

## 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  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности  
14.01.10. – кожные и венерические болезни (медицинские науки)

Диссертационная работа Абрамовой Т.В. посвящена актуальной проблеме дерматовенерологии - изучению молекулярно-биологических механизмов развития пузырчатки на основании исследования рецепторов врожденного иммунитета, структурных компонентов десмосом и разработке патогенетически обоснованного подхода к терапии пузырчатки. В настоящее время исследователи уделяют большое внимание изучению врожденного иммунитета, важнейшие функции которого реализуются посредством паттерн-распознающих рецепторов. Одним из наиболее значимых представителей семейства сигнальных паттерн-распознающих рецепторов считают толл-подобные рецепторы (TLR), относящиеся к трансмембранным белкам. Однако, каскад клеточных событий, инициируемых при стимуляции толл-подобных рецепторов, реализуемый при участии компонентов, составляющих единую систему (лиганды и распознающие их TLR; гены, кодирующие TLR; мРНК; адаптерные белки, осуществляющие трансдукцию сигнала; эффекторные молекулы, вырабатываемые в результате активации TLR), при пузырчатке не изучался.

Молекулярными структурами, к которым вырабатываются аутоантитела класса G при пузырчатке, являются кадгериновые белки десмосомального аппарата - десмоглеины 1 и 3 типов. Но данные исследований по изучению уровня антител к десмоглеинам в зависимости от тяжести и клинических форм пузырчатки носят противоречивый характер.

В последние десятилетия интерес к изучению антигенов при буллезных дерматозах значительно вырос. В развитии акантолиза предположено участие более 40 белков десмосомального аппарата с различной молекулярной массой. Однако роль структурного белка десмосом *PERP* в развитии пузырчатки не определена.

Несмотря на предложенные за последние десятилетия индексы оценки тяжести буллезных дерматозов, ни один из них не является общепризнанным, что затрудняет оценку эффективности проводимой терапии, сравнение результатов научных исследований.

Актуальными остаются вопросы тактики лечения больных с тяжелыми и стероидорезистентными формами пузырчатки, а также усовершенствования и разработки новых методов лечения, позволяющих элиминировать аутоантитела и уменьшать частоту развития побочных эффектов вследствие длительной иммуносупрессивной терапии.

Своевременность и актуальность проведенных автором исследований несомненна. Диссертационная работа Абрамовой Т.В. представляет большой интерес для специалистов.

Цель данной научно-исследовательской работы достигнута автором благодаря успешному решению поставленных в исследовании задач.

Работа Абрамовой Т.В. представляет наукоемкое оригинальное клинико-экспериментальное исследование, в котором изучено большое количество материала (132 больных пузырчаткой, 100 здоровых лиц, 99 лабораторных животных). Следует отметить, что принципиально новые результаты получены автором благодаря умелому использованию целого комплекса современных методов исследования (генетических: метод секвенирования по Сенгеру для определения нуклеотидной последовательности гена *PERP*, метод полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов в режиме реального времени для количественного определения экспрессии гена толл-подобного рецептора 7 типа; иммунологических: реакция иммунофлуоресценции с использованием *ex vivo* конфокального лазерного

сканирующего микроскопа с антителами к IgA, IgM, IgG, PERP; иммуноферментный анализ с определением антител к десмоглеину 1 и 3 типов); а их достоверность подтверждена корректно выполненными методами статистического анализа.

Научная новизна заключается в том, что автором впервые расширены представления о патогенетических механизмах пузырчатки, доказано участие структур врожденного иммунитета в инициации аутоиммунного процесса, установлена роль толл-подобного рецептора 7 типа в увеличении уровня антител, играющих роль в развитии пузырчатки.

Автором впервые выявлены молекулярно-генетические предикторы развития пузырчатки; определено увеличение частоты встречаемости гетерозиготных генотипов C/G (полиморфизм rs648802) и T/C (полиморфизм rs648396) в 3-м экзоне гена *PERP* у больных пузырчаткой; установлена взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами rs648802/rs648396 гена *PERP* и степенью тяжести пузырчатки. Автор показал, что нуклеотидная замена в полиморфизмах rs648802/rs648396 3-го экзона гена *PERP* приводит к снижению экспрессии структурного белка десмосом PERP и нарушению функций десмосом по обеспечению межклеточной адгезии в коже у больных пузырчаткой.

Соискателем впервые даны практические рекомендации, позволяющие объективно оценивать степень тяжести течения пузырчатки с использованием индекса площади поражения при пузырчатке (PDAI - Pemphigus Disease Area Index). Разработанные автором критерии тяжести клинического течения пузырчатки, основанные на уровне определения антител к десмоглеинам 1 и 3 типов методом иммуноферментного анализа, позволят совершенствовать диагностику пузырчатки, персонализировать лечение и улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с тяжелым дерматозом.

Также соискателем проведена большая экспериментальная работа, в результате которой создана экспериментальная модель пузырчатки на

лабораторных животных; разработана и оценена эффективность экспериментального способа элиминации аутоантител к десмоглеину 3 типа из крови больных пузырчаткой *in vitro* и *in vivo*.

Путем детального анализа полученных клинико-лабораторных и экспериментальных исследований Абрамовой Т.В. сформулированы выводы, обобщающие полученные результаты.

Сделанные автором выводы хорошо обоснованы, логически вытекают из поставленных задач и результатов исследования и полностью соответствуют им. Практические рекомендации конкретны и обоснованы.

Основные результаты работы апробированы с участием широкого круга научной общественности и отражены в 50 научных трудах, включая 21 статью, опубликованную в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Автором получено 3 патента на изобретения Российской Федерации «Способ моделирования пузырчатки у мышей методом введения иммуноглобулинов класса G», «Способ получения селективного иммуносорбента для удаления антител-IgG к десмоглеину 3 типа из сыворотки крови больных пузырчаткой», «Применение селективного иммуносорбента для удаления антител к десмоглеину 3 типа из сыворотки крови у больных пузырчаткой», что подтверждает научную новизну исследования.

Представленные в автореферате результаты обладают существенной теоретической и практической значимостью, что позволяет говорить о научной зрелости и высоком профессиональном уровне автора.

Таким образом, работа Абрамовой Татьяны Валерьевны «Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование)» является законченным обобщающим фундаментальным исследованием, проведенным на современном уровне, включающим экспериментальную часть, в котором разработано новое направление в патогенетической терапии пузырчатки, основанное на

