

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «НИИГБ им. М.М.Краснова»,
доктор медицинских наук

Ю. Юсеф

2022г



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» о научно-практической значимости диссертационной работы Геворкян Армине Сейрановны на тему «Клинико-экспериментальное обоснование применения природных ингибиторов ангиогенеза при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Возрастная макулярная дегенерация – одна из главных причин инвалидизации по зрению пожилого контингента населения земного шара. В отсутствие лечения заболевание приводит в течение двух-пяти лет к необратимой слепоте. Классические технологии интравитреальных инъекций ангиостатиков, рекомендуемых в качестве первой линии терапии у таких больных далеко не всегда оказываются эффективными.

Неэффективность VEGF-зависимых препаратов может быть обусловлена локальными и системными факторами. В качестве системных факторов рассматриваются мутации генов, отвечающих за экспрессию рецепторов и молекул-участников ангиогенеза. Локальными факторами, препятствующим реализации биологических эффектов ангиостатиков могут

стать нарушение перфузии сетчатки, вызванное продолжительным отеком или развитием фиброза, развитие аномальных новообразованных сосудов без эндотелиальной выстилки и рецепторов к VEGF, переход неоангиогенеза на другие проангиогенные молекулярные пути, включая воспалительные. Указанные факторы приводят к формированию резистентности к препаратам 1 линии терапии, потере времени и утрате зрительных функций. Все выше изложенное подчеркивает актуальность работы Геворкян А.С., целью которой стало клиническое и экспериментальное обоснование возможности применения природных ингибиторов ангиогенеза у больных макулярной неоваскуляризацией (МНВ).

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследований», 3-х глав, отражающих результаты собственных клинических и экспериментальных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 48 рисунками, 22 таблицами. Список литературы включает 195 зарубежных и 42 отечественных источника.

В обзоре литературы автор приводит современные представления о механизмах развития ангиогенеза при ВМД и раскрывает инновационные технологии прерывания патологического процесса. Подробно изложены основные установленные причины фармакологической резистентности и пути их преодоления.

В главе «Материал и методы исследования», подробно приведена характеристика изучаемой клинической группы, даны гендерные, возрастные и клинические особенности пациентов, способ их лечения, детально описаны экспериментальные модели неоваскуляризации роговичной и хориоретинальной локализации и этапы их формирования, способы изучения эффективности. В 3 главе представлены полученные результаты изучения истинной распространенности неэффективности лечения и выделены

маркеры резистентности. В 4 главе проводится подробная оценка возможности применения альтернативных технологий лечения МНВ на основе рекомбинантных белков фрагментов природных ангиостатиков с морфологическим подтверждением заявленных биологических эффектов.

В заключении обобщаются полученные в результате диссертационного исследования данные. Сформулированы вполне аргументированные выводы, даны практические рекомендации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научную новизну полученных результатов обуславливает ряд вынесенных автором положений:

Впервые установлена распространенность нереспонденции (72,7%) к антиангиогенным препаратам 1 линии терапии среди больных МНВ и описаны клинические фенотипы нереспондентов.

Впервые изучены количественные показатели про- и антиангиогенных факторов в стекловидной жидкости больных МНВ и продемонстрирована реверсия ангиогенного фенотипа в сторону провоспалительных молекул (FGFb $\geq 10,8$ пг/мл, ИЛ-8 $\geq 22,9$ пг/мл), что может служить возможной причиной неэффективности VEGF-зависимых технологий.

Впервые на экспериментальных моделях роговичной и хориоретинальной неоваскуляризации глаз лабораторных животных с помощью 13 экспертных критериев оценки доказана эффективность антиангиогенной терапии эндостатином (7,6 нг), тумстатином (1мкг и 4 мкг) и PEDF (1мкг и 4 мкг).

Обоснованность и достоверность научных результатов обеспечена комплексным анализом проблемы исследования, использованием адекватных методов, поэтапным сбором эмпирического материала по теме исследования, репрезентативностью выборки обследуемых, корректным использованием методов статистического анализа данных.

Все научные положения и выводы аргументированы, обоснованы,

достоверны, основываются на достаточном объеме клинического материала (обследовано 84 пациента) и подкреплены морфологическими данными. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором, имеют научное и практическое значение.

Диссертация выполнена в соответствии с требованиями ВАК, на высоком научном и методологическом уровне. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Материалы диссертацию полностью отражены в автореферате и в 7 печатных работах, из которых 6 – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Практическая значимость результатов определяется следующими положениями:

Разработаны рекомендации по отбору нереспондентов на основании оценки их клинического и ОКТ фенотипа на этапе первичной диагностики МНВ.

Разработан, предложен и апробирован способ прогнозирования терапевтического ответа на анти-VEGF-технологии на основе количественных показателей про- и антиангиогенных показателей стекловидной жидкости глаз больных МНВ.

Изучены и представлены клиничко-морфологические доказательства ангиостатических эффектов эндостатина, тумстатина и PEDF, позволяющие обосновать подходы к их применению.

Разработана, апробирована и предложена к практическому применению в экспериментальной офтальмологии система доклинической оценки эффективности ангиостатиков на основе комплекса из 13 экспертных критериев оценки.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Изложенные в диссертации выводы и практические рекомендации являются актуальными для врачей офтальмологов,

занимающихся лечением больных неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации.

В настоящее время разработанные практические рекомендации внедрены в работу офтальмологического отделения ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА, офтальмологической клинике СПЕКТР.

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

Личный вклад автора

Применяемые в работе методы исследования, принцип формирования подгрупп, объем исследуемого материала и подходы к его анализу, выполненная статистическая обработка данных соответствуют целям и задачам исследования. Автор самостоятельно проводил клинические исследования, обрабатывал клинический материал, проводил статистическую обработку данных, участвовал в отборе пациентов и лечении, а также наблюдал пациентов на протяжении 12 месяцев. Автор участвовал в подготовке и публикации материалов исследования, выступал на конференциях.

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 новое решение задачи, имеющей существенное значение для офтальмологии — разработка и обоснование применения альтернативных лечебных технологий в терапии макулярной неоваскуляризации.

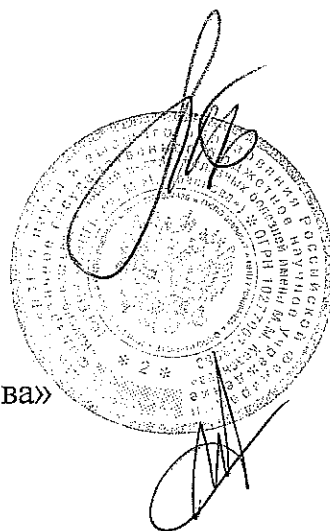
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, с изменениями от 1 октября 2018г, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Отзыв на диссертацию Геворкян А.С. обсужден и принят на заседании проблемной комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт главных болезней имени М.М. Краснова». Протокол № 61 от 21 ноября 2022 г.

Заместитель директора
ФГБНУ «НИИГБ им. М.М.Краснова»,
заведующая отделом патологии
сетчатки и зрительного нерва,
доктор медицинских наук

Будзинская М.В.

Подпись заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»
д.м.н.



Иванов М.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт главных болезней» 119021,
Москва, ул. Россолимо 11А, Б;
тел.: +7(499)110-45-45;
E-mail: info@eyeacademy.ru
Сайт: <https://niigb.ru>