

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

20 23 г.



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Парамонов Алексей Александрович, 1989 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

*И.В.И.И.*

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2012 году по специальности «Лечебное дело».

В 2015 году прикреплен для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №087/19 от «25» февраля 2019 года выдана Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Кочергин Николай Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Парамонова Алексея Александровича «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, является законченной научно-квалификационной работой, объединенной общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленной на решение актуальных задач современной дерматовенерологии и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автором проделана большая работа по

выполнению основных этапов исследования, подготовке публикаций и диссертации.

• **Актуальность темы диссертационного исследования**

Псориаз – папуло-сквамозный аутовоспалительный дерматоз мультифакториальной природы, в развитии которого большое значение имеют генетические, метаболические, иммунологические и другие провоцирующие факторы. Распространенность псориаза в популяции составляет 2-3% и различается в зависимости от региона и этнической принадлежности пациентов – в Российской Федерации чаще встречается у коренных жителей Крайнего Севера. В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, увеличению числа тяжелых и инвалидизирующих форм (псориатический артрит, псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз).

Иммунопатогенез псориаза имеет ряд стадий, приводящих к изменению иммунцитов, и включающих различные сигналы, в результате которых возникают псориатические бляшки. Т-лимфоциты играют важную роль в приобретенном иммунном ответе, они обеспечивают распознавание и уничтожение субстанций, несущих чужеродные антигены. Активация Т-лимфоцита происходит при взаимодействии Т-клеточного рецептора с молекулами главного комплекса гистосовместимости и связанным с ней антигеном. Это событие является ключевым при запуске иммунного ответа, а Т-клеточный рецептор (TCR) – ключевой характеристикой Т-лимфоцита.

Изучение репертуара Т-клеточных рецепторов позволит осуществлять мониторинг течения многих болезней и их развития под действием проводимой терапии. Помимо этого, анализ репертуара Т-клеточных рецепторов может быть применен для множества иммуновоспалительных (псориаз, экзема, атопический дерматит и др.) и аутоиммунных заболеваний (витилиго, склеродермия и др.), связанных с ошибочным распознаванием белков человека рецепторами Т-клеток.

На сегодняшний день антиген или иная причина избыточной инфильтрации иммунцитов в кожу при псориазе не установлены, возможным путем ее

выявления является поиск и идентификация специфических комбинаций Т-клеточных рецепторов, ассоциированных с заболеванием. Это позволит выявить специфический антиген, вызывающий ошибочную реакцию Т-клеток. Лекарственная терапия аутоиммунных и воспалительных заболеваний, направленная на специфические комбинации Т-клеточных рецепторов, ассоциированных с заболеванием, может блокировать aberrantную реакцию Т-клеток на клетки собственного организма, таким образом, предотвращая или ослабляя заболевание. Таким образом, необходимо уже сейчас проводить исследование репертуаров Т-клеточных рецепторов при псориазе.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором сформулированы цели и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. При личном участии автора был проведен анализ и систематизация критериев включения в исследование, дерматологическое обоснование, включающее клинико-анамнестическую оценку, получение биологического материала для последующих иммунологических и генетических исследований, обработка полученных данных с применением математико-статистического анализа, интерпретация полученных результатов анализа массивного секвенирования нового поколения, подготовка материалов диссертации, публикаций и докладов. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством пациентов группы исследования, наличием групп сравнения, современными методами исследования (клинические, иммунологические, генетические, применением адекватных методов статистической обработки данных (критерий Стьюдента, критерия Хи-квадрат Пирсона, U-критерия Манна-Уитни). Результаты исследования научно обоснованы. Полученные данные основаны на достаточном количестве исследований: изучены и проанализированы 207 российских и зарубежных

источников. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием. Четко сформулированы критерии включения и исключения из исследования. Проверена первичная документация (истории болезни, таблицы первичных данных, протоколы исследований).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Установлены последовательности Т-клеточных рецепторов, ассоциированных с псориазом первого фенотипа. Впервые в Московском регионе продемонстрирован характер изменения репертуара Т-клеточных рецепторов у больных псориазом до и после иммуносупрессивной терапии. Метод высокопроизводительного секвенирования применен для анализа структуры репертуара Т-клеточных рецепторов в пораженной и непораженной псориазом коже, что позволило выявить их специфические комбинации в псориазической бляшке, а также установлено более неравномерное распределение клонотипов Т-клеток при вульгарном псориазе по сравнению со здоровыми индивидуумами.

А также методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения обнаружен ряд новых, уникальных последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, которые преобладали в пораженной коже при псориазе, установлен ряд новых, уникальных последовательностей Т-клеточных рецепторов, которые присутствовали в коже у пациентов с вульгарным псориазом и отсутствовали у людей из группы здорового контроля.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Установленные специфические комбинации Т-клеточных рецепторов и характер динамики иммунологических показателей при первом фенотипе псориаза, позволят разработать более эффективные системы диагностики и новые методы терапии псориаза. Выявленные данные о взаимосвязи между клиническими характеристиками распространенности и тяжести псориаза и содержанием регуляторных Т-клеток в периферической крови могут заложить основу для будущих исследований, посвященных использованию уровня данных клеток в качестве прогностического маркера течения псориаза, оценки и корректировки терапии. Созданный банк биопсийного материала пораженной

и непораженной кожи больных псориазом может быть использован для дальнейших молекулярно-генетических исследований. Определение особенностей репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе может стать основой для разработки новых стратегий терапии и персонализированного подхода к лечению больных. Метод секвенирования нового поколения может быть применен при молекулярно-генетических исследованиях и других дерматозов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в том, что в них подробно раскрыта тема научного исследования. Данная научная работа развивает и дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором рекомендации по лечению и диагностики псориаза определяют перспективы их использования в дерматологии. Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию научных основ и практических навыков в повседневной практике врача-дерматолога.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Парамонова Алексея Александровича на тему «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» внедрены в лечебный процесс Клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт №172 от 09.01.2023 г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Парамонова Алексея Александровича на тему «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» внедрены в учебный процесс кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт №173 от 09.01.2023 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» (Исполнитель – Парамонов Алексей Александрович). Выписка из протокола №11-14 заседания Локального Комитета по этике от 12.11.2014 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Парамонова Алексея Александровича «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» соответствует специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Область исследований, результаты которых отражены в диссертации, отражены соответствуют п.2 «Этиология и патогенез дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИПШП (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными особенностями и клиническими проявлениями заболеваний)» паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 иные публикации по результатам исследования.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Репертуар Т-клеточных рецепторов при некоторых иммунозависимых дерматозах / А.А. Парамонов, Л.Н. Каюмова, С.А. Брускин, Н.Г. Кочергин, О.Ю. Олисова, М.Н. Острцова // Российский журнал кожных и венерических болезней - 2015. - № 4 - С. 34-41.

2. Парамонов А.А. Особенности репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе / А.А. Парамонов, Н.Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней - 2017. - № 2 - С. 97.

3. Парамонов А.А. Характеристика Т-лимфоцитов различных рецепторных фенотипов у больных псориазом в процессе лечения / А.А. Парамонов, Н.Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней - 2020. - № 2 - С. 35-38.

Иные публикации:

1. Парамонов, А.А. Генетические маркеры терапевтического ответа при псориазе / А.А. Парамонов, Н.Г. Кочергин // Национальное здоровье - 2018. - № 3 - С. 76-78.

2. Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, А.А. Парамонов, В.И. Логинов, А.М. Бурденный, Л.Н. Каюмова // Патогенез - 2023. - № 2 - С. 47-54.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) XXXVI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии»

2) Заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Поспелова (март, 2019).

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.



Диссертационная работа Парамонова Алексея Александровича «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

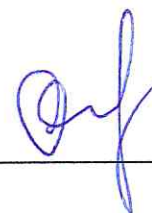
Заключение принято на заседании кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 15 чел.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 25.10.2023 г.

#### **Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук,  
член-корреспондент РАН,  
профессор, заведующий кафедрой  
кожных и венерических болезней  
имени В.А. Рахманова  
Института клинической медицины  
имени Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова  
Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



О.Ю. Олисова