



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-152-158>

Иммунная привилегия в субретинальном пространстве и перспективы трансплантации ретинального пигментного эпителия при дегенеративных заболеваниях сетчатки

Н.В. Нероева, Н.В. Балацкая, Л.А. Катаргина, А.Г. Бриллиантова ✉

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Поражение ретинального пигментного эпителия (РПЭ) лежит в основе патогенеза дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки, в частности возрастной макулярной дегенерации (ВМД) — одной из ведущих причин необратимого снижения центрального зрения, слепоты и инвалидизации среди пожилого населения. Варианты терапии поздних стадий ВМД ограничены и представлены ингибиторами ангиогенеза при влажной форме заболевания; эффективного лечения географической атрофии не существует, так как клетки РПЭ не способны к регенерации. Развитие биомедицинских наук, прогресс витреоретинальной хирургии инициировали поиск новых, высокотехнологичных способов лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, направленных на восстановление РПЭ. Заместительная трансплантация индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (ИПСК), дифференцированными в РПЭ, представляется наиболее перспективным подходом для замены поврежденных элементов сетчатки и улучшения остроты зрения, а особенности глаза как иммунопривилегированного органа создают, по мнению ряда исследователей, относительно безопасные условия для субретинального введения ИПСК РПЭ. В обзоре систематизированы данные литературы, посвященной изучению иммунной привилегии в заднем отрезке глаза, а также результаты исследований в области субретинальной трансплантации СК; обсуждаются условия и возможные механизмы, запускающие отторжение трансплантата, методы, направленные на предотвращение реакции тканевой несовместимости.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания сетчатки; ретинальный пигментный эпителий; иммунная привилегия субретинального пространства; трансплантация; иммуносупрессия

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Нероева Н.В., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Бриллиантова А.Г. Иммунная привилегия в субретинальном пространстве и перспективы трансплантации ретинального пигментного эпителия при дегенеративных заболеваниях сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 152-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-152-158>

Immune privilege in the subretinal space and prospects of retinal pigment epithelium transplantation in degenerative diseases of the retina

Natalia V. Neroeva, Natalia V. Balatskaya, Ludmila A. Katargina, Angelina G. Brilliantova ✉

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
angelinabrilliantova@gmail.com

Damage of the retinal pigment epithelium (RPE) underlies the pathogenesis of degenerative-dystrophic diseases of the retina, in particular, age-related macular degeneration (AMD) — one of the leading causes of irreversible loss of central vision, blindness and elderly population disability. Advanced AMD treatment options are limited to angiogenesis inhibitors in the wet form of the disease; there is no effective treatment for geographic atrophy, since RPE cells are unable to regenerate. The advances of biomedicine and the progress of vitreoretinal surgery gave rise to searching new high-technology methods of degenerative retinal disease treatment, aimed at restoring RPE. Replacement transplantation with induced pluripotent stem cells (iPSCs) specifically oriented at RPE seems to be the most promising approach for replacing damaged retinal elements and improving visual acuity, while, as some researchers believe, the fact that the eye is an immune-privileged organ ensures relatively safe conditions for subretinal administration of iPSC-RPE. The review systematizes the literature data on immune privilege in the posterior eye segment, as well as the results of studies in the field of subretinal stem cells transplantation. The conditions and possible mechanisms that trigger graft rejection, methods aimed at preventing tissue incompatibility reactions are also discussed.

Keywords: degenerative diseases of the retina; retinal pigment epithelium; ocular immune privilege of subretinal space; transplantation immunosuppression

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Neroeva N.V., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Brilliantova A.G. Immune privilege in the subretinal space and prospects of retinal pigment epithelium transplantation in degenerative diseases of the retina. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 152-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-152-158>

Дегенеративно-дистрофические заболевания сетчатки представляют собой гетерогенную и многофакторную группу, к которой относятся возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственные дистрофии сетчатки, такие как пигментный ретинит (ПР), болезнь Штаргардта, болезнь Беста и некоторые другие формы. Данные заболевания имеют разную этиологию, однако их общей характеристикой является прогрессирующий деструктивно-дегенеративный процесс, вовлекающий все клеточные элементы сетчатки с нарушением ее целостности и ведущий к необратимому снижению зрительных функций [1].

При ВМД патологические изменения развиваются в макулярной области, поражая ретинальный пигментный эпителий (РПЭ), мембрану Бруха и фоторецепторы, что в итоге приводит к потере центрального зрения и значительному снижению качества жизни пациентов пожилого возраста [2].

Существенное нарушение зрительных функций наступает при поздней стадии заболевания, существующей в двух формах: «влажной» — хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и «географической атрофии» (ГА) и «сухой» формы ВМД — атрофии РПЭ [3].

ХНВ составляет только 10–15% случаев ВМД; замедлить ее прогрессирование возможно ингибиторами ангиогенеза (анти-VEGF), однако при их длительном применении отмечено развитие вторичных атрофических изменений РПЭ [2]. Эффективного лечения ГА не существует, так как клетки РПЭ не способны к регенерации [4].

Глаз, подобно головному мозгу и репродуктивной системе, обладает иммунной привилегией (ИП) — комплексом регуляторных механизмов, направленных на предотвращение повреждающего воспаления с целью защиты и сохранения специализированных функций органа.

Понятие ИП в 1948 г. ввел П. Медавар для обозначения особых свойств органов, при пересадке в которые чужеродного материала не происходит его отторжения при условии изоляции места трансплантации гистогематическим барьером и отсутствия дренирующего лимфооттока [5].

В настоящее время ИП глаза рассматривается как трехуровневая система защиты его внутренних отделов — передней камеры (ПК) в комплексе с роговицей, полости стекловидного тела (СТ), сетчатки и субретинального пространства (СРП), которая обеспечивает: 1) изоляцию от системного иммунологического надзора гематофтальмическим барьером (ГОб) и отсутствием полноценных лимфатических

сосудов; 2) подавление локальной воспалительной реакции посредством синтеза и продукции иммуносупрессивных растворимых и мембраносвязанных факторов; 3) защиту от инкулированных чужеродных агентов через выраженное антигенспецифическое ингибирование системного иммунного ответа Th1 («иммунное отклонение» — от англ. Immune deviation), в частности гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), и параллельную стимуляцию синтеза не связывающих комплемент IgG1 с образованием цитотоксических Т-лимфоцитов [6, 7].

Иммунная регуляция в заднем отрезке глаза и СРП. Гематоретинальный барьер (ГРБ) играет одну из главных ролей в обеспечении иммунного гомеостаза сетчатки, изолируя ее от контакта с кровью и циркулирующими клетками иммунной системы при помощи пассивного механизма селективного транспорта веществ и активной экспрессии молекул, передающих сигналы к развитию апоптоза [6].

Механизм высокоселективной проницаемости — пассивная изоляция сетчатки — реализуется за счет уникальных структурных особенностей ГРБ — плотных контактов (запирающих пластинок), соединяющих соседние клетки РПЭ в наружной области барьера и эндотелия ретинальных сосудов во внутренней части [6].

При нарушении механизма, контролирующего проницаемость во внешней области ГРБ, в случае индукции Т-лимфоцитов, способных распознать и пролиферировать в ответ на антигены ретинальной ткани, в частности при моделировании экспериментального аутоиммунного увеоретинита (ЭАУ), миграция иммунокомпетентных клеток (ИКК) в сетчатку предотвращается своеобразным активным механизмом иммунологической изоляции — конститутивной секрецией клетками РПЭ мембраноассоциированных форм апоптогенных молекул FasL (CD95L), TRAIL, PD-L1 [8].

В момент преодоления ГРБ лейкоцитами продуцируемый РПЭ FasL запускает апоптоз активированных клеток через взаимодействие с Fas-рецептором (CD 95) на их поверхности [9].

Подобный сигнал программируемой клеточной гибели передает TRAIL (связанный с TNF лиганд, индуцирующий апоптоз — TNF-related apoptosis-inducing ligand) через рецептор DR5 [9]. Кроме того, в работе S. Sugita и соавт. показано, что клетки РПЭ способны к индуцибельной экспрессии

костимулирующей молекулы PD-L1 (лиганд запрограммированной смерти 1 (programmed death-ligand 1)) при обработке их IFN γ *in vitro* [10].

Конститутивная секреция апоптотических молекул, согласно определению Н. Wenkel и J. Streilein [11] (основательно учения об иммунной привилегии тканей), характеризует РПЭ как самостоятельную иммунопривилегированную ткань, которая при пересадке в различные органы может сохранять жизнеспособность на протяжении длительного времени.

Действительно, в 1993 г. Q. Jiang и соавт. [12] показали, что при трансплантации в СРП здорового глаза клетки неонатальной сетчатки способны к длительному выживанию и дифференцировке. Позднее, в отчетах J. Weisz и соавт. [13], выполнивших субретинальную трансплантацию фетального РПЭ в клинке, были отмечены невысокое число осложнений, стабилизация и улучшение зрительных функции пациентов.

Секретируя в здоровом глазу большое количество молекул, обладающих разнообразными биологическими эффектами, в частности способствуя образованию клеточных регуляторных факторов, РПЭ, помимо активной иммунологической изоляции, обеспечивает иммуносупрессивную и противовоспалительную среду субретинального пространства (второй уровень ИП), контролируя активность системы комплемента, глиальных макрофагов и лейкоцитов в случае проникновения последних в нейральную ткань (например, при поражении сосудистой сети сетчатки, воспалении увеального тракта и т. д.).

Так, в условиях нормы регуляция системы комплемента (автономный синтез практически всех ее компонентов обнаружен в глазу) в сетчатке осуществляется белками CFH, C1INH, CD46, CD55, CD59, продуцируемыми РПЭ и в незначительной степени — клетками Мюллера и нейронами [14].

Важным для гомеостаза сетчатки является поддержание физиологической активности микроглии, поскольку ее элементы — микроглиальные макрофаги — являются клетками врожденного иммунитета и способны при контакте (особенно продолжительном) с молекулярными патогенными (PAMPs) и связанными с повреждением паттернами (DAMPs) через распознающие их рецепторы (PRRs) к запуску воспалительных ответов с продукцией IL-1 β , IL-6, TNF α и хемоаттрактантных факторов [15].

В регуляции нормального функционирования микроглиоцитов, их противовоспалительного фенотипа главным образом принимают участие нейроны посредством прямых контактных нейрон-микроглиальных взаимодействий и проведения регуляторных сигналов CD200/CD200R и CD47-SIRP (CD172), а также продукции в клеточное микроокружение ряда растворимых молекул, таких как Fractalkine/CX3CL1 (фракталкин), TGF β 1, NGF (фактор роста нервов), TSP-1 (тромбоспондин-1), эндоканнабиноиды [16–19].

Способность к экспрессии мембраноассоциированного белка CD200 и продукции TSP-1 демонстрируют также клетки РПЭ, что не исключает возможности реализации «аварийного» нейропротекторного механизма как через прямой CD200/CD200R контакт, так и тромбоспондин-1-опосредованное влияние на микроглию (при ее активации и миграции в СРП в условиях воспаления) [20, 21].

Среди локальных иммуносупрессивных факторов, способствующих формированию клеточных регуляторов воспаления (толерогенных антигенпрезентирующих клеток (АПК) и регуляторных ИКК) в сетчатке, следует отметить факторы семейства TGF β 1/2, TSP-1, α -MSH (α -меланоцит-

стимулирующий гормон), SOM (соматостатин), простагландин E₂, RA (ретиновую кислоту) и CTLA-2 α (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-2 α) [22–26].

TGF β 2 является важнейшим супрессивным цитокином в СРП, выполняет ключевую роль в формировании иммунорегуляторных Т-лимфоцитов, антиген (АГ) специфическое ингибирование системного иммунного ответа на введенный во внутренние камеры глаза антиген (см. ниже) и контроль интраокулярного воспаления [27].

В сетчатке TGF β 2 конститутивно продуцируется РПЭ (на апикальной стороне) и находится в латентном состоянии, так же как и в системном кровотоке. Для проявления биологических эффектов данного цитокина необходима активация протеиназами [22]. В интраокулярной среде изоформы TGF β активирует TSP-1, также продуцируемый РПЭ.

Помимо вышеперечисленных факторов, конститутивно экспрессируемых РПЭ, следует отметить регуляторные нейропептиды, среди которых важную роль в формировании внутриглазной иммуносупрессивной среды отводят α -меланоцитстимулирующему гормону (α -MSH) [22].

Известно, что α -MSH способен модулировать воспалительные реакции у млекопитающих: его воздействие на ИКК осуществляется через рецепторы меланокортина MCR на их поверхности [28].

Конститутивная продукция нейропептида определена во влаге передней камеры (ВПК) здоровых людей, а также в кондиционированной среде культур клеток РПЭ в концентрациях, демонстрирующих выраженный противовоспалительный эффект [29].

Показано, что α -MSH подавляет продукцию IFN- γ CD4⁺ Т-лимфоцитами, генерируя Treg-клетки (CD25⁺FoxP3⁺), секретирующие TGF β 1 [30].

Клетки РПЭ конститутивно секретируют CTLA-2 α и ретиновую кислоту (RA), присутствие которых (помимо TGF β 2 и TSP-1) является необходимым для формирования фенотипа регуляторных Т-клеток (Tregs). Так, культуры РПЭ от мышей с дефицитом RA не способны индуцировать Foxp3⁺ Tregs [31].

Н. Keino и соавт. [31] впервые представили доказательства того, что для генерации Tregs (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg), продуцирующих высокие уровни TGF β 1 и способных ингибировать активность аутоиммунных Т-лимфоцитов в модели ЭАУ, требуется одновременная секреция факторов TGF β 2, TSP-1, CTLA-2 α (ингибитор катепсина L) и ретиновой кислоты (RA) клетками РПЭ.

Следует отметить, что вышеперечисленные механизмы иммунной привилегии СРП и сетчатки (ГРБ, иммуносупрессивные и противовоспалительные свойства локальной микросреды) не гарантируют ее полной изоляции, существует дополнительный уровень защиты, состоящий в АГ-специфическом ингибировании системного иммунного ответа (гиперчувствительности замедленного типа, ГЗТ) в случае инокуляции АГ непосредственно в камеры глаза [31]. Данный феномен детально изучен при экспериментах в переднем отрезке глаза и получил название ACAID (anterior chamber associated immune deviation) — иммунное отклонение, связанное с ПК глаза [7].

ACAID является формой иммунологической толерантности к АГ, проникающим в ПК, и характеризуется выраженным АГ-специфическим подавлением ГЗТ с одновременной стимуляцией продукции не связывающих комплемент IgG1 и цитотоксических Т-лимфоцитов [7, 32–34].

В эксперименте на грызунах показано, что F4/80+ АПК (радужной оболочки, цилиарного тела), захватывая АГ, введенный в ПК, мигрируют через шлеммов канал в

системный кровоток, достигают краевой зоны селезенки, где при взаимодействии с CD4⁺ Т-лимфоцитами, $\gamma\delta$ Т-, В- и НКТ-клетками генерируют, согласно данным Н. Keino и соавт. [31], три типа АГ-специфических Treg-клеток.

Одна из образованных Treg-популяций состоит из CD4⁺ Т-лимфоцитов, известных как «афферентные регуляторы», поскольку они способны подавлять первоначальную активацию и дифференцировку «наивных» Т-клеток в эффекторные Th1. Второй тип представлен CD8⁺ Т-лимфоцитами — «афферентными регуляторами», ингибирующими Th1-зависимую реакцию ГЗТ. Третья популяция Treg включает CD8⁺ Т-клетки, препятствующие переключению В-клеток на изотип IgG, фиксирующий комплемент. Афферентные CD8⁺ Treg действуют на периферии (в том числе в глазах), тогда как афферентные CD4⁺ Treg функционируют во вторичных лимфоидных органах [31].

Позднее было обнаружено, что АСАИД-подобный ответ также формируется при инокуляции АГ в СРП, а также в СТ [6].

В детальных исследованиях данного феномена установлено, что его индукция требует присутствия активного TGF β 2 и является TSP-1-зависимой [8, 23]: так, у мышей с нокаутом гена, кодирующего TSP-1, отменялось АГ-специфическое ингибирование реакции ГЗТ на введенный во внутренние камеры глаза ретинальный АГ; при этом развившийся ЭАУ не разрешался самостоятельно, как это происходило у мышей дикого типа [23].

Особенности глаза как иммунопrivилегированного органа, по мнению целого ряда исследователей, создают относительно безопасные условия для субретинальной трансплантации стволовых клеток (СК), которая считается на сегодняшний день наиболее перспективным подходом для замены поврежденных элементов сетчатки и улучшения остроты зрения [35, 36].

Источниками для получения РПЭ являются эмбриональные СК (ЭСК) и индуцированные плюрипотентные СК (ИПСК) [37].

ИПСК по своим морфофункциональным свойствам являются эквивалентными ЭСК, способны к самообновлению и дифференцировке в различные типы клеток взрослого организма, их применение в клинической практике не вызывает этических вопросов [38].

В 2012 г. Y. Li и соавт. [39] впервые представили убедительные доказательства, что ИПСК дифференцируются в РПЭ (экспрессируют его специфические маркеры) при субретинальной трансплантации и способны улучшить показатели электроретинографии в модели пигментного ретинита у мышей. С этого времени проводятся исследования двух способов доставки ИПСК-РПЭ в СРП: введения в виде клеточной суспензии и трансплантации предварительно сформированного монослоя клеток на мембране [40].

В зарубежной литературе накоплено достаточное число публикаций, демонстрирующих результаты экспериментальных исследований субретинальных трансплантаций на здоровых глазах, подтвердивших гипотезу о том, что клетки ИПСК-РПЭ способны функционировать *in vivo* после введения в СРП и поэтому являются потенциальным альтернативным источником РПЭ для заместительной клеточной терапии.

Так, R. Davis и соавт. [41] представили доказательства восстановления зрения у крыс после субретинальной инъекции суспензии ИПСК-РПЭ. По данным В. Stanzel и соавт. [42], ИПСК-РПЭ после трансплантации в СРП выживали и сохраняли свою полярность в сетчатке кролика.

Приживление трансплантата в СРП приматов было достигнуто также Z. Liu и соавт. [43], выполнившими доставку ИПСК-РПЭ в виде клеточного монослоя на мембране с использованием иммуносупрессивной терапии. На протяжении 3 мес после операции не наблюдалось серьезных осложнений. Однако, несмотря на длительное выживание, материал, трансплантированный субретинально, по данным целого ряда научных публикаций, подвержен деструкции и гибели. Так, отторжение аллогенного трансплантата наблюдали при введении клеток РПЭ у макак-резусов [44].

K. Rezaei и соавт. показали, что ксеногенная трансплантация клеток РПЭ инициирует воспалительный ответ в СРП экспериментальных животных: например, субретинальная пересадка листка ЭСК человека вызвала тяжелое воспаление хориоидеи [45] и отторжение ксенотрансплантата у кроликов [46].

Известно, что отторжение трансплантатов является результатом активации и развития как врожденного, так и адаптивного (антигенспецифического) иммунного ответа [47]. Раннее острое отторжение трансплантированного материала происходит в течение первой недели и вызывается клетками врожденного иммунитета, распознающими посредством своих рецепторов PRRs молекулярные паттерны DAMPs, высвобождаемые в результате хирургического вмешательства [48, 49].

Инфильтрация мононуклеарных фагоцитов (МНФ), включающих воспалительные клетки, мигрирующие из костного мозга, и собственно тканевые макрофаги (ТМ), является характерным признаком отторжения при трансплантации солидных органов. Наличие большого количества макрофагов костного мозга, по данным K. Tinskam и соавт. [50], свидетельствует о худшем клиническом исходе, и напротив, уменьшение их количества, как показывает исследование F. Ma и соавт. [51], улучшает выживаемость аллотрансплантата.

K. Kennelly и соавт. [48] показали, что отторжение аллогенного РПЭ (линии DN01, полученной от здоровых мышей C57BL/10.RP-H-2g), наблюдаемое в течение первой недели после субретинальной трансплантации (без применения иммуносупрессии) у мышей, обусловлено клетками врожденного иммунитета, экспрессирующими маркеры CD11b (макрофагами костного мозга), F4/80 (глиальными макрофагами) и Gr1 Ly-6G (нейтрофилами). Подобную острую реакцию отторжения трансплантата РПЭ у приматов описали также T. McGill и соавт. [44]. Авторы вышеприведенных работ считают, что макрофаги костного мозга и микроглия играют важную роль в трансплантационном ответе, развиваемом в СРП, о чем свидетельствует наличие большого количества этих клеток в воспалительном инфильтрате отторгнутого трансплантата РПЭ [40, 44, 48].

Как уже было отмечено выше, клетки микроглии представляют собой тканевые макрофаги, осуществляют фагоцитоз клеточного дебриса, регулируют нейроваскулярных взаимодействий, располагаясь в здоровой сетчатке во внутреннем и внешнем плексиформных слоях, и не присутствуют в СРП [52–54]. Глиальный макрофаг, будучи клеткой врожденного иммунитета, в условиях патологии быстро активируется, приобретает амебоидный фенотип и способность к миграции. Так, в моделях светоиндуцированной дегенерации продемонстрирована способность глиальных макрофагов мигрировать в СРП [55].

Эксперименты *in vitro* показали, что DAMPs, высвобождаемые в результате трансплантации, связываются с TLR, вызывают активацию микроглии и ее переход в фенотип M1, секретирующий TNF α , IL-1 β , IL-6, оксид азота и активные

формы кислорода, способствуя распространению воспаления и повреждению нейральной сетчатки [56, 57]. Напротив, противовоспалительный фенотип М2 продуцирует TGF-beta, IL-10, IL-13, [54, 58, 59], нейрогенный opcomodulin (ОСМ), инсулинподобный фактор роста IGF-1, фактор роста эндотелия сосудов VEGF, восстанавливая гомеостаз сетчатки [60, 61].

По мнению С. Petrasch и соавт. [36], трансплантация аллогенного РПЭ без использования иммуносупрессии приводит к доминированию патологически активированной М1-микроглии, способствующей отторжению трансплантата, в то время как при адекватном иммуносупрессивном лечении достигается переход в М2-фенотип.

Помимо травмы, вызванной хирургическим вмешательством, к формированию активированного фенотипа М1-микроглиальных макрофагов приводит дисфункция и повреждение РПЭ, вызванное воздействием патогенных и повреждающих стимулов инфекционных агентов, облучением ультрафиолетом, накоплением токсических веществ — активных форм кислорода. Действие негативных факторов самостоятельно инициирует и поддерживает продукцию ряда медиаторов, ответственных за поддержание устойчивой патологической активации микроглии, хемотаксиса клеток воспаления и развитие иммунного ответа и т. д. [62].

Так, повышенная экспрессия генов, кодирующих провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-18, макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), была обнаружена В.В. Нероевым и соавт. [63–65] в сетчатке при моделировании атрофии РПЭ. Авторы показали, что у 27,7% экспериментальных животных дегенеративное поражение сетчатки ассоциировалось с увеличением мРНК IL β и в 69,6% случаев — усилением локальной экспрессии мРНК MCP-1/CCL2 — ключевых медиаторов воспаления, способствующих повышению проницаемости гематоретинального барьера и отмене иммунной привилегии в СРП.

Полагают, что фармакологическое управление переходом М1-активированной микроглии в М2-противовоспалительный фенотип в комплексе с иммуносупрессивной терапией может быть эффективной стратегией для снижения противотрансплантационного иммунного ответа, а также улучшения функции сетчатки [36].

В зарубежной литературе активно обсуждается вопрос о видах и режимах введения иммунопрепаратов при субретинальной трансплантации. S. Fujii и соавт. [66] считают, что эффективность использования как системной, так и локальной иммуносупрессии может быть зависимой от типа трансплантируемых клеток (ИПСК или ЭСК) и вида трансплантации (аутологичной, аллогенной или ксеногенной).

Наиболее часто при субретинальной трансплантации применяются кортикостероидные препараты и циклоспорин А (ЦсА) — традиционные средства выбора в офтальмологической практике при пересадках роговицы и несколько реже — такролимус и микофенолата мофетил (ММФ) [67]. Так, при трансплантации РПЭ приматам локальное применение триамцинолона способствовало выживаемости и сохранению трансплантатов в сетчатке [66], а использование триамцинолона в комплексе с ЦсА при субретинальной трансплантации у обезьян циномогусов, по данным В. Xian и В. Huang [68], улучшало жизнеспособность

ксеногенных ИПСК-РПЭ, в то время как в группе животных, не получавших иммуносупрессивную терапию, наблюдались явления отторжения трансплантата.

ЦсА был применен S. Crafoord и соавт. [69] в эксперименте при аллогенной пересадке РПЭ у кроликов. Авторы показали, что системное введение препарата не предотвращало разрушения донорского материала в СРП, и выдвинули предположение, что деструкция аллотрансплантата РПЭ может происходить посредством неспецифических иммунологических механизмов, которые не подавляются ЦсА.

S. Schwartz и соавт. [70] использовали ММФ и такролимус в первой фазе клинических исследований у пациентов с сухой формой ВМД и болезнью Штаргардта. Производилась ксенотрансплантация ЭСК-РПЭ в виде суспензии в СРП. ММФ применялся в дозе 2 г в день за неделю перед трансплантацией и на протяжении 6 нед после операции совместно с такролимусом. В дальнейшем, после отмены такролимуса, в течение 6 нед пациенты получали ММФ. Предложенная схема лечения, по данным авторов, приводила к длительному выживанию ксенотрансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие клеточных технологий, прогресс витреоретинальной хирургии инициировали поиск новых, высокотехнологических способов лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, направленных на восстановление РПЭ. Заместительная трансплантация ИПСК, дифференцированными в РПЭ, на сегодняшний день представляется наиболее перспективным подходом для замены поврежденных элементов сетчатки и улучшения остроты зрения. РПЭ играет ключевую роль в реализации иммунной привилегии сетчатки, являясь ГРБ, обеспечивающим ее пассивную и активную иммунологическую изоляцию от контакта с клетками крови, и одновременно продуцентом молекулярных факторов, поддерживающих противовоспалительную и иммуносупрессорную микросреду СРП. Благодаря активно развивающейся экспериментальной офтальмологии, в последние годы накопились знания в области иммунофизиологии РПЭ и нейральной сетчатки: показано, что хирургическая травма, дегенеративные изменения сетчатки и пр., сопровождающиеся повреждением ГРБ, ведут к патологической активации микроглии, отмене иммунной привилегии СРП, что осложняет условия проведения трансплантации. Эти данные указали направления для разработки новых терапевтических решений, среди которых, помимо применения традиционных селективных иммуносупрессивных средств, перспективными представляются подходы, направленные на подавление активности микроглии, в частности фармакологическое управление переходом М1 в М2-фенотип, которое может быть эффективной стратегией для снижения противотрансплантационного иммунного ответа, а также улучшения функционирования сетчатки.

Литература/References

1. Holan V, Palacka K, Hermankova B. Mesenchymal stem cell-based therapy for retinal degenerative diseases: Experimental models and clinical trials. *Cells*. 2021; 10 (3): 588. <https://doi.org/10.3390/cells10030588>
2. Ugarte M, Hussain AA, Marshall J. An experimental study of the elastic properties of the human Bruch's membrane-choroid complex: relevance to ageing. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (5): 621–6. doi: 10.1136/bjo.2005.086579
3. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379 (9827): 1728–38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
4. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018; 392: 1147–59. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2

5. Medawar P. Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol*. 1948; 29: 58–69.
6. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol*. 2011; 21 Suppl 6: S3–9. doi: 10.5301/EJO.2010.6049
7. Dartt AD, Dana R, D'Amore P, Niederhorn J, eds. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Academic Press. 2011: 50–57, 38–42.
8. Taylor AW. Review of the activation of TGF- β in immunity. *J Leukoc Biol*. 2009; 85 (1): 29–33. doi:10.1189/jlb.0708415
9. Ferguson TA, Griffith TS. The role of Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the ocular immune response. *Chem Immunol Allergy*. 2007; 92: 140–54. doi: 10.1159/000099265
10. Sugita S, Usui Y, Horie S, et al. T-cell suppression by programmed cell death 1 ligand 1 on retinal pigment epithelium during inflammatory conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; Jun; 50 (6): 2862–70. doi: 10.1167/iovs.08-2846
11. Wenkel H, Streilein JW. Evidence that retinal pigment epithelium functions as an immune-privileged tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41 (11): 3467–73.
12. Jiang LQ, Jorquera M, Streilein JW. Subretinal space and vitreous cavity as immunologically privileged sites for retinal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. November. 1993; 34: 3347–54.
13. Weisz JM, Humayun MS, De Juan EJ, et al. Allogenic fetal retinal pigment epithelial cell transplant in a patient with geographic atrophy. *Retina*. 1999; 19 (6): 540–5. doi:10.1097/00006982-199911000-00011
14. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis revisited. *Prog Retin Eye Res*. 2010; 29: 95–112. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.11.003
15. Балацкая Н.В., Петров С.Ю., Котелин В.И. Факторы врожденного иммунитета в патогенезе глаукомы и оптической нейропатии. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2021; 1: 29–38. [Balatskaya N.V., Petrov S.Yu., Kotelin V.I. Factors of innate immunity in the pathogenesis of glaucoma and optic neuropathy. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2021; 1: 29–38 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2021.1.29
16. Raoul W, Keller N, Rodero M, et al. Role of the chemokine receptor CX3CR1 in the mobilization of phagocytic retinal microglial cells. *J Neuroimmunol*. 2008; 198: 56–61. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.014
17. Paglinawan R, Malipiero U, Schlapbach R, et al. TGF β directs gene expression of activated microglia to an anti-inflammatory phenotype strongly focusing on chemokine genes and cell migratory genes. *Glia*. 2003; 44: 219–31. doi: 10.1002/glia.10286
18. Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Feliu A, Mestre L, Guaza C. Microglia activation states and cannabinoid system: Therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2016; 166: 40–55. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.011
19. De Simone R, Ambrosini E, Carnevale D, Ajmone-Cat MA, Minghetti L. NGF promotes microglial migration through the activation of its high affinity receptor: modulation by TGF- β . *J Neuroimmunol*. 2007; 190: 53–60. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.07.020
20. Ng TF, Turpie B, Masli S. Thrombospondin-1-mediated regulation of microglia activation after retinal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 5472–8. doi:10.1167/iovs.08-2877
21. Rashid K, Akhtar-Schaefer I, Langmann T. Microglia in retinal degeneration. *Front Immunol*. 2019; 10: 1975. doi: 10.3389/fimmu.2019.01975
22. Taylor AW, Ng TF. Negative regulators that mediate ocular immune privilege. *Journal of Leukocyte Biology*. 2018 June; 103 (6): 1179–87. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0817-337R>
23. Zamiri P, Masli S, Kitaichi N, Taylor AW, Streilein JW. Thrombospondin plays a vital role in the immune privilege of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 908–19. doi: 10.1167/iovs.04-0362
24. Nishida T, Miyata S, Itoh Y, et al. Anti-inflammatory effects of alphanelanocyte-stimulating hormone against rat endotoxin-induced uveitis and the time course of inflammatory agents in aqueous humor. *Int Immunopharmacol*. 2004; 4: 1059–66. doi: 10.1016/j.intimp.2004.04.011
25. Kawazoe Y, Sugita S, Keino H, et al. Retinoic acid from retinal pigment epithelium induces T regulatory cells. *Exp Eye Res*. 2012; 94: 32–40. doi: 10.1016/j.exer.2011.11.002
26. Sugita S, Horie S, Nakamura O, et al. Retinal pigment epithelium derived CTLA-2 α induces TGF β -producing T regulatory cells. *Immunol*. 2008; 181: 7525–36. doi: 10.4049/jimmunol.181.11.7525
27. Hirsch L, Nazari H, Sreekumar PG, et al. TGF- β 2 secretion from RPE decreases with polarization and becomes apically oriented. *Cytokine*. 2015; 71 (2): 394–6. doi: 10.1016/j.cyt.2014.11.014
28. Getting SJ, Lam CW, Chen AS, Grieco P, Perretti M. Melanocortin 3 receptors control crystal-induced inflammation. *FASEB J*. 2006; 20: 2234–41. doi: 10.1096/fj.06-6339com
29. Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW. Identification of alpha-melanocyte stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous-humor. *Curr Eye Res*. 1992; 11: 1199–206. 21. doi: 10.3109/02713689208999545
30. Taylor AW, Lee DJ. The alpha-melanocyte stimulating hormone induces conversion of effector T cells into Treg cells. *J Transplant*. 2011; 246856. doi: 10.1155/2011/246856
31. Keino H, Horie S, Sugita S. Immune privilege and eye-derived T-regulatory cells. *J Immunol Res*. 2018; 1679197. doi: 10.1155/2018/1679197
32. Wilbanks GA, Streilein JW. Studies on the Induction of Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID). 1. Evidence that an antigen-specific, ACAID-inducing, Cell-Associated Signal exists in the peripheral blood. *J Immunol*. 1991; 146 (8): 2610–7.
33. Faunce DE, Stein-Streilein J. NKT Cell-Derived RANTES recruits APCs and CD8+ T Cells to the spleen during the generation of regulatory T cells in tolerance. *J Immunol*. 2002; 169 (1): 31–8. doi: 10.4049/jimmunol.169.1.31
34. Героев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М. Механизмы иммунорегуляции и трансплантационный иммунитет при пересадках роговицы. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (1): 61–76. [Neroev V.V., Balatskaya N.V., Chentsova E.V., Shamkhalova Kh.M. Mechanisms of immunoregulation and transplantation immunity during corneal transplantation. *Medicinskaja immunologija*. 2020; 22 (1): 61–76 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOI-1768>
35. Zhou R, Caspi RR. Ocular immune privilege. *F1000 Biol Rep*. 2010 Jan 18; 2: 3. doi: 10.3410/B2-3
36. Petrash CC, Palestine AG, Canto-Soler MV. Immunologic rejection of transplanted retinal pigmented epithelium: mechanisms and strategies for prevention. *Front Immunol*. 2021; 12: 621007. doi: 10.3389/fimmu.2021.621007
37. Canto-Soler V, Flores-Bellver M, Vergara MN. Stem cell sources and their potential for the treatment of retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 57. 2016; 2016 Apr 1; 57 (5): ORSFD1-9. doi: 10.1167/iovs.16-19127
38. Marei HE, Althani A, Lashen S, Cenciarelli C, Hasan A. Genetically unmatched human iPSC and ESC exhibit equivalent gene expression and neuronal differentiation potential. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 17504. doi: 10.1038/s41598-017-17882-1
39. Li Y, Tsai YT, Hsu CW, et al. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPS) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Molec Med*. 2012; 18 (1): 1312–9. doi: 10.2119/molmed.2012.00242
40. Sugita S, Makabe K, Fujii S, et al. Detection of retinal pigment epithelium-specific antibody in Ipsc-derived retinal pigment epithelium transplantation models. *Stem Cell Rep*. 2017; 9 (5): 1501–15. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.003
41. Davis RJ, Alam NM, Zhao C, et al. The developmental stage of adult human stem cell-derived retinal pigment epithelium cells influences transplant efficacy for vision rescue. *Stem Cell Reports*. 2017; 9: 42–9. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.05.016
42. Stanzel B, Ader M, Liu Z, et al. Surgical approaches for cell therapeutics delivery to the retinal pigment epithelium and retina. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1186: 141–70. doi:10.1007/978-3-030-28471-8_6
43. Liu Z, Parikh BH, Tan QSW, et al. Surgical transplantation of human RPE stem cell-derived RPE monolayers into non-human primates with immunosuppression. *Stem cell Reports*. 2021; 16 (2): 237–51. doi: 10.1016/j.stemcr.2020.12.007
44. McGill TJ, Stoddard J, Renner LM, et al. Allogeneic Ipsc-Derived RPE cell graft failure following transplantation into the subretinal space in nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 1374–83. doi:10.1167/iovs.17-22467
45. Rezaei KA, Farrokhsiar L, Godowski K, Patel SC, Ernest JT. A model for xenogenic immune response. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000; 238: 352–8. doi: 10.1007/s004170050364
46. Ilmarinen T, Hiidenmaa H, Kööbi P, et al. Ultrathin polyimide membrane as cell carrier for subretinal transplantation of human embryonic stem cell derived retinal pigment epithelium. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0143669. doi: 10.1371/journal.pone.0143669
47. Gosset C, Lefaucheur C, Glotz D. New insights in antibody-mediated rejection. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23: 597–604. doi:10.1097/MNH.0000000000000069
48. Kennelly KP, Holmes TM, Wallace DM, O'Farrelly C, Keegan DJ. Early subretinal allograft rejection is characterized by innate immune activity. *Cell Transplant*. 2017; 26: 983–1000. doi: 10.3727/096368917X694697
49. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140: 805–20. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022
50. Tincam KJ, Djurdjev O, Magil AB. Glomerular monocytes predict worse outcomes after acute renal allograft rejection independent of C4d status. *Kidney Int*. 2005; 68: 1866–74. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00606
51. Ma FY, Woodman N, Mulley WR, Kanellis J, Nikolic-Paterson DJ. Macrophages contribute to cellular but not humoral mechanisms of acute rejection in rat renal allografts. *Transplantation*. 2013; 96: 949–57. doi:10.1097/TP.0b013e3182a4bafa
52. Kramer J, Chirco KR, Lamba DA. Immunological considerations for retinal stem cell therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1186: 99–119. doi:10.1007/978-3-030-28471-8_4

53. Yu C, Roubex C, Sennlaub F, Saban DR. Microglia versus monocytes: distinct roles in degenerative diseases of the retina. *Trends Neurosci.* 2020; 43: 433–49. doi: 10.1016/j.tins.2020.03.012
54. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 451–83. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532
55. Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol.* 1966; 5: 450–73.
56. Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res.* 2015; 45: 30–57. doi: c10.1016/j.preteyeres.2014.11.004
57. Cuenca N, Fernandez-Sanchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014; 43: 17–75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
58. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010; 32: 593–604. doi: 10.1016/j.immuni.2010.05.007
59. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000 Prime Rep.* 2014; 6: 13. doi: c10.12703/P6-13
60. Yin Y, Henzl MT, Lorber B, et al. Oncomodulin is a macrophage-derived signal for axon regeneration in retinal ganglion cells. *Nat Neurosci.* 2006; 9: 843–52. doi: 10.1038/nn1701
61. Suh HS, Zhao ML, Dericó L, Choi N, Lee SC. Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) expression in human microglia: differential regulation by inflammatory mediators. *J Neuroinflamm.* 2013; 10: 37. doi: 10.1186/1742-2094-10-37
62. Sugita S, Mandai M, Kamao H, Takahashi M. Immunological aspects of RPE cell transplantation. *Prog Retin Eye Res.* 2021; 84: 100950. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100950
63. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Светлова Е.В. и др. Особенности локальной экспрессии мРНК, IL-1 β , IL-18, CCL2/MCP-1 при моделировании атрофии пигментного эпителия и дегенерации сетчатки в эксперименте на кроликах. *Молекулярная медицина.* 2021; 2: 54–9. [Neroev V.V., Balatskaya N.V., Svetlova E.V., et al. Features of local expression of mRNA, IL-1 β , IL-18, CCL2/MCP-1 in the modeling of pigment epithelium atrophy and retinal degeneration in an experiment on rabbits. *Molecular medicine.* 2021; 2: 54–9 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-08
64. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Светлова Е.В. и др. Изучение локальной экспрессии мРНК генов медиаторов воспаления в модели атрофии ретиального пигментного эпителия и дегенерации сетчатки, индуцированной субретинальным введением физиологического раствора в эксперименте у кроликов. *Медицинская иммунология.* 2021; 23 (4): 813–8. [Neroev V.V., Balatskaya N.V., Svetlova E.V., et al. Examining locally expressed mra of inflammatory mediator genes in a model of retinal pigment epithelium atrophy and retinal degeneration induced by subretinal saline injection in rabbits. *Medical immunology (Russia).* 2021; 23 (4): 813–8 (In Russ.)]. https://doi.org/10.15789/1563-0625-ELE-2255
65. Нероева Н.В., Балацкая Н.В., Нероев В.В. и др. Особенности локальной экспрессии генов цитокинов иммунного ответа, трофических и вазорегулирующих факторов при моделировании атрофии ретиального пигментного эпителия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2021; 172 (10): 466–73. [Neroeva N.V., Balatskaya N.V., Neroev V.V., et al. Features of local expression of genes of immune response cytokines, trophic and vasoregulatory factors in the modeling of atrophy of the retinal pigment epithelium. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2021; 172 (10): 466–73 (In Russ.)]. https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-08
66. Fujii S, Sugita S, Futatsugi Y, et al. Strategy for personalized treatment of iPS-Retinal immune rejections assessed in cynomolgus monkey models. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (9): 3077. doi: 10.3390/ijms21093077
67. Bali S, Filek R, Si F, Hodge W. Systemic immunosuppression in high-risk penetrating keratoplasty: A Systematic Review. *J ClinMed Res.* 2016; 8 (4): 269–76. doi: 10.14740/jocmr2326w
68. Xian B, Huang B. The immune response of stem cells in subretinal transplantation. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6: 161. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0167-1
69. Crafoord S, Algvere PV, Kopp ED, Seregard S. Cyclosporine treatment of RPE allografts in the rabbit subretinal space. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78 (2): 122–9. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078002122.x
70. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet.* 2015; 385 (9967): 509–16. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61376-3

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — концепция и дизайн обзора, написание и финальное редактирование статьи; Н.В. Балацкая — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; Л.А. Катаргина — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; А.Г. Бриллиантова — сбор и анализ литературы, написание статьи.

Authors' contribution: N.V. Neroeva — concept and design of the review, writing and final editing of the article; N.V. Balatskaya — concept and design of the review, writing and final editing of the article; L.A. Katargina — concept and design of the review, writing and final editing of the article; A.G. Brilliantova — literature data collection and writing of the article.

Поступила: 04.03.2023. Переработана: 09.03.2023. Принята к печати: 10.03.2023
Originally received: 04.03.2023. Final revision: 09.03.2023. Accepted: 10.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке

Ангелина Грантовна Бриллиантова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Для контактов: Ангелина Грантовна Бриллиантова, angelinabrilliantova@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of retinal and optic nerve pathology

Natalya V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of the immunology and virology

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director

Angelina G. Brilliantova — PhD student, department of retinal and optic nerve pathology

For contacts: Angelina G. Brilliantova, angelinabrilliantova@gmail.com