

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук Корсунской Ирины Марковны на диссертационную работу Парамонова Алексея Александровича на тему: «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология в Диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы: «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» не вызывает сомнений. 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, а неуклонный рост заболеваемости определяет медико-социальную значимость псориаза в современной дерматологии.

Псориаз является не только актуальной медицинской задачей, но и существенной социальной проблемой, которая оказывает значительное влияние на жизнь пациентов. Он может серьезно ограничить качество жизни пациентов, что приводит к ограничениям в повседневной деятельности, а также возникновению целого ряда психологических проблем и социальной

изоляции. Пациенты с псориазом часто сталкиваются со стигматизацией и дискриминацией из-за внешних проявлений заболевания.

Исследования разнообразия Т-клеточных рецепторов при псориазе проводятся с целью более глубокого понимания иммунологических процессов, происходящих при данном заболевании. Т-клеточные рецепторы представляет собой уникальную комбинацию генетических элементов, определяющих специфичность Т-клеток по отношению к антигенам. Одной из основных методик для изучения Т-клеточных рецепторов является массивное секвенирование нового поколения.

Данный метод является мощным инструментом для изучения генома и его связи с различными заболеваниями, включая псориаз. Благодаря стремительному развитию современных технологий и последующему снижению стоимости анализов, возможности использования этой технологии в клинической практике становятся все более реальными. Это открывает перспективы для персонализированного подхода к лечению псориаза на основе генетического анализа каждого пациента. Он также может помочь в идентификации новых целевых молекул для разработки новых лекарственных препаратов и более эффективных терапевтических стратегий.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

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 214 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).

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

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. Применен метод высокопроизводительного секвенирования 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 псориазом коже, установлен ряд новых, уникальных последовательностей Т-клеточных рецепторов, которые присутствовали в непораженной коже у пациентов с вульгарным псориазом и отсутствовали у людей из группы здорового контроля.

Значимость для науки и практики полученных автором 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. Полученные 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 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 в молекулярно-генетических исследованиях и других дерматозов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

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 ИППП (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими,

функциональными особенностями и клиническими проявлениями заболеваний)» паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, описания собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 9 рисунками. Список литературы состоит из 214 источников (40 отечественных и 174 иностранных авторов).

Диссертация содержит совокупность новых научных результатов и положений, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, что соответствует установленным требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

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. Соответствующие задачам клинические, лабораторные и статистические методы исследования позволили диссертанту изучить 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. А также 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 клиничко-иммунологическая оценка эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в соответствии с требованием к его оформлению и полностью отражает основные положения диссертационной работы.

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 проведённой работы.

Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертационной работы Парамонова Алексея Александровича «Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, можно утверждать, что по своей актуальности, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости, диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – изучения репертуара Т-клеточных рецепторов для выявления их специфических комбинаций последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, ассоциированные с псориазом.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полученным результатам, методическому уровню выполненного исследования диссертация полностью соответствует всем критериям и требованиям, изложенных 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 Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Парамонов Алексей

Александрович, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.23.
Дерматовенерология), профессор,
заведующая лабораторией физико-
химических и генетических проблем
дерматологии ФГБУН «Центр
теоретических проблем физико-
химической фармакологии»
Российской академии наук

Корсунская Ирина Марковна

Косу

Подлинность подписи д.м.н.,
профессора Корсунской И.М.
«заверяю»
Ученый секретарь ФГБУН ЦТП
ФХФ РАН
кандидат биологических наук

Кольцова Е.М.



«16» февраля 2024 г.
Адрес организации: 109029, г. Москва,
ул. Средняя Калитниковская, д. 30
Тел. 8(495)678-31-16
Email: info@ctppcsr.ru