

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Абрамовой Татьяны Валерьевны «Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование)»**, представленной к защите в диссертационный совет Д 208.115.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10. – кожные и венерические болезни (медицинские науки)

Диссертационное исследование Абрамовой Татьяны Валерьевны посвящено изучению молекулярно-биологических механизмов развития пузырчатки и разработке патогенетически обоснованного подхода к терапии заболевания. Пузырчатка тяжелый буллезный дерматоз, характеризующийся поражением кожи и/или слизистых оболочек. Распространенность заболевания в РФ, по данным Федерального статистического наблюдения на 2014 год оценивается как 1:20408 человек, в Европе распространенность пузырчатки варьирует 1:67000-1:125000 человек. Выявление молекулярно-генетических предикторов, регуляция экспрессии генов являются актуальными проблемами дерматовенерологии, генетики, молекулярной биологии и биомедицины. Изучение особенностей регуляции транскрипционной активности генов на системном уровне особенно важно, как для расширения существующих фундаментальных знаний о материях, так и для развития новых методов диагностики и терапии на клеточном уровне большого количества заболеваний, в том числе дерматозов. Наибольшую ценность для науки представляют исследования, в которых изучаются механизмы регуляции функциональной активности генома на молекулярном уровне. Диссертация Абрамовой Татьяны Валерьевны, относится к числу работ, расширяющих современные представления о природе регуляции генной активности, активации сигнальных путей, и является актуальным и современным исследованием.

Несомненным достоинством работы является разнообразие выбранных методов исследования. Абрамова Т.В. изучала частоту встречаемости

полиморфизмов гена *PERP* у больных пузырчаткой. Для определения нуклеотидной последовательности гена *PERP* использовала молекулярно-генетические методы, а именно метод секвенирования по Сенгеру. Автором обнаружены два однонуклеотидных полиморфизма (SNP, Single nucleotide polymorphism): rs648802 (C611G) (несинонимичный) и rs648396 (T675C) (синонимичный) в 3 экзоне гена *PERP*. Установлено, что гетерозиготные генотипы C/G (полиморфизм rs648802) и T/C (полиморфизм rs648396) являются маркерами предрасположенности к развитию пузырчатки; аллели C/G, T/C и гомозиготные генотипы CC/GG полиморфизмов rs648802/rs648396 отражают степень тяжести пузырчатки.

Количественное изучение экспрессии структурного белка десмосом *PERP* в различных участках кожи у больных пузырчаткой позволило заключить, что нуклеотидная замена в однонуклеотидных полиморфизмах rs648802/rs648396 3-го экзона гена *PERP* является значимой, приводит к снижению экспрессии структурного белка десмосом *PERP* и к нарушению функций десмосом по обеспечению межклеточной адгезии в коже.

На основании полученных в диссертационной работе новых научных данных об экспрессии гена толл-подобного рецептора 7 типа (*TLR7*) в коже больных пузырчаткой расширена концепция патогенеза пузырчатки, определяющая участие структур врожденного иммунитета в развитии тяжелого буллезного дерматоза. Показано, что ключевые структуры врожденного иммунитета - толл-подобные рецепторы 7 типа, являющиеся сигнальными паттерн-распознающими рецепторами, участвуют в активации выработки аутоантител при пузырчатке.

Определение механизмов регуляции экспрессии генов ставит вопрос о разработке методов лечения больных пузырчаткой с помощью препаратов, влияющих на молекулярно-биологические механизмы, лежащие в основе эпигенетической регуляции экспрессии генов.

Полученные в диссертационной работе новые научные знания важны не только для развития фундаментальных исследований в области



дерматовенерологии и генетики, но и могут быть использованы в практическом здравоохранении. Полученные автором данные позволили предложить новые клинико-диагностические подходы к оценке тяжести пузырчатки с использованием клинического индекса оценки тяжести пузырчатки (PDAI), определения уровня антител к десмоглеинам 1 и 3 типов методом иммуноферментного анализа.

Работа Абрамовой Татьяны Валерьевны «Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование)», является законченным фундаментальным исследованием, которое проведено на современном уровне и соответствует всем требованиям пункта п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (ред. постановления Правительства от 02.08.2016г. № 748, от 01.10.2018г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.10. - кожные и венерические болезни.

Заместитель директора
по научно-клинической работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»,
(115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1)
<http://med-gen.ru>, e-mail: renazinchenko@mail.ru
тел.: +7(499) 324-12-24
Доктор медицинских наук по специальности
03.02.07 – «Генетика»,
профессор


Р.А. Зинченко

Подлинность подписи профессора Р.А. Зинченко «заверяю»
Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»,
кандидат медицинских наук
«_9_»_декабря_2019_г.



Воронина Е.С.