

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Абрамовой Татьяны Валерьевны «Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10. – кожные и венерические болезни.

Диссертационная работа Абрамовой Т.В. посвящена решению актуальной проблемы современной клинической медицины - изучению иммунологических и молекулярно-генетических механизмов развития пузырчатки для разработки и совершенствования методов диагностики и терапии больных. Несмотря на определенные успехи, достигнутые учеными для доказательства аутоиммунной природы пузырчатки за последние десятилетия, патофизиология акантолиза изучена недостаточно и служит предметом отдельного направления исследований. Доказано, что в развитии акантолиза основная роль принадлежит циркулирующим антителам, относящимся к иммуноглобулинам класса G, обладающим высокой тканевой специфичностью. Для понимания механизма развития пузырчатки важным является идентификация механизма действия аутоантител на белки межклеточной адгезии кератиноцитов и эпителия слизистых оболочек. В современной литературе имеются данные, свидетельствующие в пользу разных гипотез о воздействии аутоантител на структурные компоненты десмосом, что показывает актуальность, масштабность, сложность и необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении. Особый интерес представляет исследование роли апоптоза и проапоптотических белков в потере связи кератиноцитов друг с другом, поскольку исследования, проведенные в данном направлении, будут способствовать созданию новых лекарственных препаратов, блокирующих акантолиз. Диагностика пузырчатки является одним из наиболее сложных вопросов современной дерматологии. Учитывая большое количество ошибок при диагностике буллезных дерматозов, остается актуальной проблема ранней диагностики пузырчатки, что позволит своевременно назначать адекватную терапию. Основным методом терапии пузырчатки в настоящее время является длительное применение системных иммуносупрессивных препаратов. Однако возникающие при этом тяжелые осложнения вызывают необходимость разработки заместительных методов терапии. Идеальным для терапии пузырчатки является элиминация клеток-продуцентов аутоантител, но разработка данного метода терапии пока не представляется возможной. Исходя из вышеизложенного, работа Абрамовой Т.В. характеризуется несомненной актуальностью.

Цель, задачи и дизайн исследования четко сформулированы. Достаточно велик объем исследования (основная группа - 132 больных пузырчаткой, контрольная группа - 100 лиц; в экспериментальной части - 99 новорожденных мышей линии BALB/c). Обширны методы исследования: тяжесть у больных пузырчаткой оценивалась с использованием клинических индексов оценки степени тяжести пузырчатки (индекса площади поражения при пузырчатке - PDAI, Pemphigus Disease Area Index, оценки тяжести аутоиммунного буллезного заболевания кожи - ABSIS, Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score, индекса активности вульгарной пузырчатки - PVAS, Pemphigus Vulgaris Activity Score). Лабораторные исследования включали: морфологическое исследование; реакцию непрямо́й иммунофлуоресценции с антителами к иммуноглобулинам А, М, G, белку PERP с использованием *ex vivo* конфокального лазерного сканирующего микроскопа; иммуноферментный анализ с определением антител к десмоглеинам 1 и 3 типов; молекулярно-генетические методы (метод секвенирования по Сенгеру; метод полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов в режиме реального времени). Выделение и очистка суммарных иммуноглобулинов G проводились методом аффинной хроматографии на колонке с белком G - сефарозой.

Не вызывает сомнения новизна и научно-практическая значимость диссертационной работы. В результате изучения частоты встречаемости аллелей и генотипов в 3-м экзоне гена PERP автором впервые установлены молекулярно-генетические предикторы развития пузырчатки: гетерозиготные генотипы C/G (полиморфизм rs648802) и T/C (полиморфизм rs648396tc). Анализ количественной экспрессии структурного белка десмосом PERP в коже больных пузырчаткой позволил установить его важную роль в развитии акантолиза и клинических проявлений заболевания у больных пузырчаткой.

Диссертантом впервые при определении антител к десмоглеинам 1 и 3 типа методом иммуноферментного анализа установлены критерии прогностической оценки тяжести клинического течения пузырчатки.

Существенным результатом работы явилась разработка нового, высокоэффективного экспериментального способа элиминации антител к десмоглеину 3 типа из крови больных пузырчаткой, основанного на применении твердофазного иммуносорбента, который представляет собой крупнозернистую агарозную матрицу Affi-Gel-15 с иммобилизованным человеческим рекомбинантным десмоглеином 3 типа. Для подтверждения эффективности образцов иммуносорбента автором создана экспериментальная модель пузырчатки на неонатальных мышах инбредной линии BALB/c путем введения препаратов суммарных антител класса G, полученных от больных пузырчаткой. Экспериментальная модель может быть использована для проведения

научных исследований с целью изучения патогенеза пузырчатки и разработки новых методов терапии.

Автореферат написан грамотным профессиональным языком и дает полное представление о структуре и основных положениях диссертационной работы. Таблицы и рисунки, иллюстрирующие работу, наглядны и информативны.

Выводы соответствуют поставленным целям, обоснованы значительным объемом проведенной работы, использованием современных методов исследования, грамотно и уместно примененными методами статистического анализа.

Безусловно, значимы практические рекомендации, представленные диссертантом по результатам работы.

Результаты диссертации в полной мере опубликованы автором в научной печати (50 научных работ, из них 3 патента на изобретения, 21 публикация - в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ), а также представлены в виде устных докладов на российских и международных (в том числе на Всемирных) конгрессах и конференциях.

Диссертационное исследование Абрамовой Т.В. соответствует шифру специальностей 14.01.10- кожные и венерические болезни.

Таким образом, автореферат диссертационной работы Абрамовой Т.В. «Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование)» позволяет судить о диссертации как о законченном научно-квалификационном труде. Работа Абрамовой Т.В. отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10. – кожные и венерические болезни.

Заведующий кафедрой дерматовенерологии
ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
(454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64)

<http://www.chelsma.ru>,

e-mail: kanc@chelsma.ru

Подпись Зиганшина О.Р.

10.12.2019



О.Р. Зиганшин

