



«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и
международным связям
ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор Какорина Е.П.

«22» марта 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертационной работы Ованесян Владимира Эдуардовича на тему «Прогнозирование клинического течения увеальной меланомы на основе иммуногистохимических маркеров ангиогенеза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Увеальная меланома (УМ) – вторая по частоте меланома после кожной, самое распространенное первичное злокачественное новообразование сосудистой оболочки глаза. Заболеваемость УМ в разных странах варьируется. В России заболеваемость по обращению в разных регионах страны составляет 6,23–9 чел на миллион взрослого населения. Смертность от метастазов УМ остается высокой, 5-летняя выживаемость наблюдается лишь у 50% пациентов. Увеальная меланома метастазирует гематогенным путем, при этом ее метастазы имеют избирательную специфическую органотропность: 91% случаев УМ метастазирует в печень, в 28% - в легкие и 13% - в кости. Эффективной лекарственной терапии метастазов УМ на сегодняшний день не разработано. Неоангиогенез является важным звеном в патогенезе УМ, ее прогрессирования, в частности метастазирования. Благодаря многообразию задействованных клеточных и молекулярных механизмов в построении собственной сети сосудов – неоангиогенезе - эта внутриглазная опухоль представляет наибольший интерес для исследований.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах 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 61 рисунком, 86 таблицами. Список литературы включает 217 зарубежных и 39 отечественных источника.

В обзоре литературы автор приводит современные представления о признанных клинических и морфологических факторах риска развития метастазов, о механизмах развития ангиогенеза при УМ и описывает инновационные технологии для изучения патологического процесса. Подробно изложены основные достижения в изучении закономерностей метастатического процесса с помощью молекулярно-генетических маркеров.

В главе «Материал и методы исследования», подробно приведена характеристика изучаемой клинической группы, даны гендерные, возрастные и клинические особенности пациентов, распределение их по стадиям заболевания, указаны способы их лечения, детально описаны способы изучения ангиогенеза на световом и иммуногистохимическом уровне. В 3 главе представлены собственные результаты изучения закономерностей метастазирования УМ с корреляционной оценкой клинико-морфологических факторов риска в качестве предикторов прогноза.

В 4 главе приведены результаты изучения закономерностей ангиогенеза в УМ классическими гистологическими методами и иммуногистологическими методами с помощью двух клеточных и трех молекулярных маркеров ангиогенеза. Детально описаны изменения количественных показателей на разных стадиях заболевания, прослежены корреляции с размерами, толщиной диаметром основания опухоли, проведены параллели между гистологической оценкой и ИГХ оценкой. В 5 главе автор изучал роль ангиогенеза в прогнозе заболевания и возможности

прогнозирования метастазирования УМ на основе молекулярных маркеров ангиогенеза. Представлена корреляционная оценка сопряженных связей количественных и полуколичественных показателей ангиогенеза с ближайшим и отдаленным прогнозом.

В заключении обобщаются полученные в результате диссертационного исследования данные. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научную новизну полученных результатов обуславливает ряд вынесенных автором положений:

Впервые выполнена комплексная сравнительная оценка информативности, надежности и достоверности клинико-морфологических показателей и молекулярных ИГХ- маркеров ангиогенеза в ближайшем (1 год) и отдаленном (5 и ≥ 10 лет) прогнозе при УМ.

Впервые раскрыты возможности жидкостной биопсии с количественной оценкой восьми про- и анти- ангиогенных факторов в стекловидном теле больных УМ и продемонстрированы высокие концентрации проангиогенных белков (VEGF и ангиогенин), а также плюрипотентных провоспалительных белков (ИЛ-8 и FGFb), что указывает на важную роль в механизмах прогрессирования УМ не только ангиогенеза, но и воспаления, и необходимость учета этого фактора при выборе будущих потенциальных стратегий антиметастатической терапии.

Впервые представлены результаты корреляционного анализа клинико-морфологических и ИГХ-маркеров ангиогенеза с прогнозом и доказан приоритет молекулярных ИГХ предикторов ангиогенеза в отдаленном прогнозе.

Практическая значимость результатов определяется следующими положениями:

Разработаны рекомендации по использованию показателей ангиогенеза для уточнения прогнозирования метастазов увеальной меланомы.

Разработан, предложен и апробирован способ жидкостной биопсии с количественной оценкой одновременно восьми про- и анти- ангиогенных маркеров в стекловидном теле больных УМ в качестве альтернативы ИГХ-методу.

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

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.

Необходимо отметить, что процесс метастазирования состоит не только из распространения опухолевых клеток по сосудам, но и из колонизации ими новых тканей и органов. Гиперэкспрессия маркеров ангиогенеза может быть важным, но не единственным неблагоприятным прогностическим фактором. В целом, широкое использование в практике офтальмологов и онкологов формул расчета прогноза выживаемости больных увеальной меланомой на основании маркеров ангиогенеза представляется сомнительным. Хотя изучение ангиогенеза в меланоме сосудистой оболочки глаза является интересным и перспективным.

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.

Научные положения и выводы аргументированы, обоснованы, достоверны, основываются на достаточном объеме клинического материала (220 пациентов) и подкреплены морфологическими данными. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором.

Диссертация выполнена в соответствии с требованиями ВАК. Материалы диссертацию полностью отражены в автореферате и в 8 печатных работах, из которых 6 – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

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 ИГХ-исследовании. Автор участвовал в подготовке и публикации материалов исследования, выступал на конференциях.

Заключение

Диссертация Ованесяна Владимира Эдуардовича на тему «Прогнозирование клинического течения увеальной меланомы на основе иммуногистохимических маркеров ангиогенеза» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение задачи, имеющей существенное значение для офтальмологии — разработка прогнозирования метастазов увеальной меланомы на основе персонализированных показателей ангиогенеза. 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 Ованесян В.Э. обсужден на совместной научной конференции отделения офтальмологии и кафедры офтальмологии и оптометрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Протокол № 10 от « 21 » сентября 2024г.

Профессор кафедры офтальмологии и оптометрии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Гришина Е.Е.

Подпись д.м.н., профессора Гришиной Е.Е. заверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Берестень Н.Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" (ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского); 129110, г.Москва, ул. Щепкина, д.61/2 ; E-mail: moniki@monikiweb.ru, тел +7(499)-677-07-09