


**«УТВЕРЖДАЮ»**

Заместитель директора по науке и  
международным связям  
ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,

доктор медицинских наук, профессор

  
Е.П. Какорина

«11» февраля 2024 г.



## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» о научно - практической значимости диссертационной работы Парамонова Алексея Александровича на тему: «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационная работа Парамонова Алексея Александровича посвящена актуальной проблеме дерматовенерологии - изучению патогенетических факторов в развитии псориаза. Распространенность данного заболевания в популяции составляет 2-3% и различается в зависимости от региона и этнической принадлежности пациентов.

В последние десятилетия отмечается тенденция к росту заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, увеличению числа тяжелых и инвалидизирующих форм (псориатический артрит, псориазная эритродермия, пустулезный псориаз).

В настоящее время отсутствуют проведенные на достаточной выборке исследования репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе. Исследование клинико-генетических ассоциаций репертуара Т-клеточных рецепторов может помочь в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования этого заболевания. Такое исследование способно выявить генетические маркеры, которые могут быть использованы для прогнозирования тяжести, прогноза ответа на терапию и разработки персонализированных подходов к лечению псориаза.

Понимание молекулярных механизмов развития заболевания может привести к разработке новых подходов к лечению псориаза.

Таким образом, исследование клинико-генетических ассоциаций репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе имеет большую актуальность и может привести к развитию новых методов диагностики и лечения этого заболевания.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Парамонова Алексея Александровича «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Установлены последовательности Т-клеточных рецепторов, ассоциированных с псориазом. Впервые 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 псориатической бляшке и установить более неравномерное распределение клонотипов Т-клеток при вульгарном псориазе по сравнению со здоровыми индивидуумами.

В ходе исследования 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.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

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.

### **Личный вклад автора**

Автором сформулированы цель 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-anamnestическую 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 проведены лично автором.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в лечебной работе практикующих врачей-дерматовенерологов как амбулаторного, так и стационарного звена. Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть использованы в учебной программе профессионального и дополнительного образования по специальности «Дерматовенерология».

### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

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.



## **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация содержит совокупность новых научных результатов и положений, имеет внутреннее единство, и свидетельствует о личном вкладе в науку. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который состоит из 214 источников (40 отечественных и 174 иностранных авторов).

В разделе «Введение» представлена актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования. Соискатель обозначил научную новизну и основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы даны представления об этиологии и патогенезе псориаза, а также описаны современные методы терапии данного заболевания. Это свидетельствует о хорошей ориентированности диссертанта в изучаемой проблеме и умении анализировать отечественную и зарубежную литературу.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В научной работе проведено тщательное обследование пациентов с псориазом. Соответствующие задачам клинические, лабораторные и статистические методы исследования позволили диссертанту изучить данную проблему.

Третья глава посвящена результатам исследования, а именно изучению репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе. В данной работе впервые метод высокопроизводительного секвенирования нового поколения применен на достаточной выборке для изучения образцов, полученных из биоптатов кожи пациентов с псориазом, обнаружен ряд новых, уникальных последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, которые преобладали в пораженной коже при псориазе. Показана корреляция между соотношением содержания некоторых последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, в пораженной и видимо неизменной коже и значениями индекса PASI. Впервые на

основании анализа динамики уровня регуляторных Т-клеток в крови и показателей индекса PASI проведена клинико-иммунологическая оценка эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Парамонова Алексея Александровича представляет значимый практический потенциал. Работа построена на детальных статистических расчетах, материалы, методы и результаты исследования интерпретированы подробно. Принципиальных замечаний по выполнению диссертационной работы нет, можно лишь отметить отдельные стилистические недостатки, не влияющие на качество проведенной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Парамонова Алексея Александровича «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи - изучения репертуара Т-клеточных рецепторов для выявления их специфических комбинаций последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, ассоциированных с псориазом, имеющей существенное значение для дерматовенерологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, методическому уровню выполненного исследования диссертация полностью соответствует всем критериям и требованиям, изложенным в п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени ИМ. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский



