

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Калюжина Олега Витальевича на диссертационную работу Бриллиантовой Ангелины Грантовны «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**

Диссертационная работа посвящена одной из сложных проблем современной экспериментальной офтальмологии и иммунологии — поиску эффективных и безопасных схем иммуносупрессивной терапии при трансплантации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, дифференцированных в ретинальный пигментный эпителий (ИПСК-РПЭ). Актуальность темы обусловлена высокой распространённостью возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и наследственных дистрофий сетчатки, приводящих к необратимой утрате центрального зрения у миллионов пациентов. Возможности современных методов консервативного лечения поздних стадий ВМД весьма ограничены, а существующие подходы к заместительной клеточной терапии сталкиваются с проблемами иммунного отторжения трансплантата.

Сегодня особое значение придаётся иммунной привилегированности глаза, однако многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о возможности развития воспалительных и иммунных реакций при субретинальной трансплантации клеток в здоровый глаз. Особенно остро эта проблема стоит при наличии хронического воспаления, характерного для ВМД, вызывающего расстройство гематоофтальмического барьера и активацию

системных иммунных реакций в субретинальном пространстве.

В этой связи диссертационную работу А.Г.Бриллиантовой, нацеленную на разработку методов комбинированной иммуносупрессивной терапии при трансплантации ИПСК-РПЭ в экспериментах на кроликах с фокусом на местные и системные механизмы иммунного ответа, следует признать весьма актуальной в контексте развития клеточных технологий, трансплантационной офтальмологии и иммунологии, а полученные результаты – востребованными практической медициной как фундамент для клинических исследований.

### **Достоверность результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций**

Работа выполнена на высоком методологическом и методическом уровне. Цель и задачи исследования сформулированы корректно, структура диссертации отличается логичностью и последовательностью, полностью соответствует заявленному дизайну исследования и позволяет проследить ход научного поиска от постановки проблемы до формулировки выводов, что увеличивает убедительность последних.

Достоверность результатов, а также обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в работе, подтверждаются значительным объемом экспериментального материала: в рамках исследования были обследованы и прооперированы 54 кролика. Это позволило сформировать выборки, пригодные для полноценной статистической обработки, в ходе которой автор использовал рационально подобранные непараметрические методы. Для оценки эффективности трансплантации РПЭ, полученного из ИПСК, а также для анализа действия иммуносупрессивной терапии применялись современные методы и высокотехнологичное офтальмологическое оборудование, что гарантирует объективность и точность диагностики. Интерпретация полученных данных проведена в свете текущих офтальмологических и иммунологических парадигм.

Все выводы и практические рекомендации напрямую вытекают из

результатов, полученных в ходе исследования, и полностью соответствуют содержанию диссертационной работы.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертационной работы Бриллиантовой А.Г. не вызывает сомнений и заключается в том, что впервые в России была предоставлена характеристика течения раннего и отдаленного периода после трансплантации ИПСК-РПЭ в интактную сетчатку и сетчатку с атрофией РПЭ при использовании комбинированной иммуносупрессии (интраоперационное локальное введение триамцинолона в комбинации с последующим системным приемом циклоспорина А (ЦсА) либо микофенолата мофетила (ММФ)).

Впервые получены данные о динамике ключевых иммунологических маркеров (IL-2, IL-6, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TSP-1) в сыворотке крови и стекловидном теле животных-реципиентов, что позволило объективно оценить влияние различных режимов терапии на иммунный статус и исход субретинальной трансплантации.

В ходе выполнения представленного диссертационного исследования на основании полученных результатов сформулированы положения, которые в значительной степени модернизируют представления об иммунных механизмах атрофии РПЭ и возможностях комбинированной иммуносупрессивной терапии при заместительной трансплантации ИПСК-РПЭ.

По материалам исследования получен патент на изобретение, что подчеркивает инновационный характер выполненной научной работы.

### **Практическая значимость работы**

Диссертационная работа обладает высокой практической значимостью для современной офтальмологии.

Впервые в отечественной практике разработан и апробирован способ профилактики тканевой несовместимости при субретинальной трансплантации человеческих ИПСК-РПЭ крупным экспериментальным животным. Это открывает возможности для полноценного доклинического тестирования

перспективных биомедицинских клеточных продуктов, что в дальнейшем может стать основой для лечения заболеваний сетчатки, связанных с поражением 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 при Минобрнауки России, 2 – опубликованы в материалах конференций, в том числе получен патент России на изобретение. Основные результаты научного исследования апробированы на российских и международных научно-практических конференциях различного уровня.

### **Оценка содержания, степень завершенности и оформление диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру и изложена на 128 машинописного текста. Исследование включает введение, обзор литературы, разделы с материалами и методами исследования, результаты собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 192 источника (39 отечественных и 153 зарубежных). Работа содержит 9 таблиц и 25 иллюстраций.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, обозначает основные положения, выносимые на защиту, а также раскрывает научную новизну и практическую значимость работы.

Глава «Обзор литературы» представляет детальный анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых распространённости, патогенезу и клиническим особенностям дегенеративных заболеваний сетчатки, связанных с повреждением ретинального пигментного эпителия (РПЭ). В ней также рассматривается иммунная привилегированность субретинального

пространства и современные подходы к заместительной клеточной терапии, включая методы профилактики отторжения трансплантатов.

Вторая глава «Материалы и методы» подробно описывает характеристики клинического материала, распределение экспериментальных животных по группам, а также применяемые иммунологические и инструментальные методы исследования и статистическую обработку данных.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований и состоит из трёх разделов. Первый раздел описывает изменения системной и локальной продукции медиаторов иммунного ответа и регуляторных цитокинов при экспериментальной атрофии РПЭ. Во втором разделе представлены результаты применения двух различных схем иммуносупрессивной терапии у кроликов с интактной сетчаткой и с моделью атрофии РПЭ, а также оценка биохимических показателей нефро- и гепатотоксичности у животных-реципиентов. Третий раздел содержит данные о динамике локальной и системной продукции цитокинов иммунологического гомеостаза в посттрансплантационном периоде у животных с разным состоянием сетчатки на фоне двух схем комбинированной иммуносупрессивной терапии.

В заключении автор суммирует основные результаты исследования, формулирует выводы и практические рекомендации.

Выводы в достаточной степени отражают решение поставленных задач и достижение цели исследования, а практические рекомендации логично вытекают из полученных данных и содержимого диссертации.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа производит весьма благоприятное впечатление своей завершенностью, целостностью и научно-практической ценностью. Методические и методологические подходы в целом не вызывают возражений. В этой связи принципиальных замечаний по содержанию и оформлению

диссертационного исследования нет.

Для дискуссии предлагаются следующие вопросы, на которые автору следует ответить во время публичной защиты диссертации:

1) Чем обоснован выбор IL-2, IL-6, TGF- $\beta$ 1, TSP-1, TGF- $\beta$ 2 как мишеней иммунологических исследований?

2) Насколько точно результаты, полученные в условиях моделей *in vivo* на кроликах, отражают патогенез дегенеративного поражения ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации у человека?

3) Насколько релевантны результаты субретинальной заместительной трансплантации кроликам человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, дифференцированных в ретинальный пигментный эпителий, на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии для целей клинической имплементации?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бриллиантовой Ангелины Грантовны «Иммуносупрессивная терапия при трансплантации ретинального пигментного эпителия в эксперименте», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология, 3.2.7. Иммунология, является самостоятельным научно-квалификационным трудом на актуальную тему, в котором содержится решение научно-практической задачи повышения эффективности трансплантации ретинального пигментного эпителия (РПЭ) за счет выявления иммунных механизмов атрофии РПЭ и оптимизации протоколов иммуносупрессивной терапии, имеющее большое значение для развития офтальмологии и иммунологии как научных дисциплин и высокий потенциал для внедрения в практическое здравоохранение.

Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства России от 24.09.2013 № 842 со всеми изменениями и дополнениями, утвержденными Постановлениями

Правительства России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Бриллиантова Ангелина Грантовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.5. Офтальмология, 3.2.7. Иммунология.

### **Официальный оппонент**

Доктор медицинских наук (14.00.36 – Аллергология и иммунология; по действующей номенклатуре – 3.2.7. Иммунология), профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Калюжин Олег Витальевич

« 23 » октября 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: +7(499) 248-53-83. Сайт: <https://www/sechenov.ru>. E-mail: [expedition@sechenov.ru](mailto:expedition@sechenov.ru), [expedition@mma.ru](mailto:expedition@mma.ru)

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь \_\_\_\_\_ О.Н. Воскресенская  
«23» октября 2025 г.