

с отзывом описанном
3.06.2026 В. С.В. Коротков

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по
поликлинической работе
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

А.В. Жарикова

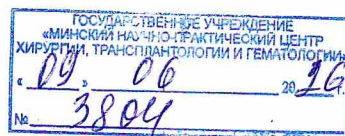
3 июня 2026 года



ОТЗЫВ ОПОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» на диссертацию Короткова Сергея Владимировича «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы в совет по защите диссертаций Д 03.03.01 при государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

В соответствии с п. 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 г. №180), п.п. 38, 44, 45 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 №19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19.08.2022 №2, от 03.06.2024 № 4), на основании решения совета по защите диссертаций Д 03.03.01 при государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (далее - ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии») в соответствии с приказом директора государственного учреждения «Республиканский научный практический центр радиационной медицины и экологии человека» (далее – ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») от 25.05.2026 г. №218-од, 3 июня 2026 года проведено расширенное заседание Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с привлечением специалистов клинических подразделений, имеющих ученые степени, сотрудников кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 7) по обсуждению диссертации Короткова Сергея Владимировича «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24- трансплантология и искусственные органы.



Председатель научного собрания: заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», доктор медицинских наук, профессор Мицура Виктор Михайлович.

Эксперт по диссертации: заместитель директора (по медицинской части), ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», доктор медицинских наук, доцент Зыблева Светлана Валерьевна.

Секретарь научного собрания: ученый секретарь ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», кандидат биологических наук Веялкина Наталия Николаевна.

Заседание научного собрания состоялось 03.06.2026 г. в 12.00.

На расширенном заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» С.В. Коротковым представлен доклад по диссертации, содержащий основные результаты исследования. Соискателю заданы вопросы, на которые получены полные ответы. Диссертация выполнена соискателем в ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» под руководством научного консультанта, д.м.н., профессора Руммо Олега Олеговича – директора ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии».

В выступлении эксперта заместителя директора (по медицинской части), ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н, доцента Зыблевой С.В. были изложены основные положения проекта отзыва диссертации, в котором отражены следующие разделы:

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

Диссертация, представленная к защите, по цели, содержанию, научной новизне, положениям, выносимым на защиту, объекту, предмету, методам исследования, полученным результатам и сделанным на их основе выводам соответствует 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. 6 («Научное обоснование применения органов и тканей, полученных от животных, человека или выращенных в искусственных

условиях. Разработка методов клеточной трансплантации и системы удаления дефектных клеток, направлений клеточной инженерии, реконструкции тканей и органов человека с использованием сложных композиций клеточного материала и биологических или синтетических субстанций ...»), 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.») паспорта специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 4 июля 2018 г. № 161, отрасли – медицинские науки.

Научный вклад соискателя в разработку научной проблемы с оценкой его значимости

Диссертационная работа выполнена на базе государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» под руководством научного консультанта, доктора медицинских наук, профессора, академика НАН Беларуси, директора государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» Руммо Олега Олеговича.

Диссертационная работа вносит вклад в решение одной из ключевых проблем современной трансплантологии – проблему осложнений иммуносупрессивной терапии – посредством разработки новых альтернативных методов иммуносупрессии с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и прогнозирования выраженности иммунного ответа на аллоантигены трансплантата.

Диссертация выполнена в рамках следующих НИР, в которых автор являлся ответственным исполнителем:

1. «Разработать и внедрить метод комплексной иммуносупрессивной терапии пациентов после органной трансплантации с применением мезенхимальных стволовых клеток», государственная программа «Новые методы оказания медицинской помощи» на 2014–2016 годы, подпрограмма: «Трансплантация клеток, тканей и органов» (№ государственной регистрации 20150028 от 15.01.2015, сроки выполнения 01.10.2014–30.09.2016 гг.).

2. «Разработать и внедрить метод лечения патологических состояний, требующих коррекции иммунологической реактивности у пациентов после трансплантации печени и почек с использованием клеточных биотехнологий (терапия Т-регуляторными лимфоцитами и локальная иммунотерапия трансплантатов мезенхимальными стволовыми клетками) и технологий экстракорпорального фотофереза», государственная программа «Научные технологии и техника» на 2016–2020 гг. (раздел «Медицинские биотехнологии»), подпрограмма 1 «Инновационные биотехнологии 2020» (№ государственной регистрации 20181831 от 02.11.2018, сроки выполнения 01.01.2018–31.12.2020).

3. «Разработать и внедрить методы медицинской профилактики и лечения почечной недостаточности при трансплантации печени», государственная программа «Научные технологии и техника» на 2021–2025 годы, подпрограмма «Инновационные биотехнологии» (раздел 5) (№ государственной регистрации 20214059 от 24.12.2021, сроки выполнения 01.07.2021–30.06.2024 гг.).

Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта Президента Республики Беларусь в области науки (распоряжение президента Республики Беларусь «О предоставлении грантов Президента Республики Беларусь на 2018 год» от 19.01.2018, №32рп).

Тема диссертационной работы соответствует положениям пп. 3.2, 4.1, 4.2 и 4.4 перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 № 585); п. 4 приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190); пп. 4.1, 4.2 и 4.4 перечня приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы» от 22.04.2015 № 166; а также пп. 2.1, 2.3, 2.4, 2.5 и 2.10 перечня «Приоритетные направления научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Содержащиеся в работе результаты собственных исследований автора являются новыми и оригинальными. Совместно с научным консультантом подготовлены публикации и доклады на съездах, конгрессах, международных и республиканских научно-практических конференциях.

Автором впервые продемонстрирована эффективность внутрипортального введения МСК при трансплантации печени; доказано, что внутривенное применение МСК на нулевые и четвертые сутки после операции способствует раннему восстановлению функции пересаженной печени и

является эффективным методом иммуносупрессивной терапии; сформулированы показания к назначению клеточной терапии; разработаны методы профилактики и лечения острого почечного повреждения при трансплантации печени с применением биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе МСК; продемонстрировано, что иммунотолерантный фенотип при использовании МСК связан с активацией супрессорных Т- и В-лимфоцитов, подавлением эффекторной субпопуляции Т-хелперов CD3+CD4+TEM; подавлением ЕК-клеток; подавлением общего количества В-лимфоцитов, naïve В-клеток, МЗВ-клеток и активацией аутореактивных В1а лимфоцитов; впервые установлено, что введение МСК в раннем послеоперационном периоде оказывает пролонгированный иммуносупрессивный эффект, проявляющийся снижением частоты отторжения трансплантата, уменьшением образования анти-HLA антител и формированием толерогенного фенотипа в позднем послеоперационном периоде, что приводит к снижению CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов, МЗВ-клеток и Vm1-клеток и позволяет безопасно минимизировать дозу ИКН; впервые доказана информативность экспрессии гена ИЛ-4 и абсолютного количества CD3+CD8+TEMRA-клеток как маркеров иммунологической толерантности.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена ученая степень доктора медицинских наук

Результаты, полученные в рамках выполненной диссертационной работы, позволили получить принципиально новые данные, составляющие научную новизну работы:

1. Впервые доказано, что интраоперационное внутривенное введение мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени способствует ускорению восстановления функции трансплантата и позволяет поддерживать оптимальный уровень иммуносупрессии без угрозы развития отторжения.

2. Установлено, что внутривенное введение мезенхимальных стволовых клеток интраоперационно и на 4-е сутки посттрансплантационного периода способствует ускоренному восстановлению функции трансплантата и оказывает выраженное иммуносупрессивное действие.

3. Установлены критерии для назначения терапии мезенхимальными стволовыми клетками реципиентам трансплантата печени, включающие значительную интраоперационную кровопотерю, исходную степень тяжести цирроза печени, периоперационное повреждение почек и нефротоксическое действие иммуносупрессивных препаратов.

4. Создана персонифицированная программа иммуносупрессии с использованием мезенхимальных стволовых клеток для реципиентов трансплантата печени, предусматривающая индукционную терапию путем сочетанного локального (20×10^6 клеток внутривенно) и системного (2×10^6 клеток/кг двукратно) применения МСК у пациентов с высоким риском острого почечного повреждения; клеточную терапию периоперационного острого почечного повреждения (системное введение МСК в суммарной дозировке $5,5 \times 10^6$ кл./кг, разделённой на 4 введения); использование МСК при остром почечном повреждении, связанным с нефротоксичным действием иммуносупрессивной терапии (системное введение МСК в суммарной дозировке $5,5 \times 10^6$ кл./кг, разделённой на 4 введения), что позволяет ускорить восстановление почечной функции благодаря отложенному введению и редукции дозы ингибиторов кальциневрина.

5. Установлено, что применение мезенхимальных стволовых клеток в раннем посттрансплантационном периоде способствует формированию толерогенного иммунофенотипа через: активацию регуляторных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов; супрессию эффекторных Т-хелперов (CD3+CD4+TEM); снижение активности ЕК-клеток (CD3-CD16+56+); уменьшение общего количества В-лимфоцитов (CD19+), naïve В-клеток и МЗВ-клеток на фоне активации аутореактивных В1а-лимфоцитов.

6. Впервые доказано, что использование мезенхимальных стволовых клеток в раннем посттрансплантационном периоде обеспечивает длительный иммуномодулирующий эффект в отдалённом периоде после пересадки печени, выражающийся в снижении частоты иммунологической дисфункции трансплантата, уменьшении образования de novo анти-HLA антител и снижении иммунологической реактивности в отдалённом периоде, для которого характерно угнетение эффекторных клеток клеточного аллоиммунного ответа (CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов) и субпопуляций В-лимфоцитов (МЗВ-клеток, Vm1-клеток), а также увеличение содержания плазмацитоидных дендритных клеток. Снижение иммунологической реактивности создает условия для безопасного снижения дозы ингибиторов кальциневрина и приводит к уменьшению частоты развития хронической болезни почек.

7. Впервые определены биомаркеры иммунологической толерантности - уровень экспрессии гена интерлейкина-4 и абсолютное число CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов, а также доказана их диагностическая значимость для неинвазивной идентификации субклинических форм хронического отторжения без проведения биопсии трансплантата.

Научная новизна результатов диссертации подтверждается опубликованными 34 научными работами (11 за рубежом), в том числе 18

статьями 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.

Практическая значимость разработанных методов отражена в утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкциях по применению и в клиническом протоколе Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» (утв. пост. Совета Министров Республики Беларусь от 13.02.2023 № 31).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени доктора медицинских наук

Диссертационная работа Короткова Сергея Владимировича по новизне научных результатов и положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 г. №180).

Диссертационная работа «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» является оригинальным самостоятельным исследованием, имеющим важное значение для развития научной специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы. В работе решена актуальная научная проблема развития осложнений приёма иммуносупрессивных препаратов путем разработки новой концепции ведения пациентов после трансплантации печени, основанной на персонафицированном подходе к назначению иммуносупрессии в различные периоды после трансплантации, использовании методов клеточной терапии и системе контроля биомаркеров иммунологической толерантности, что полностью отвечает критериям, установленным Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь для диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Результаты диссертационного исследования получены соискателем при реализации заданий НИОК(Т)Р, выполненных в рамках государственных научных программ (№20150028 от 15.01.2015, №20181831 от 02.11.2018, №20214059 от 24.12.2021), являются новыми, имеют практико-ориентированную направленность, что подтверждается их высокой оценкой государством в виде предоставления гранта Президента Республики Беларусь, докладами на международных конгрессах, съездах, конференциях, и статьями в рецензируемых научных изданиях.

Диссертантом чётко определены цель и задачи исследования, решение которых осуществлено с использованием современных диагностических и статистических подходов, а полученные результаты легли в основу разработки новых методов, внедренных в практическое здравоохранение.

Результаты, которые могут найти практическое применение и конкретные рекомендации по их использованию

В работе сформулированы основные показания для проведения клеточной терапии МСК.

При оценке состояния реципиента до трансплантации печени и выявлении факторов риска развития острого почечного повреждения, связанных с хирургическим вмешательством, целесообразно выполнять индукцию иммуносупрессии с применением БМКП на основе МСК по разработанной методике – интраоперационное введение МСК (внутрипортально 20×10^6 кл. и внутривенно в количестве 2×10^6 кл./кг) и на 4 сутки после трансплантации (внутривенно 2×10^6 кл./кг). При стабильной функции трансплантата допустимо отсрочить назначение ИКН до 3-х суток с последующим назначением ингибиторов кальциневрина (такролимуса) в редуцированной дозировке с поддержанием целевой концентрации менее 5 нг/мл.

При развитии периоперационного острого почечного повреждения в день диагностики острого почечного повреждения (0 СОПП) выполняется внутривенная инфузия МСК в количестве 2×10^6 кл./кг и минимизация дозы такролимуса до целевой концентрации менее 5 нг/мл. Следующее введение МСК выполняют на 4 СОПП в дозировке 2×10^6 кл./кг. При нормализации показателей почечной функции введение МСК завершают. В случае сохраняющейся почечной дисфункции проводят 3-е (на 8 СОПП) и 4-е (на 12 СОПП) введение МСК в количестве 1×10^6 и $0,5 \times 10^6$ кл./кг соответственно.

Терапия МСК также применяется при развитии острого почечного повреждения, связанного с нефротоксичностью ингибиторов кальциневрина: в день диагностики и на 4 сутки развития почечной дисфункции выполняют внутривенное введение МСК в количестве 2×10^6 кл./кг с редуцией дозы такролимуса (концентрация менее 5 нг/мл). При сохраняющейся почечной дисфункции выполняют 3-ю и 4-ю инфузию МСК на 8 и 12 сутки от момента диагностики острого почечного повреждения в количестве 1×10^6 и $0,5 \times 10^6$ кл./кг соответственно.

В отдалённом периоде после трансплантации печени для оценки глубины иммуносупрессивной терапии рекомендуется провести определение экспрессии гена ИЛ-4 и содержания абсолютного количества CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов в периферической крови. Благоприятным

иммунологическим профилем является экспрессия гена ИЛ-4 $\geq 0,5$ AU и уровень лимфоцитов CD3+CD8+TEMRA менее $0,1882 \times 10^9/\text{л}$.

Практическое использование результатов диссертационной работы Короткова С.В. подтверждается 3 инструкциями по применению методов, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, клиническим протоколом «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» (№ 31, утверждён Министерством здравоохранения 13.02.2023), 3 актами внедрения в деятельность отделения трансплантации и 4 актами внедрения в учебный процесс образовательного центра государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Замечания

В процессе изучения диссертационной работы Короткова С.В. «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» замечаний, влияющих на научно-практическую значимость работы и ее общую положительную оценку, не возникло.

Заключение

На основании материалов, изложенных выше, диссертация Короткова С.В. «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, по актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов представляет собой самостоятельно выполненную квалификационную работу.

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, вносит значительный вклад в практическое здравоохранение, обеспечивает социальный и экономический эффект, способствует достижению приоритетных позиций Республики Беларусь в данной отрасли науки, а также соответствует установленным требованиям пунктов 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 г. №180).

Диссертация Короткова С.В. может быть представлена для публичной защиты, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук за:

- разработку и научное обоснование стратегии иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени, включающей локальное и системное применение мезенхимальных стволовых клеток, направленной на

формирование иммунологической толерантности, снижение нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и улучшение результатов трансплантации печени;

- доказательство клинической эффективности и безопасности различных способов введения мезенхимальных стволовых клеток (локального, системного) и определение показаний к их применению у реципиентов печёночного трансплантата;

- разработку метода индукции иммуносупрессии и лечения острого почечного повреждения у пациентов после трансплантации печени;

- доказательство возможности формирования иммунотолерантного фенотипа у реципиентов печени с использованием клеточной терапии, характеризующегося повышением регуляторных Т- и В-клеток, В1а-лимфоцитов; снижением эффекторных CD3+CD4+ клеток памяти; ЕК-клеток (CD3-CD16+56+); общего количества В-лимфоцитов (CD19+), наивных зрелых В-клеток, В-клеток маргинальной зоны, что позволяет безопасно минимизировать дозы ингибиторов кальциневрина, уменьшить частоту иммунологической дисфункции трансплантата, снизить риск развития хронической болезни почек и улучшить отдалённые результаты трансплантации печени;

- обоснование продолжительного иммуномодулирующего действия МСК при их применении в ранние послеоперационные сроки, что характеризуется уменьшением частоты иммунологических нарушений функции трансплантата в 1,8 раза и четырехкратным снижением синтеза анти-HLA антител, достижением возможности сокращения дозы препаратов из группы ингибиторов кальциневрина на 25% и уменьшением потребности в применении многокомпонентных (3-4 препарата) схем иммуносупрессии с трехкратным снижением частоты формирования хронической болезни почек.

- определение диагностически значимых биомаркеров иммунологической толерантности при трансплантации печени, включая показатели экспрессии гена ИЛ-4 и уровень CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов, позволяющие проводить неинвазивную диагностику хронического отторжения трансплантата и выявлять субклинические формы иммунологической дисфункции.

Обсуждение доклада соискателя С.В. Короткова и рассмотрение отзыва состоялось на расширенном заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с привлечением специалистов клинических подразделений, имеющих ученые степени, сотрудников кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 03 июня 2026 года (протокол № 7) приказ от 25.05.2026 №218-од.

Отзыв принят открытым голосованием.

Всего присутствовали 34 человека. В голосовании приняли участие 30 человек, в том числе докторов медицинских наук 4 человека, докторов биологических наук 1 человек, кандидатов медицинских наук 16 человек, кандидатов биологических наук 7 человек, кандидатов технических наук 1 человек, кандидатов сельскохозяйственных наук 1 человек.

Результаты голосования: «за» – 30, «против» – 0, «воздержались» – 0.

Председатель:

Заместитель директора по научной работе
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., профессор

В.М. Мицура

Эксперт:

Заместитель директора (по медицинской части)
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»,
д.м.н., доцент

С.В. Зыблева

Секретарь:

Ученый секретарь ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»,
к.б.н.

Н.Н. Веялкина



С.В. Зыблева