

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук  
Володина Павла Львовича 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

По данным Всемирной Организации Здравоохранения возрастная макулярная дегенерация (ВМД) стоит на третьем месте после катаракты и глаукомы, среди заболеваний, приводящих к слепоте. В США ВМД у лиц старше 40 лет на ранней стадии выявлена у 8 миллионов человек, на поздней - у 1,7 миллионов. По результатам международных исследований, таких как Barbados Eye Study, Baltimore Eye Study, Age-Related Eye Disease Study (AREDS) и National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), выявлено, что ВМД чаще встречается у представителей европеоидной расы. В Российской Федерации распространенность ВМД в общей популяции составляет 0,015%. Риск развития ВМД увеличивается с возрастом. По данным Beaver Dam Eye Study распространенность ВМД у лиц до 50 лет выявлена в 10% случаев, у лиц старше 75 лет - в 30%. Исследования Eye Diseases Prevalence Reserch Group по прогнозированию развития ВМД продемонстрировали статистически достоверный рост заболевания практически в 2 раза за последние 10 лет. По данным ряда публикаций заболеваемость не только растет, но и молодеет.

Клинически выделяют 2 формы ВМД – сухую и экссудативную ВМД (нВМД). Маркером нВМД является ангиогенез в различных его проявлениях.

Классические стандарты лечения экссудативной формы направлены на блокировку ключевого фактора роста VEGF с помощью интравитреальных

инъекций препаратов 1 линии терапии. Однако непродолжительность терапевтического эффекта и необходимость многократных инъекций препарата ложатся серьезным бременем как на пациентов, так и систему здравоохранения. Кроме того, выявлена большая доля больных ВМД с первичной резистентностью, а также, случаи снижения ответа на анти-VEGF-препараты в течение первых 2-х лет и формированием вторичной резистентности. В связи с чем, проблема изучения истинной распространенности резистентности и клинических фенотипов ВМД, при которых этот феномен развивается, ассоциируется с поиском препаратов с более продолжительным действием и разнонаправленностью терапевтических эффектов. Выше указанные факты определяют чрезвычайную актуальность проведенного соискателем исследования.

### **Научная новизна и степень достоверности полученных результатов**

Необычность диссертационной работы Геворкян А.С. заключается в уникальном подходе к оценке всех возможных типов клинического ответа на интравитреальное введение ангиостатических препаратов с VEGF-зависимым механизмом блокировки ангиогенеза. Автор изучила истинную распространенность нереспонденции (72,7%) к антиангиогенным препаратам 1 линии терапии среди российских больных макулярной неоваскуляризацией (МНВ) и описала возможные клинические фенотипы нереспондентов.

Причины неполного ответа или его отсутствия автор усматривала в появлении новых молекулярных индукторов ангиогенеза. Свою гипотезу соискатель проверила, изучив количественные показатели про- и антиангиогенных факторов в стекловидной жидкости больных МНВ на фоне интравитреальных инъекций ангиостатиков. Полученные результаты позволили ей наглядно продемонстрировать реверсию ангиогенного фенотипа в сторону провоспалительных молекул ( $FGFb \geq 10,8$  пг/мл, ИЛ-8  $\geq 22,9$  пг/мл)

и объяснить возможные причины неэффективности VEGF-зависимых технологий.

Далее Геворкян А.С. на экспериментальных моделях роговичной и хориоретинальной неоваскуляризации глаз лабораторных животных с помощью разработанных 13 экспертных критериев оценки раскрыла возможность применения альтернативных технологий, доказав эффективность рекомбинантных белков ангиостатиков - эндостатина, тумстатина и PEDF.

Достоверность научных результатов обеспечил комплексный анализ проведенного исследования, использование адекватных методов статистического анализа, адекватная 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 работы определяется тем, что автор разработала и внедрила практические рекомендации по отбору больных на введение препаратов 1 линии терапии на основании дифференцированного подхода к оценке их клинического и ОКТ фенотипа на этапе первичной диагностики. 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.

В качестве альтернативной технологии автор предложила и раскрыла возможности применения рекомбинантных белков эндостатина, тумстатина и PEDF. Также ею разработана, апробирована и предложена к практическому применению в экспериментальной офтальмологии система доклинической оценки эффективности ангиостатиков на основе комплекса из 13 экспертных критериев оценки.

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

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследований», 3-х глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 48 рисунками, 22 таблицами.

Материалы работы доложены на научно-практической конференции по витреоретинальной хирургии с международным участием в Уфе (2022г). Диссертация апробирована на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (15.06.2022г.).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

#### **Замечания и вопросы**

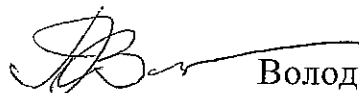
Принципиальных замечаний и вопросов к диссертационной работе нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация Геворкян Армине Сейрановны «Клинико-экспериментальное обоснование применения природных ингибиторов ангиогенеза при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации» является законченный научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей важное значение для офтальмологии – клинико-экспериментальная апробация новых лекарственных препаратов (природных ингибиторов ангиогенеза) при неоваскулярной форме ВМД. 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», утвержденным постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. в редакции постановления Правительства РФ №426 от 20 марта 2021 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология.

Володин Павел Львович

доктор медицинских наук,  
заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки  
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ  
Согласен на обработку  
моих персональных данных

  
Володин П.Л.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГАУ «НМИЦ  
«МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ  
доктор медицинских наук, профессор  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.



Долгова Е.Э.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а. Телефон: 8 (495) 484-7298, 8 (499) 488-8416. Адрес электронной почты: [nauka@mntk.ru](mailto:nauka@mntk.ru), [orgconf@mntk.ru](mailto:orgconf@mntk.ru)