

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Пановой Ирины Евгеньевны на диссертационную работу Ованесяна Владимира Эдуардовича на тему «Прогнозирование клинического течения увеальной меланомы на основе иммуногистохимических маркеров ангиогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5.**

**Офтальмология (медицинские науки).**

### **Актуальность диссертационной работы**

Увеальная меланома (УМ) занимает второе место в структуре злокачественных новообразований органа зрения и является опасной для жизни опухолью, поражающей сосудистую оболочку глаза. В регионах Российской Федерации заболеваемость УМ варьирует от 0,7 до 1,1 на 100 000 населения, однако, несмотря на, свою редкую частоту, каждая пятая опухоль, которая диагностируется офтальмоонкологами, — это УМ. УМ отличается высокой агрессивностью не только в аспекте местного распространения, но и из-за отдаленных метастазов. По данным различных авторов, частота метастазирования варьируется в диапазоне 12–50 %, риск развития метастатической болезни определяется размерами опухоли, а также зависит от сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик и генетических факторов. Не смотря на многочисленные работы, посвященные данному вопросу, исследования в области изучения роли ангиогенеза представлены в немногочисленных публикациях. Вместе с тем, именно данный факт определяет результативность лечения пациентов с УМ в плане метастазирования, что определяет актуальность темы данной диссертации.

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

Новизна диссертационной работы Ованесян В.Э. заключается в комплексном подходе и детальном изучении многообразия клинико-морфологических факторов риска развития метастазов УМ с оценкой их корреляционной связи с прогнозом, надежности достоверности в прогнозировании в ранние (12-36 мес) и поздние (более 5 лет) сроки наблюдения. В своей работе, наряду с уже известными факторами, автор использует молекулярные маркеры ангиогенеза. Для этого на первом этапе своего исследования он изучает особенности ангиогенеза УМ с помощью гистологических и иммуногистохимических маркеров, постоянно проводя между ними параллели и сравнивая их достоверность и надежность в аспекте отдаленного прогноза. Для этого В.О. Ованесян

использует самые современные методы статистического медицинского анализа, используя, наряду с обычным корреляционным анализом с просчетом достоверности силы связи каждого из взятых маркеров с ближайшим и отдаленным прогнозом, технологии стратификации рисков, регрессионный анализ выживаемости и создание линейных регрессионных моделей заболевания с формулами для расчета вероятности и срока развития первых метастазов.

Выполнив основные задачи и достигнув цель исследования, диссертант не останавливается на достигнутом, он осуществляет поиск упрощенных альтернативных инструментов для поиска будущих ангиогенных маркеров и проводит предварительную оценку их эффективности и будущей потенциал в прогнозировании, при этом по сути он апробировал не используемую ранее в Российской Федерации проточную мультиплексную цитофлуориметрию стекловидной жидкости глаз с УМ. Для этих целей, автор использовала современную технологию – мультиплексный восьмицветный проточный цитофлуориметр, благодаря чему был оценена концентрация 8 анти- и проангиогенных цитокинов, которые могли быть драйверами альтернативных путей ангиогенеза. Полученные предварительные данные наглядно демонстрируют роль ангиогенного фенотипа и присутствия провоспалительных молекул и обосновывают необходимость продолжения исследований в данном направлении с целью прогнозирования исходов заболевания и поиска мишеней таргетной антиангиогенной терапии.

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

Выводы диссертации обоснованы клинически и статистически. 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 диссертации 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**

Соискатель Ованесян В.Э. впервые выполнил комплексную сравнительную оценку информативности, надежности и достоверности общепризнанных клинкоморфологических показателей и молекулярных ИГХ-маркеров ангиогенеза в ближайшем (12 мес., 3 года) и отдаленном (5 и  $\geq 10$  лет) прогнозе при УМ и доказан приоритет ИГХ

предикторов ангиогенеза в отдаленном прогнозе. Он также представил результаты корреляционного анализа ИГХ-маркеров ангиогенеза со стадией заболевания, толщиной, объемом, диаметром основания и типом клеточного строения опухоли у больных УМ. Наряду с этим, им были раскрыты возможности мультиплексной цитофлуориметрии в количественной оценке показателей ангиогенеза в стекловидной жидкости глаз с УМ, что позволило предложить эту инновационную технологию в качестве альтернативы ИГХ-методу.

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

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 3-х глав, отражающих результаты исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 60 рисунками и 85 таблицами.

Апробация диссертации проведена на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (24.05.2023г.). Результаты исследований доложены на научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» в г Казани (2023г), на международной конференции «Лига молодых офтальмологов» в г.Уфе (2023); на конференции «Апрельские диспуты» в г Москве (2023г).

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. Из замечаний следует отметить, что «жидкостная биопсия» - перспективное направление, но выводы весьма категоричны с учетом малой выборки.

Есть вопросы:

1. В данное исследование не включены пациенты с МХ, получившие органосохранное лечение – брахитерапию, ТТТ. Насколько полученные в работе данные можно экстраполировать на данную выборку?

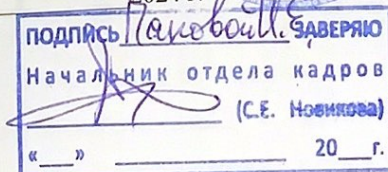
2. Важный фактор риска метастазирования – офтальмогипертензия. Уточните пожалуйста каковы клинико-инструментальные характеристики опухоли присутствовали у данных пациентов и почему данный критерий не вошел в выводы?
3. Проводилась ли проверка предложенных формул прогноза на проспективной выборке, либо отдельных клинических случаях? В случае цилиарной локализации процесса Вами не было установлено информативного ИГХ маркера, либо была высокая информативность показателя «офтальмогипертензия»?

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертация Ованесяна Владимира Эдуардовича на тему «Прогнозирование клинического течения увеальной меланомы на основе иммуногистохимических маркеров ангиогенеза» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для офтальмологии – прогнозирование вероятности развития метастазов увеальной меланомы в отдаленные сроки наблюдения. 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.

доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора по научной работе СПб  
филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК  
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.  
Федорова» Минздрава России  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

«Заверяю»



Панова И.Е. Панова И.Е.

- Адрес: г Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д.21, адрес электронной почты: [pochta@mntk.spb.ru](mailto:pochta@mntk.spb.ru), Web-сайт : <http://www.mntk.spb.ru/mntkspb/> tel:+78123246666