

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

\_\_\_\_\_ А.Д. Кулагин  
« 08 » \_\_\_\_\_ октября \_\_\_\_\_ 2025 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Бриллиантовой Ангелины Грантовны на тему: «Иммуносупрессивная терапия при трансплантации ретинального пигментного эпителия в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.5. Офтальмология и 3.2.7. Иммунология.

### **Актуальность темы выполненной работы**

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной необратимого ухудшения центрального зрения у пожилых людей и имеет тенденцию к распространению в развитых странах. Дегенеративное поражение ретинального пигментного эпителия (РПЭ) лежит в основе патогенеза как ВМД, так и с наследственных дистрофий сетчатки. Существуют методы лечения так называемой «влажной» формы ВМД, направленные на борьбу с неоваскуляризацией, однако эффективные методы

лечения «географической» атрофии (ГА) отсутствуют, поскольку атрофированный ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) не обладает способностью к регенерации. Новые возможности в лечении заболеваний сетчатки, связанных с дегенерацией РПЭ открывает разработка методов заместительной трансплантации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), дифференцированных в РПЭ.

Поскольку современные терапевтические возможности для пациентов с атрофией ретинального пигментного эпителия крайне ограничены, трансплантация клеток РПЭ является наиболее перспективным направлением заместительной терапии. Несмотря на наличие иммунной привилегии глаза, риск реакций отторжения даже при субретинальном введении стволовых клеток, требует совершенствования схем фармакологической иммуносупрессии. Диссертационная работа А.Г. Бриллиантовой сочетает современные клеточные технологии (трансплантация индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, дифференцированных в РПЭ) и поиск оптимальной схемы комбинированной иммуносупрессии, что создаёт научно-практическую основу для внедрения клеточных продуктов в офтальмологическую практику.

Актуальность диссертации не вызывает сомнений, поскольку работа посвящена поиску эффективных методов профилактики иммунного отторжения при клеточной трансплантации ретинального пигментного эпителия. Социальная значимость также очевидна, так как исследование направлено на повышение эффективности и безопасности, в перспективе, заместительной трансплантации клеток РПЭ при дегенеративных заболеваниях сетчатки, включая возрастную макулярную дегенерацию, пигментный ретинит, болезнь Штаргардта и другие, неизлечимые на сегодняшний день, заболевания.

## Научная новизна исследования и полученных результатов

Представленную диссертационную работу отличает комплексный подход к вопросам трансплантологии в современной офтальмологии, который включает клинико-инструментальное, иммунологическое и биохимическое исследования, выполненные на высоком научном и методическом уровне.

В исследовании, впервые в нашей стране, представлена характеристика течения постоперационного периода у экспериментальных животных при субретинальной трансплантации ИПСК-РПЭ в здоровый глаз и с атрофией РПЭ в условиях двух схем комбинированной иммуносупрессивной терапии, включающих однократное интравитреальное интраоперационное введение триамцинолона ацетонида в сочетании с последующим ежедневным системным применением циклоспорина А или микофенолата мофетила.

Получена новая информация о влиянии различных режимов иммуносупрессивной терапии на отторжение трансплантата, развитие воспаления и динамику иммунного ответа на уровне целого организма и глаза.

На основе комплексного анализа клинических, иммунологических и биохимических показателей определён и экспериментально обоснован оптимальный режим комбинированной иммуносупрессии (интравитреальное введение триамцинолона и системное применение микофенолата мофетила), обеспечивающий максимальную безопасность и эффективность.

Создана воспроизводимая и валидированная экспериментальная платформа, необходимая для доклинической оценки эффективности и безопасности новых биомедицинских клеточных продуктов в офтальмологии. Научная новизна подтверждена патентом РФ (№ 2830558С1) на способ изучения биологического действия потенциальных биомедицинских клеточных продуктов на основе клеток человека при субретинальной ксеногенной трансплантации в эксперименте.

Проведён системный и локальный иммунологический мониторинг, включающий оценку динамики ключевых цитокинов и факторов супрессии

(IL-2, IL-6, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TSP-1) в сыворотке крови и стекловидном теле, что предоставило новые данные о взаимодействии местного и общего иммунитета в условиях клеточной трансплантации.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным объёмом клинических и инструментальных исследований, включающих 54 экспериментальных животных. Для подтверждения достоверности выводов автором был проведен поэтапный сбор материала, осуществлённый в строгом соответствии с методологией научного эксперимента, с использованием современных офтальмологических, иммунологических, биохимических и морфометрических методов. Для анализа результатов использовались современные статистические методы обработки данных, включая непараметрические тесты, соответствующие структуре исследуемых выборок и характеру распределения параметров. Обоснованность основных научных положений диссертационного исследования не вызывает сомнений. По результатам исследований диссертантом представлено на защиту 4 положения, по существу работы сделано 5 выводов, сформулированы практические рекомендации.

Выводы диссертации закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором, имеют научное и практическое значение.

### **Значимость полученных автором результатов для развития офтальмологии**

В условиях отсутствия эффективных методов лечения поздних стадий возрастной макулярной дегенерации и других дистрофических заболеваний сетчатки, продемонстрирована возможность обеспечения выживаемости и интеграции трансплантата ИПСК-РПЭ при оптимизированной

иммуносупрессивной поддержке. Это создает предпосылки для трансляции клеточных технологий в клиническую практику и расширяет терапевтические возможности офтальмологии.

В работе детально изучен системный и локальный цитокиновый профиль (IL-2, IL-6, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TSP-1), что позволяет учитывать механизмы иммунного баланса глаза и обеспечивает возможность персонализации иммуносупрессивных протоколов в будущем.

Разработанная модель и апробированные схемы терапии дают исследовательским и клиническим центрам инструмент для тестирования потенциальных биомедицинских продуктов в дальнейших доклинических и клинических испытаниях.

Выполненный сравнительный анализ безопасности и эффективности двух режимов иммуносупрессии, позволяет учитывать индивидуальные риски пациентов и выбирать менее токсичные препараты, улучшая исходы терапии и минимизируя осложнения.

### **Апробация результатов диссертационного исследования**

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК. Получен патент РФ на изобретение № 2830558С1.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях с международным участием: XVI Российский общенациональный офтальмологический форум (Москва, 2023); Международная офтальмологическая научно-практическая конференция «Инновационные технологии в офтальмологии» (Ташкент, 2024); IV Международная конференция «Врач-Пациент-Общество: иммунология, физиология, генетика, биоинформатика и общественное здоровье», приуроченная к 300-летию Российской академии наук (Екатеринбург, 2024). Апробация диссертационной работы состоялась 27.11.2024 г. на

межотделенческой конференции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4-х глав, в которых представлены обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 9 таблицами. Библиографический указатель содержит 192 источника (39 отечественных и 153 зарубежных).

Диссертация выполнена на базе отделов патологии сетчатки и зрительного нерва (начальник отдела – к.м.н. Н.В. Нероева), иммунологии и вирусологии (начальник отдела – к.б.н. Н.В. Балацкая) и научно-экспериментального центра (и.о. начальника отдела - Б.В. Витер) ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России в период с 2021 по 2024 гг.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследований и соответствующие рекомендации внедрены в учебный процесс на курсах повышения квалификации, проводимых в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Полученные результаты исследований обосновывают проведение дальнейших клинических испытаний.

Предложенная экспериментальная схема субретинальной трансплантации ИПСК-РПЭ и комбинированной иммуносупрессивной терапии (КИТ) может быть использована в качестве стандарта для оценки

эффективности и безопасности новых клеточных продуктов до начала клинических испытаний.

Модель с использованием крупных животных (кроликов) учитывает особенности иммунного ответа и позволяет более реалистично прогнозировать результаты трансплантации у человека.

Внедрение результатов диссертационного исследования позволит повысить безопасность и эффективность клеточных технологий при лечении дегенеративных заболеваний сетчатки, формируя научно обоснованный подход к профилактике отторжения и развитию осложнений при трансплантациях.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Бриллиантовой Ангелины Грантовны на тему: «Иммуносупрессивная терапия при трансплантации ретинального пигментного эпителия в эксперименте», является научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны и реализованы положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной научной задачи – разработки эффективных протоколов иммуносупрессивной терапии при субретинальной трансплантации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, дифференцированных в ретинальный пигментный эпителий, что имеет важное научно-практическое значение для офтальмологии.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Бриллиантова Ангелина Грантовна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.5. Офтальмология и 3.2.7. Иммунология.

Отзыв обсуждён и одобрен на совместном заседании кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и кафедры иммунологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 1 от 27 августа 2025 года.

Заведующий кафедрой офтальмологии с  
клиникой имени профессора Ю. С. Астахова  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
Минздрава России  
д.м.н., профессор

С.Ю. Астахов

Заведующий кафедрой иммунологии  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
Минздрава России  
Академик РАН, д.м.н., профессор

А.А. Тотолян