

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Файзрахманова Рината Рустамовича на диссертационную работу Бриллиантовой Ангелины Грантовны на тему: «Иммуносупрессивная терапия при трансплантации ретинального пигментного эпителия в эксперименте», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология, 3.2.7. Иммунология в диссертационный совет 21.1.024.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность выбранной темы

Дегенеративные заболевания сетчатки (в частности, возрастная макулярная дегенерация (ВМД)) занимают важное место в структуре инвалидности по зрению. Патогенетической основой их развития является нарушение структуры и функции ретинального пигментного эпителия (РПЭ), который, как известно, не способен к полноценной регенерации.

Несмотря на прогресс офтальмологии, эффективные методы лечения поздних атрофических стадий ВМД остаются неразработанными, что приводит к активному поиску инновационных решений. Особое внимание исследователи уделяют клеточным технологиям, в частности трансплантации *in vitro* дифференцированных клеток РПЭ, полученных из плюрипотентных стволовых клеток (эмбриональных и индуцированных).

Однако успех трансплантации напрямую зависит от преодоления ключевых иммунологических барьеров, связанных с реакцией организма на трансплантированные клетки. Оптимальная стратегия иммуносупрессии при трансплантации клеток РПЭ может включать комбинацию местных и системных препаратов для подавления локального воспаления и системного иммунного ответа. В литературе для профилактики отторжения аллогенного

или ксеногенного трансплантата в эксперименте чаще всего применяют циклоспорин А и кортикостероиды — традиционные препараты при пересадках роговицы. До настоящего времени не разработано оптимальной схемы иммуносупрессивной терапии при субретинальной трансплантации даже в здоровый глаз с ненарушенной иммунопривилегией, также до сих пор не проводились исследования иммунорегуляторных цитокинов при пересадках РПЭ.

В связи с этим, диссертационную работу А.Г. Бриллиантовой следует считать актуальной, имеющей как научное, так и практическое значение.

Диссертантом поставлена конкретная цель исследования, сформулированы задачи, способствующие решению данной проблемы с применением современных и адекватных методов исследования.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Бриллиантовой Ангелины Грантовны методологически корректно сформулированы цель и задачи исследования. Работа построена логично и последовательно. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, выносимых на защиту, подтверждена достаточным количеством экспериментального материала: в ходе проведения работы было обследовано и прооперировано 54 кролика. Выводы и практические рекомендации следуют из полученных результатов и соответствуют содержанию диссертационной работы. Для диагностики результатов трансплантации РПЭ, полученного из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), и эффекта иммуносупрессивной терапии использовали современные методы и высокотехнологическое офтальмологическое оборудование. По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, 4 из которых представлены в печатных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также получен патент на изобретение.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Бриллиантовой А.Г. не вызывает сомнений и заключается в том, что определены характерные черты продукции медиаторов иммунологического гомеостаза (на локальном и системном уровнях) в эксперименте с моделированием атрофии РПЭ у кроликов. Изучено послеоперационное течение после трансплантации ИПСК-РПЭ в интактную сетчатку и сетчатку с атрофией РПЭ при комбинированной иммуносупрессии (интраоперационное введение триамцинолона в комбинации с последующим приемом циклоспорина А (ЦсА) либо микофенолата мофетила (ММФ)). Проведено исследование изменений уровней IL-2, IL-6, TGF- β 1, TSP-1 и TGF- β 2 в сыворотке крови и в стекловидном теле при субретинальной трансплантации ИПСК-РПЭ при разных режимах комбинированной иммуносупрессии.

В ходе выполнения представленного диссертационного исследования на основании полученных результатов и выводов сформулированы положения, в которых утверждается, что:

- при атрофии РПЭ происходит ослабление иммунологической толерантности, в связи с чем необходимо применение комбинации местных и системных иммуносупрессивных средств при трансплантации ИПСК-РПЭ.
- применение комбинированной иммуносупрессивной терапии, позволяет предотвратить отторжение трансплантата и интраокулярное воспаление у животных с моделью атрофии РПЭ при трансплантации ИПСК-РПЭ.
- применение обеих схем комбинированной иммуносупрессивной терапии (системный компонент ЦсА либо ММФ) эффективно при субретинальном введении ксеногенных ИПСК-РПЭ, что доказывают результаты сравнительного анализа изменений концентрации медиаторов иммунного ответа (IL-2, IL-6) и факторов иммуносупрессии (TGF- β 1, TGF- β 2) в стекловидном теле и сыворотке крови животных-реципиентов в течение всего периода наблюдения после трансплантации.

- по данным комплексного анализа определен оптимальный режим иммуносупрессии для предотвращения отторжения трансплантированных ксеногенных ИПСК-РПЭ: однократное интраоперационное введение триамцинолона в стекловидное тело с последующим системным применением ММФ.

Оценка содержания, степень завершенности и оформление диссертации

Диссертация написана в традиционной форме, изложена на 128 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, а также результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 192 источника (39 отечественных и 153 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 25 рисунками.

В разделе «Введение» автор представляет обоснование актуальности изучаемой проблемы; цели и задачи исследования; положения, выносимые на защиту; научную новизну и практическую значимость работы.

В главе «Обзор литературы» проведен подробный анализ как отечественной, так и зарубежной литературы по проблеме распространенности, патогенеза и клинических особенностей дегенеративных заболеваний сетчатки, связанных с повреждением РПЭ, описана иммунопривилегированность субретинального пространства и возможности заместительной клеточной терапии. Также описаны подходы к профилактике отторжения трансплантатов.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание характеристик клинического материала, распределения экспериментальных животных на группы, применяемых клинико-функциональных и инструментальных методов исследования, статистической обработки полученных результатов.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований и

включает три основных раздела. В первом разделе описано изменение системной и локальной продукции медиаторов иммунного ответа и супрессивных цитокинов при атрофии РПЭ в эксперименте. Во втором приводится информация о результатах применения двух различных схем иммуносупрессивной терапии у кроликов как с интактной сетчаткой, так и с моделью атрофии РПЭ, а также дана оценка биохимических показателей нефро- и гепатотоксичности у животных-реципиентов. В третьем разделе автор приводит результаты динамики показателей локальной и системной продукции цитокинов иммунологического гомеостаза в посттрансплантационном периоде у животных без офтальмопатологии и с моделью атрофии РПЭ на фоне двух схем комбинированной иммуносупрессивной терапии.

В заключении автор обобщает полученные в ходе диссертационного исследования основные результаты научной работы. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Практические рекомендации четко изложены и согласуются с выводами и материалами диссертационной работы.

Практическая значимость работы

Полученные в работе результаты имеют практическое значение.

Результаты исследования создают научную базу для оптимизации комбинированной иммуносупрессии при экспериментальной трансплантации ИПСК-РПЭ.

Разработана методика предотвращения тканевой несовместимости при субретинальной трансплантации ксеногенных ИПСК-РПЭ крупным животным. Решение открывает возможности для тестирования перспективных клеточных терапий дегенеративных ретинальных заболеваний с вовлечением РПЭ.

Материалы диссертации включены в учебный процесс на курсах повышения квалификации, проводимых в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 4 опубликовано в журналах, рекомендуемых ВАК, 2 – опубликованы в материалах конференций, в том числе получен патент РФ на изобретение.

Основные результаты научного исследования апробированы на российских и международных научно-практических конференциях различного уровня.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

Замечаний по диссертационному исследованию А.Г. Бриллиантовой нет.

Однако имеется ряд следующих вопросов:

1. Как Вы оцениваете перспективу применения ММФ в офтальмологии, учитывая его анти-TGF- β 1 (антипролиферативное) действие?
2. Почему Вы выбрали именно этот набор цитокинов для оценки локального и системного иммунного ответа после трансплантации?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бриллиантовой Ангелины Грантовны на тему: «Иммunosuppressивная терапия при трансплантации ретинального пигментного эпителия в эксперименте» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – на

основании результатов полученных исследований в эксперименте разработать оптимальную схему комбинированной иммуносупрессивной терапии при трансплантации ИПСК-РПЭ.

По своей актуальности темы, научной новизне, научной и практической значимости диссертационная работа Бриллиантовой Ангелины Грантовны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология, 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой глазных болезней
Института усовершенствования врачей,
заведующий Центром офтальмологии
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, доктор медицинских
наук, профессор, чл.-корр. РАЕН

Р.Р. Файзрахманов

«ЗАВЕРЯЮ»

Заместитель генерального директора по
научной и образовательной деятельности
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, кандидат
медицинских наук

А.А. Пулин

« 20 » октября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.