

С. В. Коротков, доктор медицинских наук  
9.06.2026

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом клеточных биотехнологий ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

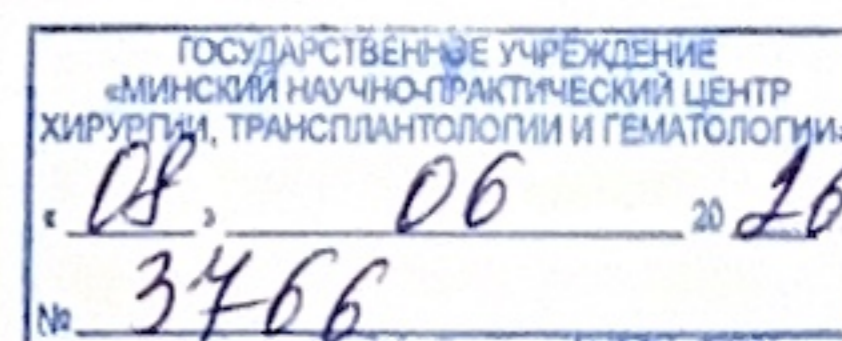
Потапнёва Михаила Петровича

на диссертацию Короткова Сергея Владимировича

«Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени», представленную для защиты в Совет Д 03.03.01 при ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

### Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Короткова С.В. «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» решает крупную научно-практическую задачу разработки и внедрения новых методов комплексной иммуносупрессивной терапии с применением мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени, направленных на снижение осложнений иммуносупрессивной терапии и разработку биомаркеров иммунологической толерантности, что обеспечивает персонифицированный подход к назначению иммуносупрессии после трансплантации печени. Работа соответствует отрасли «медицинские науки», специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы (п. 1 - «... Обоснование необходимости внедрения в практику новых направлений трансплантации органов и тканей человека, а также искусственных органов, изучение физиологических и патологических реакций организма в ответ на контакт с искусственными, аутологичными либо чужеродными биологическими материалами, а также характера изменений самих материалов в результате ответа макроорганизма.»; п. 5 - «... Разработка методов контроля безопасности длительного замещения структуры и функции органов и тканей, направлений преодоления реакций тканевой несовместимости, методов создания временной или постоянной толерантности организма к чужеродным тканевым структурам и материалам.»; п. 8 – «Изучение особенностей взаимодействия искусственных органов или донорских биологических трансплантатов с собственными системами жизнеобеспечения реципиента. Изучение этиологии, патогенеза, профилактики и коррекции патологических реакций, связанных с биологической несовместимостью органов и тканей реципиента при внедрении в него чужеродных клеток и тканевых структур.»; п. 13 -



«Профилактика и лечение осложнений при/после трансплантации органов и тканей.»; п. 14 - «Профилактика, прогнозирование и лечение реакции отторжения донорских органов и тканей.»)

### Актуальность

Нерешенной проблемой современной трансплантологии является установление оптимального соотношения между эффективностью иммуносупрессивной терапии и снижением ее нежелательных эффектов. Такролимус является основным используемым иммуносупрессантом - ингибитором кальциневрина, обеспечивающим профилактику и лечение отторжения аллографта в ранние и отдаленные сроки после операции. Негативной стороной его применения является нефротоксичность, что приводит к трехкратному увеличению госпитальной летальности и более чем двукратному повышению частоты развития хронической болезни почек. В то же время снижение его дозировки сопровождается возрастанием частоты отторжения трансплантата. Одним из разрабатываемых за последние 10-15 лет направлений является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека, обладающих иммуносупрессивными и регенеративными свойствами. При этом показано, что МСК обладают не только иммуномодулирующим действием, снижая гиперактивный иммунный и воспалительный ответ организма реципиента на трансплантат печени, но и оказывают витальное действие на гепатоциты, снижают уровень их апоптотической гибели, обеспечивая паракринно их нормальное функционирование – продукцию альбумина и других белков. Эта исследовательская работа проводится в настоящее время, и пока отсутствуют стандартизированные клинические протоколы использования МСК при трансплантации печени и валидированные биомаркеры мониторинга его эффективности. Поэтому проведение проспективного исследования эффективности и безопасности применения МСК для обеспечения лучшего приживления трансплантата, снижения иммунной реакции реципиента на оперативное вмешательство и трансплантируемый орган, профилактики осложнений, замещения иммуносупрессивных фармакологических средств, а также установления биомаркеров иммунологической толерантности у реципиентов трансплантата печени является актуальным направлением трансплантологии. Представленное исследование нацелено на решение указанных задач и обладает высокой клинической значимостью.

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

Научная новизна выносимых на защиту положений состоит в установлении безопасности и клинической эффективности регенеративного (витального) и иммуномодулирующего действия внутрипортального интраоперационного введения МСК, их системного применения при наличии факторов риска развития осложнений, а также для терапии развития осложнения иммуносупрессивной терапии - острого почечного отторжения.

Впервые предложена стратегия использования аллогенных МСК на различных этапах трансплантации печени. Разработан метод индукции иммуносупрессии на основе комбинированного локального и системного введения МСК. При периоперационном и такролимус-индуцированном почечном повреждении показана эффективность витального действия МСК по ускорению восстановления почечной функции, что позволило отсрочить назначение и снизить дозу ингибиторов кальциневрина.

Впервые предложен и охарактеризован иммунотолерантный фенотип лимфоцитов периферической крови пациентов, получивших биомедицинский клеточный продукт на основе МСК и включающий снижение содержания субпопуляций CD3+CD8+CD45RA+CD62L- (TEMRA) Т-киллерных клеток; уменьшением общего количества CD119+CD27+IgD+IgM+ (MZB) и CD19+CD27+IgD-IgM- (Bm1) субпопуляций В лимфоцитов.

Соискателем установлено, что дополнительное применение МСК 2-4 раза в отдаленном периоде трансплантации печени уменьшает частоту эпизодов отторжения трансплантата, снижает образование de novo анти-HLA антител, способствует формированию иммунотолерантного фенотипа вследствие снижения эффекторов клеточного звена иммунного ответа – цитотоксических CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов, а также приводит к уменьшению субпопуляций В-лимфоцитов (MZB-клеток, Bm1-клеток) и повышению уровня плазмоцитоидных дендритных клеток, что обеспечивает возможность минимизации дозы такролимуса и снижения частоты развития хронической болезни почек.

Впервые доказана диагностическая ценность показателей экспрессии гена ИЛ-4 и абсолютного количества CD3+CD8+TEMRA-клеток в качестве биомаркеров иммунологической толерантности.

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

Сформулированные в диссертации Короткова С.В. заключительные выводы и рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на результатах 5 интервенционных рандомизированных проспективных сравнительных исследований для оценки эффективности различных способов применения МСК, 2 наблюдательных ретроспективных аналитических исследования для определения факторов риска острого почечного повреждения, ретроспективном поперечном аналитическом сравнительном исследовании для оценки отдалённых результатов и наблюдательном ретроспективном исследовании для разработки биомаркеров иммунологической толерантности. Сформулированные выводы и практические рекомендации по применению МСК являются обоснованными, включены в клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)», утвержденный постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 31 от 13.02.2023 г.

Методы статистического анализа данных, включающие компьютерные пакеты программ: «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., USA) и «MedCalc v. 11.0» (MedCalc, Belgium) использованы корректно.

Научные положения, выносимые на защиту, выстроены логично, базируются на объективном анализе полученного материала, полностью отражают основные результаты исследования. Выводы вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленной цели и задачам.

Выполненная работа характеризуется высоким методологическим уровнем, использованием современных методов исследования и статистического анализа данных. Достоверность полученных результатов, обоснованность выносимых на защиту выводов и рекомендаций по их практическому использованию не вызывают сомнений. С учетом изложенного, диссертационную работу Короткова С.В. следует считать завершённым научно-обоснованным квалификационным исследованием.

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

Научная значимость работы состоит в:

- 1) разработке новой стратегии иммуносупрессивной терапии, базирующейся на комбинированном (локальном и системном)

использовании аллогенных МСК и персонифицированном назначении иммуносупрессантов при трансплантации печени,

2) выявлении особенностей формирования толерантного иммунофенотипа периферической крови реципиента, что характеризуется снижением/перераспределением иммунокомпетентных CD3+CD8+CD45RA+CD62L- (TEMRA) Т-киллерных клеток; уменьшением общего количества CD119+CD27+IgD+IgM+ (MZB) и CD19+CD27+IgD-IgM- (Bm1) субпопуляций В лимфоцитов,

3) идентификации биомаркеров иммунологической толерантности реципиента на этапах терапии при проведении трансплантации печени,

4) установлении эффекта и биомаркеров длительного иммуносупрессивного и регенеративного действия клеточной терапии с использованием МСК на состояние трансплантата (печени) и почек.

Практическая значимость диссертационного исследования обусловлена: 1) созданием и внедрением 3-х методов применения биомедицинского клеточного продукта на основе МСК при трансплантации печени, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь в форме инструкций по применению и включенных в клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)», что свидетельствует об их готовности к широкому клиническому использованию; 2) возможностью неинвазивного иммунологического мониторинга реципиента без проведения пункционной биопсии трансплантата.

Выполненная диссертационная работа имеет значительную социальную значимость. Социальная значимость разработанной стратегии иммуносупрессивной терапии заключается в: 1) повышении качества жизни пациентов посредством снижения частоты и тяжести осложнений, обусловленных отторжением и применяемыми иммуносупрессантами, 2) профилактике инвалидизации пациентов вследствие развития хронической болезни почек, 3) минимизации психологической нагрузки, связанной с необходимостью выполнения биопсий трансплантата, 4) повышении эффективности высокотехнологичной медицинской помощи. (трансплантации органов и тканей). Экономическая эффективность достигнутых результатов обусловлена: 1) сокращением сроков стационарного лечения и пребывания в отделении интенсивной терапии, 2) уменьшением дозировок и компонентов пожизненной иммуносупрессивной терапии; 3) снижением расходов на терапию отторжения трансплантата; 4) уменьшении затрат на лечение хронической болезни почек; 5) снижении расходов на выполнение пункционной биопсии трансплантата.

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

По теме диссертационного исследования опубликовано 34 научных работы (11 за рубежом), в том числе 18 статей в научных рецензируемых журналах (14,07 авт. листа), из них 16 статей опубликованы в изданиях Республики Беларусь, 2 – в зарубежных журналах; 2 статьи в сборниках научных трудов, 9 работ в сборниках тезисов докладов и материалов конференций. По теме диссертации Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению, получен 1 патент. Результаты диссертации включены в клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» (утв. пост. Совета Министров Республики Беларусь № 31 13.02.2023).

Результаты диссертационного исследования апробированы на международных конгрессах и съездах, а также на республиканских научно-практических конференциях, форумах и симпозиумах.

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

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий и инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы, автореферата и публикаций по теме диссертации. Работа сформирована в традиционном стиле и состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, 8 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и 5 приложений. Работа содержит 84 таблицы на 33 страницах и 22 рисунка на 10 страницах. Библиографический список включает 354 использованных литературных источников и 34 публикации соискателя.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает цель, задачи, основные положения диссертации, выводы.

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

Изучение представленной диссертации, автореферата и научных публикаций дает основание утверждать, что данная работа выполнена на высоком методологическом уровне. Использование современных, соответствующих поставленным целям и задачам исследовательских методов и статистических подходов к анализу данных, свидетельствует о её актуальности и значимости. Результаты исследования базируются на выполнении 3 НИР, где соискатель был ответственным исполнителем, и

одного персонального гранта Президента Республики Беларусь в области науки. Материалы исследования изложены логично и последовательно с глубоким анализом рассматриваемой научной проблемы.

Качество проведенной работы, применение современных методов исследования, всесторонний анализ результатов и существенный личный вклад автора в выполнение исследования 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**

Замечания. В работе встречаются стилистические и орфографические ошибки, нестандартные сокращения, имеет место недостаточно развернутое название отдельных таблиц, не всегда в таблицах имеется указание количество исследованных пациентов.

Вопросы:

1). Как можно объяснить иммуномодулирующее (или витальное) действие аллогенных МСК на нормализацию показателей АСТ, АЛТ, билирубина, МНО плазмы крови на 4-й день после трансплантации печени?

2). В среднем Вы получили снижение уровня такролимуса в посттрансплантационном периоде на 25% при применении МСК. Есть ли факторы, позволяющие выделить группу пациентов с высоким и низким уровнем ответа на МСК-терапию по показателю снижения дозы такролимуса?

3). Как можно объяснить действие клеточной терапии на основе МСК на функцию печени (продукцию АСТ, АЛТ, билирубин, ГТТП) и развитие хронической болезни почек в отдаленный период наблюдения (1-8 лет) при комбинированной иммуносупрессивной терапии?

Данные замечания не носят принципиального характера и не умаляют значение работы по установлению биомаркеров и их значений для определения тактики и стратегии применения МСК в периоперационном периоде трансплантации печени.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Короткова Сергея Владимировича «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» по актуальности, объему проведенных исследований, новизне достигнутых результатов, практической значимости является завершённой, квалификационной, самостоятельной работой на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы Короткову Сергею Владимировичу можно присудить за разработку стратегии иммуносупрессивной терапии с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе МСК у реципиентов трансплантата печени, включающей:

- применение комбинированного (локального и системного) введения аллогенных МСК в периоперационном периоде;

- метод иммуносупрессивной терапии при возникновении периоперационного острого повреждения почек;

- метод клеточной терапии с использованием МСК при развитии такролимус-индуцированного острого почечного повреждения, позволяющего отложить назначения и минимизации целевой концентрации такролимуса в периферической крови;

- выявление и обоснование закономерностей формирования толерантного иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови при применении МСК при трансплантации печени,


- доказательство безопасности и эффективного длительного клинического эффекта комбинированной иммуносупрессивной терапии, включающей применение МСК при трансплантации печени,

- за разработку прогностически значимого метода оценки иммунологического статуса, включающего содержание CD3+CD8+ TEMRA лимфоцитов и экспрессию гена ИЛ-4 у пациентов после трансплантации печени, позволяющего определять необходимую глубину проводимой иммуносупрессивной терапии.

Согласен с размещением отзыва официального оппонента диссертации на сайте государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделом клеточных  
биотехнологий ГУ «Республиканский  
научно-практический центр трансфузиологии  
и медицинских биотехнологий», д.м.н., профессор



М.П. Потапнёв

