

С 153 т/вож р/зичковани
9.06.2026 С.В. Коротков

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Короткова Сергея Владимировича на тему: «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

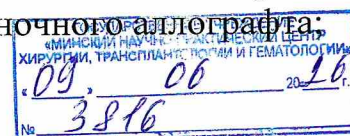
Проблема оптимизации иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной трансплантологии. Несмотря на значительные успехи в применении ингибиторов кальциневрина (ИКН), нефротоксические эффекты данных препаратов диктуют необходимость поиска альтернативных подходов к ведению реципиентов печёночного трансплантата. Острое почечное повреждение (ОПП) в периоперационном и раннем послеоперационном периодах остаётся серьёзным осложнением, негативно влияющим на результаты трансплантации печени.

Применение клеточных технологий с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК) открывает новые перспективы в достижении иммунологической толерантности при одновременном снижении медикаментозной нагрузки на организм реципиента. Однако до настоящего времени отсутствовали чётко разработанные протоколы применения МСК при трансплантации печени, не были определены показания к клеточной терапии, не изучены механизмы формирования толерантного иммунофенотипа и отдалённые результаты данного метода лечения.

Автором была поставлена цель улучшить результаты лечения пациентов после трансплантации печени путём разработки и внедрения новой стратегии иммуносупрессии, включающей персонафицированный подход к назначению иммуносупрессивной терапии на этапах раннего и позднего послеоперационного периода, применение клеточной терапии МСК с одновременным мониторингом биомаркеров иммунологической толерантности.

Для достижения поставленной цели автором были сформулированы и успешно решены следующие задачи:

- оценена клиническая эффективность локального и системного применения мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени;
- определены показания к проведению клеточной терапии у реципиентов печёночного трансплантата;
- разработан метод индукции иммуносупрессии с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе МСК у пациентов группы риска развития острого почечного повреждения;
- разработан метод иммуносупрессивной терапии с одновременным применением мезенхимальных стволовых клеток для лечения ОПП при трансплантации печени;
- оценена эффективность применения МСК в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов печёночного трансплантата.



- оценены отдалённые результаты применения мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени;
- разработаны биомаркеры иммунологической толерантности при трансплантации печени.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют существенную научную и практическую значимость, вносят значительный вклад в развитие трансплантологии как науки.

Впервые подтверждена безопасность и эффективность локального внутривенного интраоперационного введения МСК при трансплантации печени. Присутствие введённых клеток в трансплантате подтверждено методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на 7-е сутки после операции. Доказано, что данный способ введения не нарушает порталный кровоток и не сопровождается развитием местных или системных осложнений.

Впервые продемонстрирована эффективность системного двухэтапного внутривенного введения МСК как компонента комплексной иммуносупрессивной терапии. Установлено, что данный метод позволяет достичь адекватной глубины иммуносупрессии при более низких концентрациях такролимуса, что благоприятно влияет на почечную функцию.

Детально изучены механизмы иммуномодулирующего действия МСК. Впервые показано, что формирование толерогенного иммунофенотипа при использовании МСК в раннем послеоперационном периоде связано с активацией супрессорных Т- и В-лимфоцитов, подавлением эффекторных субпопуляций Т-хелперов, ЕК-клеток и определённых субпопуляций В-лимфоцитов при активации аутореактивных лимфоцитов.

Впервые определены факторы риска развития ОПП в периоперационном и раннем послеоперационном периодах при трансплантации печени. С использованием ROC-анализа установлены пороговые значения для интраоперационной кровопотери (≥ 1200 мл) и тяжести цирроза печени (≥ 10 баллов по шкале Child – Pugh), обладающие высокой прогностической ценностью.

Разработана и научно обоснована комплексная стратегия иммуносупрессивной терапии с применением МСК у реципиентов печёночного трансплантата, включающая метод индукции иммуносупрессии посредством комбинированного локального и системного введения МСК у пациентов группы риска ОПП, метод клеточной терапии периоперационного ОПП и метод применения МСК при такролимус-индуцированном ОПП.

Впервые установлено, что применение МСК в раннем послеоперационном периоде оказывает долгосрочный иммуномодулирующий эффект, проявляющийся снижением частоты развития реакций отторжения трансплантата в 1,8 раза, уменьшением образования *de novo* анти-НЛА антител в 4 раза и формированием иммунотолерантного фенотипа в позднем послеоперационном периоде. Формирование данного фенотипа позволяет безопасно минимизировать дозу ингибиторов кальциневрина на 25 %, что приводит к снижению частоты развития хронической болезни почек в 3 раза.

Впервые определены биомаркеры иммунологической толерантности – показатели экспрессии гена ИЛ-4 и абсолютного количества CD3+CD8+TEMRA-клеток – и доказана их диагностическая информативность для выявления субклинических форм хронического отторжения без проведения биопсии трансплантата.

В итоге проведённых исследований автором сформулированы следующие основные выводы и положения, выносимые на защиту:

1. Локальное внутрипортальное интраоперационное введение МСК в количестве 20×10^6 клеток приводит к ускоренному восстановлению функции трансплантата печени, обеспечивает иммуномодулирующий эффект и позволяет безопасно минимизировать дозу ингибиторов кальциневрина.

2. Системное двухэтапное внутривенное введение МСК в количестве 2×10^6 клеток/кг массы тела пациента ускоряет восстановление функции трансплантата, обеспечивает эффективную глубину иммуносупрессии и улучшает почечную функцию.

3. Показаниями к клеточной терапии МСК у реципиентов трансплантата печени являются периоперационный риск развития ОПП, острое почечное повреждение периоперационного генеза и нефротоксичность ИКН.

4. Разработанный метод индукции иммуносупрессии с использованием комбинированного локального и системного введения МСК у пациентов группы риска развития ОПП способствует восстановлению функции трансплантата, позволяет отсрочить и редуцировать дозу ИКН и оказывает нефропротективное действие.

5. Применение МСК у пациентов с периоперационным острым почечным повреждением и такролимус-индуцированным ОПП является эффективным способом иммуносупрессии, обеспечивающим нефропротективный эффект за счёт минимизации доз ИКН без увеличения частоты развития иммунологической дисфункции трансплантата печени.

6. Применение МСК в раннем послеоперационном периоде улучшает отдалённые результаты трансплантации печени за счёт формирования иммунотолерантного фенотипа, снижения частоты иммунологической дисфункции трансплантата и уменьшения частоты развития ХБП.

7. Экспрессия гена ИЛ-4 и абсолютное количество CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов являются диагностическими критериями иммунологической дисфункции трансплантата, что позволяет проводить неинвазивную диагностику хронического отторжения в отдалённом периоде трансплантации печени.

Практическая значимость работы подтверждается внедрением результатов исследования в клиническую практику ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». По материалам диссертации Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению, получен 1 патент на изобретение. Результаты работы включены в клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Трансплантация

печени (взрослое и детское население)», что подтверждает их практическую значимость и готовность к широкому клиническому использованию.

Диссертационная работа Короткова Сергея Владимировича на тему «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, является завершённым научным трудом, имеющим важное научное и практическое значение для трансплантологии.

Ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы Короткову Сергею Владимировичу целесообразно присудить за:

- разработку и обоснование концепции иммуносупрессивного ведения реципиентов трансплантата печени с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе МСК;

- создание оригинального протокола индукции иммуносупрессии с сочетанным регионарным и системным введением клеточного продукта, а также специализированные режимы иммуносупрессии при периоперационном и такролимус-ассоциированном ОПП, обеспечивающие ускоренное восстановление почечной функции за счёт отсроченного начала приёма и целенаправленного снижения экспозиции такролимуса;

- установление и верификацию закономерностей формирования толерантного иммунного фенотипа в условиях применения МСК при трансплантации печени, характеризующегося перераспределением субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови и служащих научной основой для персонализированного подбора интенсивности иммуносупрессивной терапии;

- научное обоснование включения МСК в протоколы трансплантации печени, подтверждение профиля безопасности и клинической результативности их использования, а также демонстрацию пролонгированного иммуномодулирующего эффекта данного вида клеточной терапии;

- создание и внедрение метода прогностической оценки иммунореактивного статуса пациентов после трансплантации печени, позволяющего количественно и качественно определять требуемую глубину и длительность проводимой иммуносупрессивной терапии.

Научная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени.

Рекомендую разместить данный отзыв на сайте учреждения.

Заслуженный деятель науки РБ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей хирургии
УО «Гродненский государственный
медицинский университет»


Подпись: *Гарелик П.В.* Заверил:
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
Учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
О.К. Касперович
02 06 2016 г.
Гарелик П.В.