина иммунологических изменений также возрастает.

Так, при лёгком течении заболевания изменения были выявлены в 8 из 19 исследованных иммунологических показателей (42,1%), при среднетяжёлом течении – в 13 (68,4%), а при тяжёлой форме – уже в 16 показателях (84,2%).

Анализ клеточного звена иммунитета показал, что при лёгкой степени тяжести заболевания достоверно снижалось только содержание CD4-лимфоцитов. При среднетяжёлом течении патологического процесса отмечалось уменьшение количества CD4- и CD8-лимфоцитов, тогда как у пациентов с тяжёлой формой заболевания наблюдалось достоверное снижение всех основных популяций Т-лимфоцитов – CD3, CD4 и CD8. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что выраженность угнетения клеточного иммунитета непосредственно связана с тяжестью клинического течения гнездной алопеции.

Исследование гуморального иммунитета также показало закономерное усиление его активности по мере прогрессирования заболевания. При лёгком течении ГА достоверно повышались уровни пяти показателей – IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, ФНО- α и ИЛ-8. У пациентов со среднетяжёлым течением дополнительно возрастали концентрации IgA, ИЛ-1 β и ИЛ-6, причём степень статистической значимости изменений была выше. Наиболее выраженные отклонения всех восьми показателей зарегистрированы при тяжёлой форме заболевания.

Особое внимание заслуживают результаты исследования цитокинового профиля. Установлено, что увеличение тяжести заболевания сопровождалось прогрессирующим повышением концентрации провоспалительных цитокинов и одновременным снижением уровня противовоспалительных медиаторов, что свидетельствует о выраженном дисбалансе иммунорегуляторных механизмов.

Таким образом, проведённое исследование позволило сделать вывод, что для больных гнездной алопецией характерна комплексная дисрегуляция иммунной системы, включающая угнетение клеточного иммунитета, активацию гуморального звена и нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Пятая глава диссертации является одной из наиболее значимых, поскольку в ней представлены результаты клинической оценки

эффективности разработанных автором методов лечения больных гнездовой алопецией.

На основании анализа достаточного объёма клинического материала убедительно показано, что предложенные схемы лечения с применением иммуномодулирующих препаратов обладают существенными преимуществами по сравнению с традиционной терапией. Как непосредственные, так и отдалённые результаты свидетельствуют о значительно более высокой эффективности комбинированных методов лечения.

При использовании схем «тимогар + мивал» и «тимогар + мивал» положительный клинический эффект, включающий полное выздоровление или значительное улучшение, достигнут соответственно у 83,9% и 84,4% пациентов. Эти показатели значительно превосходят результаты традиционной терапии, эффективность которой составила лишь 33,4%, а также лечения с использованием традиционной схемы в сочетании с мивалом, где положительный эффект был достигнут у 63,3% больных.

Следует подчеркнуть, что количество отличных и хороших непосредственных результатов при использовании иммуномодулирующих методов лечения оказалось в 2,5 раза выше по сравнению с традиционной терапией и в 1,3 раза превышало эффективность комбинации традиционного лечения с мивалом.

Не менее важными являются данные иммунологических исследований. Под влиянием комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов произошло восстановление 10 из 14 первоначально изменённых показателей иммунной системы, что составило 71,4%. При этом нормализовались два из трёх основных показателей клеточного иммунитета. В группе традиционной терапии восстановление отмечено лишь по двум иммунологическим показателям (16,7%), тогда как при сочетании традиционного лечения с мивалом – по четырём (33,3%).

Анализ отдалённых результатов лечения также подтвердил преимущества разработанных схем терапии. В течение двухлетнего диспансерного наблюдения стойкая клиническая ремиссия с полным восстановлением волосяного покрова была достигнута у 73,7% пациентов, получавших иммуномодулирующее лечение. В то же время при использовании традиционной терапии данный показатель составил лишь 32,3%, а при сочетании традиционного лечения с мивалом – 45,6%.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость проведённого исследования заключается в том, что его результаты внесли определённый вклад в дальнейшее раскрытие патогенеза ГА, разработанные автором новые методы терапии значительно повысили эффективность лечения больных ГА, нормализовали содержание большинства изменённых до лечения иммунологических показателей, показали хорошие отдалённые 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 имени профессора Зоирова П.Т. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Публикация результатов исследования. Диссертантом опубликовано достаточное количество печатных работ - 18, из них 5 составляют статьи, которые были опубликованы в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Президенте 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 учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267.

Несмотря на это, в диссертации имелись некоторые недостатки, статистические ошибки, грамматические орфографические ошибки, которые были обсуждены в беседе с соискателем.

Указанные замечания и недостатки в целом не снижают качество и положительную оценку данной диссертации, и не оказывают отрицательного влияния на её научный уровень.

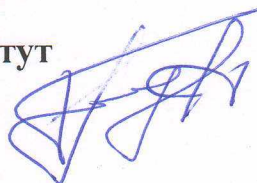
В целом, диссертация Зоировой Нурии Подабоновны на тему «Эффективность 1-хлорметилсилатрана в комплексном лечении гнездной алопеции (экспериментальное и клиническое исследование)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.10. Дерматовенерология, выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям п. 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения учёных степеней, утверждённом постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по указанной специальности.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой гистологии

НОУ «Медико-социальный институт

Таджикистана», к.м.н., доцент



Сохибова З.Н.

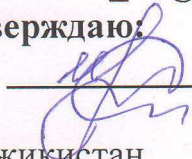
Адрес: 734064, Республика Таджикистан

г. Душанбе, район Сино, улица А. Навои, дом 11/7.

Тел.: +992 918302030. E-mail: Zufnuna_67@mail.ru

Подпись Сохибовой З.Н подтверждаю:

Начальник отдела кадров



Икромов С.Ш.

Адрес: 734005, Республика Таджикистан

г. Душанбе, район Фирдавси, улица Клары Цеткина 2

Тел.: +992 918677448

E-mail: dtit82020@mail.com



«26» августа 2026 г.