

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Файзрахманова Рината Рустамовича на диссертационную работу Геворкян Армине Сейрановны на тему «Клинико-экспериментальное обоснование применения природных ингибиторов ангиогенеза при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

### Актуальность диссертационной работы

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — одно из самых распространенных глазных заболеваний, являющееся основной причиной потери зрения у пожилых людей. По данным Всемирной организации здравоохранения к настоящему времени 30 миллионов человек земного шара уже поражены ВМД и число заболевших продолжает расти. В Российской Федерации заболеваемость ВМД составляет более 15 человек на 1000 населения. Принимая во внимание увеличение продолжительности жизни россиян, снижение показателей рождаемости, что в совокупности обуславливающее регрессионный характер населения, а также геополитическую обстановку, обостряющую нашу зависимость от импорта фармакологических препаратов, тема диссертационной работы А.С. Геворкян, посвященная по сути своей клинико-экспериментальной апробации новых отечественных лекарственных препаратов (рекомбинантных белков – фрагментов природных ингибиторов ангиогенеза) при неоваскулярной форме ВМД обретает чрезвычайную актуальность.

### Научная новизна и степень достоверности результатов

Новизна диссертационной работы Геворкян А.С. заключается в детальном изучении многообразия клинических типов плохого ответа (нереспонденции) или его снижение в ответ на интравитреальные инъекции препаратов 1 линии терапии ВМД у больных ВМД на территории Российской Федерации. Благодаря дифференцированному подходу к определению клинического фенотипа, автор выделила специфические системные и диагностические маркеры, ассоциированные с фенотипом нереспонденции. В поисках причин плохого ответа или его снижения была изучена стекловидная жидкость на фоне интравитреальных инъекций ангиостатиков больных нВМД. Для этих целей, автор использовала новейшую технологию – мультиплексный восьмицветный проточный цитофлуориметр, благодаря чему был оценена концентрация 8 анти- и проангиогенных цитокинов, которые могли быть драйверами альтернативных путей ангиогенеза. Полученные результаты стали аргументом для наглядной демонстрации реверсии ангиогенного фенотипа в сторону провоспалительных молекул (FGFb  $\geq 10,8$  пг/мл, ИЛ-8  $\geq 22,9$  пг/мл). В совокупности выявленные данные объясняли неэффективность VEGF-зависимых препаратов.

Установив возможные причины, диссертант не останавливается на достигнутом, он осуществляет выбор альтернативных лечебных стратегий и проводит доклиническую экспериментальную оценку их эффективности на четырех моделях заболеваний у лабораторных животных.

Для оценки эффективности Геворкян А.С. были разработаны 13 критериев, подтвердивших широкий спектр биологических эффектов, включая ангиостатический и противовоспалительный, что раскрывало возможность применения альтернативных технологий - эндостатина, тумстатина и PEDF.

Достоверность научных результатов обеспечил комплексный анализ проведенного исследования, использование адекватных методов статистического анализа и репрезентативность выборки.

Выводы диссертации обоснованы клинически и экспериментально. Они соответствуют цели и поставленным задачам, четко и лаконично сформулированы, закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором.

Диссертация выполнена в соответствии с требованиями ВАК, на высоком научном и методологическом уровне. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками. Материалы диссертацию полностью отражены в автореферате, опубликованы в 7 печатных работах, из них 6 – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

#### Ценность для науки и практики полученных автором результатов

Научная новизна диссертации заключается в разработке и внедрении практических рекомендаций по дифференцированному подходу к отбору больных на плановое введение препаратов 1 линии терапии, основанному на определении их ОКТ фенотипа на этапе первичной диагностики. Наряду с этим, Геворкян А.С. разработала, предложила и апробировала способ прогнозирования терапевтического ответа на анти-VEGF-технологии на основе современных инновационных технологий мультиплексного анализа с количественным определением показателей про- и антиангиогенных фактором роста в стекловидной жидкости больных МНВ.

Логическим завершением диссертации представляется экспериментальный фрагмент исследования, в котором автор раскрывает возможности применения в качестве альтернативных лечебных стратегий эндостатина, тумстатина и PEDF. Эксперимент основан на морфологическом и клиническом подтверждении биологических эффектов выбранных автором рекомбинантных ангиостатиков. Геворкян А.С. использовала 4 вида экспериментальных моделей ангиогенеза роговичной и хориоретинальной локализации и комплексную систему доклинической оценки эффективности ангиостатиков на основе комбинации из 13 экспертных критериев оценки.

## Оценка содержания диссертации и автореферата, подтверждение основных результатов работы в научной печати

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 3-х глав, отражающих результаты исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В работа имеются 48 рисунков и 22 таблицы.

Апробация диссертации проведена на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (15.06.2022г.). Результаты исследований доложены на научно-практической конференции по витреоретинальной хирургии с международным участием в г.Уфе (2022г).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 6 статей опубликовано в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

### Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Есть вопросы:

1. По вашим прогнозам заявленные вами как перспективные ангиостатические препараты будут проявлять резистентность и тахифилаксию? Насколько они в этом аспекте предпочтительнее?
2. На какие ОКТ-характеристики следует обращать внимание перед прогнозированием ответа на лечение ангиостатиками?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Геворкян Армине Сейрановны «Клинико-экспериментальное обоснование применения природных ингибиторов ангиогенеза при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для офтальмологии – клинико-экспериментальная апробация новых лекарственных препаратов (природных ингибиторов ангиогенеза) при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013

г. № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 с изменениями от 1 октября 2018г. №1168), а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

**Официальный оппонент**

Заведующий кафедрой глазных болезней  
Института усовершенствования врачей,  
заведующий Центром офтальмологии ФГБУ  
«НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава  
России, доктор медицинских наук



Файзрахманов Р.Р.

**«ЗАВЕРЯЮ»**

Заместитель генерального директора по  
научной и образовательной деятельности  
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, кандидат  
медицинских наук



Пулин А.А.

«      » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

Телефон: 8(499) 464-03-03

Факс: +7 (499) 463-65-30.

Адрес электронной почты: [info@pirogov-center.ru](mailto:info@pirogov-center.ru)

Официальный сайт в сети Интернет: [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru)