

с отзывом, ознакомлен
11.06.2026 *С.В. Коротков*

Отзыв
на автореферат диссертации

Короткова Сергей Владимировича на тему «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Диссертационная работа С.В. Короткова представляет собой фундаментальное исследование, посвящённое разработке инновационной стратегии иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени с использованием мезенхимальных стволовых клеток и персонифицированного подхода к ведению реципиентов печёночного трансплантата.

Актуальность диссертационного исследования обусловлена нерешённой проблемой оптимизации иммуносупрессивной терапии в трансплантологии. Применение ингибиторов кальциневрина, являющихся препаратами выбора в посттрансплантационном периоде, ассоциировано с нефротоксичным эффектом, что приводит к развитию острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде трансплантации печени и формированию хронической болезни почек в отдалённом. Применение мезенхимальных стволовых клеток, обладающих иммуномодулирующими свойствами, открывает новые перспективы для решения этой проблемы.

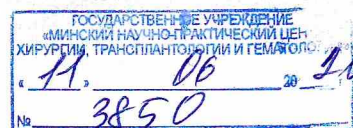
Научная новизна работы является одним из её главных достоинств и определяется оригинальностью концепции, методологических подходов и полученных результатов. Автором впервые в мировой практике проведено систематическое сравнительное исследование трёх способов применения МСК при трансплантации печени: локального внутрипортального введения, системного внутривенного введения и комбинированной терапии.

Особую научную ценность представляет применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для верификации присутствия введённых МСК в ткани трансплантата.

Впервые при трансплантации печени проведено детальное исследование динамики иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови и определены специфические изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, характеризующие толерантный иммунный статус.

Оригинальным является введение автором понятия «континуума почечного повреждения» при трансплантации печени, а также разработка и валидация молекулярно-генетических и иммунофенотипических биомаркеров иммунологической толерантности при трансплантации печени.

Методология исследования. Автором реализован комплексный дизайн, включающий несколько типов исследований: интервенционные рандомизированные проспективные сравнительные исследования для оценки эффективности различных способов применения МСК, наблюдательные ретроспективные аналитические исследования для определения факторов риска острого почечного повреждения, ретроспективное поперечное



аналитическое сравнительное исследование для оценки отдалённых результатов и обсервационное ретроспективное исследование для разработки биомаркеров иммунологической толерантности.

Корректность методологии подтверждается чёткостью критериев включения, невключения и исключения пациентов, а также сопоставимостью групп по основным клиничко-демографическим характеристикам и использованием валидированных шкал и классификаций (KDIGO, Child–Pugh, Banff).

Применение современных высокоинформативных методов исследования – многоцветной проточной цитофлюориметрии с оценкой более 20 субпопуляций лимфоцитов и дендритных клеток, молекулярно-цитогенетического исследование методом FISH с использованием ДНК-зондов, количественной оценки экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени, иммуногистохимического исследования экспрессии матриксной металлопротеиназы-10, определение уровня анти-HLA антител методом Lumindex – обеспечивает объективность и достоверность полученных данных.

Результаты исследования подтверждены корректной статистической обработкой с использованием адекватных методов непараметрической статистики, ROC-анализа и анализа выживаемости.

Практическая значимость исследования определяется разработкой трёх оригинальных методов клеточной терапии, каждый из которых имеет чёткие показания и протоколы применения.

Анализ отдалённых результатов, проведенный на большом клиническом материале показал, что клеточная терапия в раннем послеоперационном оказывает положительный долгосрочный эффект: снижается частота развития иммунологической дисфункции трансплантата с 40% до 22%, уменьшается частота образования анти-HLA антител с 20% до 5%, что свидетельствуют о стабильной иммунологической толерантности и позволяет минимизировать дозу такролимуса на 25% без ухудшения функции трансплантата. Минимизация дозы такролимуса обеспечивает нефропротективный эффект и снижает частоту развития хронической болезни почек с 68,2% до 23,4%.

Применение разработанных биомаркеров иммунологической толерантности – экспрессии гена ИЛ-4 и абсолютного количества CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов – позволяет неинвазивно оценить иммунологический статус реципиента, выявить субклинические формы хронического отторжения и обоснованно корректировать дозу иммуносупрессантов.

Внедрение результатов исследования подтверждается утверждением трёх инструкций по применению Министерством здравоохранения Республики Беларусь, получением патента на изобретение и включением разработанных методов в клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)».

Публикационная активность автора соответствует требованиям ВАК. По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе 18 статей

