

С 03/11/2026 ознакомки  
8.06.2026 С.В. Коротков

### Отзыв официального оппонента

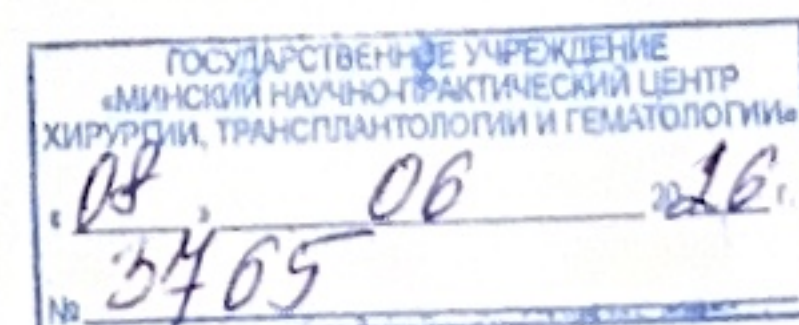
доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Борисова Алексея Викторовича на диссертацию Короткова Сергея Владимировича на тему «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, представленную для защиты в Совет Д 03.03.01 при ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите, со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

Диссертационная работа Короткова Сергея Владимировича «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» посвящена актуальной проблеме медицины, и в частности, трансплантологии – улучшению результатов лечения пациентов после трансплантации печени путём разработки и внедрения новой стратегии иммуносупрессии, включающей персонализированный подход к назначению иммуносупрессивной терапии на этапах раннего и позднего послеоперационного периода, применение клеточной терапии и мониторинг биомаркеров иммунологической толерантности. По своей цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования представленная работа соответствует отрасли «медицинские науки» и специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

### Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертационного исследования Короткова Сергея Владимировича обусловлена рядом фундаментальных и прикладных проблем современной трансплантологии. Ведение пациентов, перенесших трансплантацию, являющуюся радикальным методом лечения терминальных стадий заболевания печени, требует соблюдения баланса между эффективной профилактикой отторжения трансплантата и минимизацией тяжелых побочных эффектов иммуносупрессивной терапии. Автор диссертации акцентирует внимание на том, что токсичность препаратов, высокий риск инфекционных и онкологических осложнений, а также



метаболические нарушения представляют собой последствия пожизненной иммуносупрессии, которая необходима для обеспечения функционирования трансплантата. Особое значение приобретает проблема нефротоксичности ингибиторов кальциневрина, составляющих основу современных протоколов иммуносупрессии. Развитие острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде, является предиктором значительного увеличения риска потери трансплантата и летальности. Диссертантом четко обозначена важная клиническая проблема: снижение дозы ингибиторов кальциневрина для профилактики почечного повреждения приводит к росту частоты острого отторжения трансплантата, что делает стандартные подходы недостаточно эффективными и требует поиска принципиально новых решений.

### **Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту**

Диссертационная работа Короткова С.В. основана на глубоком понимании механизмов иммунной модуляции мезенхимальных стволовых клеток, которые позволяют использовать их в клинической практике трансплантации печени. Продемонстрирована обоснованность различных путей введения МСК. Установлено, что как локальная (интрапортальная), так и системная (внутривенная) инфузия клеток оказывает выраженный органопротективный эффект, способствующий быстрому восстановлению функции трансплантата, и иммуносупрессивное действие, которое создает «окно возможностей» для безопасного управления стандартной иммуносупрессивной терапией. На основе этого автором были четко очерчены клинические фенотипы реципиентов, для которых клеточная терапия с использованием МСК является наиболее перспективной - это пациенты с высоким риском периоперационных осложнений, включая тяжесть состояния до операции и массивную интраоперационную кровопотерю.

На основе полученных данных предложен инновационный алгоритм - протокол персонифицированной клеточной иммунокоррекции. Данная стратегия предусматривает дифференцированное применение МСК не только для индукции иммуносупрессии у пациентов группы риска, но и для иммуносупрессии при уже возникшем остром почечном повреждении. Это позволяет решить одну из актуальных проблем трансплантологии - безопасно минимизировать дозы нефротоксичных ингибиторов кальциневрина в наиболее уязвимый период без угрозы развития отторжения.

Особую ценность с точки зрения иммунологии представляет то, что в работе впервые детально охарактеризован механизм индукции толерогенного состояния под действием МСК у реципиентов трансплантата печени на клеточном уровне. Изучены изменения иммунного баланса – происходит не просто общее подавление иммунитета, а его глубокая реконфигурация. Доказано, что терапия МСК приводит к активации и экспансии ключевых регуляторных популяций лимфоцитов (Т-reg и В-reg) на фоне подавления агрессивных эффекторных звеньев, таких как Т-хелперы памяти и ЕК-клетки.

Весьма значимым результатом диссертационного исследования является доказательство формирования под влиянием МСК устойчивого, долгосрочного иммунотолерантного фенотипа. Он проявляется в снижении аллореактивности (уменьшение числа цитотоксических Т-лимфоцитов и зрелых В-клеток) и стойком подавлении гуморального ответа (снижение продукции de novo анти-HLA антител). Благодаря чему обеспечивается возможность безопасной минимизации иммуносупрессии и, как следствие, значительное снижение частоты развития хронической болезни почек. Автором также предложен эффективный метод мониторинга этого состояния, который основан на идентификация информативных биомаркеров (экспрессия гена ИЛ-4, количество CD3+CD8+TEMRA-клеток), позволяющих верифицировать иммунную реактивность и выявлять субклиническое отторжение без необходимости проведения инвазивной биопсии.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе С.В. Короткова, являются обоснованными, достоверными и логически вытекают из результатов проведенного исследования. Достоверность обеспечивается рядом факторов.

Работа основана на анализе большого клинического материала: в исследование включено 307 пациентов, перенесших трансплантацию печени. Дизайн исследования адекватен. Автором проведены как проспективные рандомизированные сравнительные исследования для оценки эффективности предложенных методов, так и ретроспективные аналитические исследования для выявления факторов риска. Четко определены критерии включения и исключения пациентов, а также проведено сравнение групп по наиболее значимым показателям, что

подтверждает их исходную сопоставимость и повышает обоснованность полученных результатов.

Для решения поставленных задач был применен комплекс современных и адекватных методов исследования, включая морфологический анализ с иммуногистохимическими исследованиями, многоцветную проточную цитометрию, молекулярно-генетические и иммуносерологические методики. Использование высокотехнологичного оборудования позволило получить объективные и точные данные о клеточных и молекулярных механизмах иммунотолерантности.

Статистическая обработка данных выполнена на высоком уровне с использованием современных пакетов прикладных программ («Statistica 8.0», «MedCalc v. 11.0»). Выбор непараметрических методов анализа адекватен характеру распределения данных. Применение ROC-анализа позволило определить клинически значимые пороговые значения для выявленных факторов риска и биомаркеров, что обеспечивает результатам практическую ценность.

Выводы, сформулированные в диссертации, логично вытекают из представленных результатов и полностью им соответствуют. Каждое из положений, выносимых на защиту, последовательно доказано в соответствующих главах диссертации.

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов подтверждается их широкой апробацией и внедрением в клиническую практику. Основные положения работы были доложены на 14 крупных международных и республиканских конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе 18 статей в рецензируемых научных журналах. Практическая значимость исследования подтверждена патентом на изобретение, тремя инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь, включением разработанных методов лечения в национальный клинический протокол «Трансплантация печени».

Таким образом, совокупность большого клинического материала, корректного дизайна исследования, применения современных методов анализа и статистической обработки, а также широкого практического внедрения результатов не оставляет сомнений в научной обоснованности и достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации С.В. Короткова.

## **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Научная значимость работы заключается в разработке и обосновании стратегии персонализированного ведения реципиентов печени. Автором предложен патогенетически обоснованный подход к минимизации нефротоксичности ингибиторов кальциневрина - основного класса иммуносупрессантов. В работе впервые установлен механизм индукции толерогенного состояния под действием МСК. Продемонстрировано перераспределение иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации аллоиммунного ответа: установлена активация супрессорных звеньев (Treg, Breg) и одновременное подавление эффекторных субпопуляций (CD3+CD4+TEM-клеток, ЕК-клеток). Все это вносит существенный вклад в понимание механизмов иммуномодулирующего действия МСК в клинических условиях. Существенной научной значимостью обладает идентификация и установление значимости биомаркеров иммунологической толерантности: экспрессия гена ИЛ-4 и абсолютное количество CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов. Применение данных маркеров позволяет перейти от стандартных протоколов к персонализированному ведению пациентов. Автором была доказана их высокая диагностическую информативность в том числе для выявления субклинических форм хронического отторжения.

Практическая значимость диссертационного исследования подтверждается внедрением результатов в клиническую практику: разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь три инструкции по применению биомедицинского клеточного продукта на основе МСК при трансплантации печени, полученные данные включены в клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)», что свидетельствует о высокой степени доказательности, безопасности и воспроизводимости результатов и их готовности к широкому клиническому использованию.

С экономической точки зрения, предложенная стратегия ведет к оптимизации расходов на лечение, что достигается за счет сокращения сроков госпитализации (в том числе в отделении интенсивной терапии), снижения потребности в дорогостоящих многокомпонентных схемах иммуносупрессии и уменьшения частоты проведения инвазивных биопсий. Экономический эффект также заключается в долгосрочной перспективе, так как установленное в исследовании трехкратное снижение частоты развития хронической болезни почек позволяет предотвратить существенные затраты,

связанные с лечением терминальной почечной недостаточности, проведением диализа и, в конечном итоге, трансплантацией почки.

Социальная значимость работы проявляется в существенном улучшении качества жизни пациентов. Минимизация дозы такролимуса и снижение частоты отторжения приводит будет способствовать уменьшению числа таких тяжелых осложнений, как метаболический синдром, онкологических и инфекционных заболеваний. Профилактика ХБП предотвращает раннюю инвалидизацию пациентов и сохраняет их социальную и трудовую активность.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационного исследования С.В. Короткова опубликованы в полном объеме и соответствуют требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям по медицинским наукам.

*Общая характеристика публикаций.* По материалам диссертации опубликовано 34 научные работы, из них 11 работ – в зарубежных изданиях, что свидетельствует о международном признании результатов исследования. Общий объем публикаций в рецензируемых изданиях составляет 14,07 авторских листа.

*Статьи в рецензируемых научных журналах.* Основные результаты диссертационного исследования изложены в 18 статьях, опубликованных в научных рецензируемых журналах, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, в том числе: 16 статей опубликованы в ведущих рецензируемых изданиях Республики Беларусь («Медицинские новости», «Гепатология и гастроэнтерология», «Хирургия. Восточная Европа», «Военная медицина», «Наука и инновации», «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук», «Здравоохранение»); 2 статьи опубликованы в профильных специальности зарубежных журналах, индексируемых в международных базах данных («Вестник трансплантологии и искусственных органов», «Трансплантология»). Публикации охватывают все ключевые аспекты диссертационного исследования: обоснование эффективности локального и системного применения МСК, определение факторов риска острого почечного повреждения, разработку методов индукции иммуносупрессии и лечения ОПП с использованием МСК, оценку отдаленных результатов, идентификацию биомаркеров иммунологической толерантности.

*Публикации в сборниках.* Материалы диссертации представлены в 2 статьях в сборниках научных трудов и 9 работах в сборниках тезисов докладов и материалов конференций.

*Апробация на международных и национальных конференциях.* Результаты исследования доложены и обсуждены на международных и республиканских научных конференциях, что свидетельствует о высоком международном интересе к проведенному исследованию.

*Нормативные документы и внедрение в практику.* Особую практическую значимость представляет тот факт, что по материалам диссертации Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению, получен 1 патент на изобретение. Значимым достижением является включение результатов диссертационного исследования в клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» (утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 31 от 13.02.2023, глава 9, п. 77.5, с. 127).

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа С.В. Короткова и ее автореферат оформлены в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Диссертация изложена на 235 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики, аналитического обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, 8 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Содержание глав логически взаимосвязано и последовательно раскрывает поставленные в диссертации задачи.

Иллюстративный материал, который включает 84 таблицы и 22 рисунка, информативен, дополняет текстовую часть работы и отражает полученные результаты. Библиографический список содержит 354 литературных источника, в том числе актуальные публикации в ведущих отечественных и зарубежных изданиях, что свидетельствует о глубокой проработке автором современного состояния изучаемой проблемы. Ссылки на литературные источники в тексте диссертации и оформление списка литературы соответствуют установленным стандартам.

Автореферат диссертации по своему содержанию, объему и структуре полностью соответствует установленным требованиям и адекватно отражает

основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы.

Замечаний по оформлению диссертации и автореферата не имеется.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Анализ диссертационной работы, автореферата и публикаций С.В. Короткова позволяет констатировать, что исследование характеризуется высоким методологическим уровнем. Применение современного комплекса научных методик и корректных статистических подходов в полной мере отражает значимость и актуальность решаемых задач. Результаты исследования изложены последовательно и структурированно, демонстрируя глубокое понимание автором исследуемой научной проблемы.

Уровень проведенной работы, всесторонний анализ результатов и существенный личный вклад автора свидетельствуют о его высокой научной квалификации, отвечающей требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

### **Замечания по диссертации**

1) В работе встречаются стилистические и орфографические ошибки, а также необозначенные сокращения.

2) Отсутствует теоретическое обоснование дозировки мезенхимальных стволовых клеток при внутривенном введении.

3) Не вполне понятно утверждение «Клиническое значение отсутствия корреляции между концентрацией такролимуса и уровнем АСТ подтверждает иммуносупрессивную эффективность МСК».

4) Не рассмотрено какие конкретно осложнения у пациентов подразумевались под «артериальными» и «венозными».

5) Неудачным представляется выражение «разработка маркеров», более точно – «выявление маркеров» или «определение маркеров».

Данные замечания не носят принципиального характера и несколько не умаляют всех достоинств работы.

### **Заключение**

На основании изучения рукописи диссертации, автореферата, публикаций соискателя можно считать диссертационную работу Короткова Сергея Владимировича «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» завершённой, квалификационной,

самостоятельной работой на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

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

- разработку оригинального метода индукции иммуносупрессивной терапии с применением мезенхимальных стволовых клеток, включающего комбинированное локальное и системное введение МСК у пациентов группы риска острого почечного повреждения, способствующего ускоренному восстановлению почечной функции после трансплантации печени;

- разработку и обоснование эффективного инновационного метода иммуносупрессивной терапии с применением системного введения биомедицинского клеточного продукта на основе МСК у пациентов с периоперационным и медикаментозным острым почечным повреждением, обеспечивающего нефропротективный эффект за счет безопасной минимизации доз ингибиторов кальциневрина,

- установление иммунобиологических механизмов формирования толерогенного иммунофенотипа при использовании мезенхимальных стволовых клеток, характеризующихся реорганизацией субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, а именно: активацией супрессорных Т- и В-лимфоцитов, снижением эффекторных субпопуляций Т-хелперов (эффекторных клеток памяти), снижением уровня ЕК-клеток, общего количества В-лимфоцитов, наивных В-клеток, МЗВ-клеток и повышением уровня аутореактивных В1а-лимфоцитов,

- за доказательство пролонгированного иммуносупрессивного эффекта мезенхимальных стволовых клеток при периоперационном применении, сохраняющегося в отдалённом периоде трансплантации печени, что проявляется снижением эффекторов клеточного звена аллоиммунного ответа (CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов) и субпопуляций В-лимфоцитов (МЗВ-клеток, Вm1-клеток) и повышением уровнем плазмацитоидных дендритных клеток, а также снижением частоты развития иммунологической дисфункции трансплантата и уменьшением образования de novo анти-HLA антител.

- за идентификацию и валидацию новых неинвазивных биомаркеров иммунологической толерантности - экспрессии гена ИЛ-4 и абсолютного количества цитотоксических терминально-дифференцированных эффекторных Т-клеток памяти, позволяющих проводить неинвазивную диагностику иммунологической дисфункции трансплантата в отдалённом

периоде и осуществлять персонифицированный подход к назначению иммуносупрессивной терапии.

Доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры нервных и  
нейрохирургических болезней  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»



А.В. Борисов



М.А.Ермачёнок