

ОТЗЫВ НАУЧНОГО КОНСУЛЬТАНТА

на диссертационную работу

«Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени»

на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы врача-хирурга

(заведующего отделом) отдела трансплантологии ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Короткова Сергея Владимировича

Диссертационная работа посвящена решению актуальной проблемы современной трансплантологии – разработке и внедрению комплексной стратегии иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени, включающей персонафицированный подход к назначению иммуносупрессивной терапии, применение клеточной терапии мезенхимальными стволовыми клетками и мониторинг биомаркеров иммунологической толерантности. Актуальность работы обусловлена необходимостью поиска оптимального соотношения между эффективностью иммуносупрессии и минимизацией её побочных эффектов, прежде всего нефротоксичности ингибиторов кальциневрина, что определяет отдалённые результаты трансплантации печени и качество жизни реципиентов.

В результате выполнения диссертационного исследования соискателем впервые подтверждена эффективность и безопасность локального (внутрипортального) и системного (внутривенного) применения МСК при трансплантации печени для ускоренного восстановления функции трансплантата и обеспечения адекватной глубины иммуносупрессии при минимизации дозы ингибиторов кальциневрина. Определены чёткие показания к проведению клеточной терапии МСК у реципиентов печёночного трансплантата, связанные с периоперационными факторами риска развития острого почечного повреждения – массивной интраоперационной кровопотерей и тяжёлым декомпенсированным циррозом печени, а также с периоперационным и такролимус-индуцированным острым почечным повреждением.

Диссертантом впервые разработана дифференцированная стратегия иммуносупрессивной терапии с применением МСК у реципиентов печёночного трансплантата, включающая индукцию иммуносупрессии посредством комбинированного локального и системного введения МСК у пациентов группы риска острого почечного повреждения, клеточную терапию периоперационного острого почечного повреждения и применение МСК при такролимус-индуцированном повреждении почек.

Впервые продемонстрировано, что формирование толерогенного иммунофенотипа при использовании мезенхимальных стволовых клеток в раннем

послеоперационном периоде связано с активацией регуляторных Т- и В-клеток, аутореактивных лимфоцитов и подавлением эффекторных субпопуляций Т-хелперов, естественных киллеров, общего количества и субпопуляций В-лимфоцитов, а именно наивных зрелых В-клеток и клеток маргинальной зоны. Установлен долгосрочный иммуномодулирующий эффект МСК, проявляющийся снижением частоты развития реакций отторжения трансплантата в 1,8 раза, уменьшением образования de novo анти-HLA антител в 4 раза, возможностью безопасной минимизации дозы ингибиторов кальциневрина на 25% и снижением частоты развития хронической болезни почек в 3 раза.

Соискателем впервые определены биомаркеры иммунологической толерантности – экспрессия гена ИЛ-4 и абсолютное количество CD3+CD8+TEMRA-клеток и доказана их высокая диагностическая информативность для выявления субклинических форм хронического отторжения.

Диссертационная работа в полной мере соответствует поставленной цели – улучшению результатов лечения пациентов после трансплантации печени путём разработки и внедрения новой стратегии иммуносупрессии – и задачам исследования. Выполненная работа является законченным научным исследованием, результаты которого оформлены в соответствии с существующими требованиями и имеют важное практическое значение для развития трансплантологии и клеточных биотехнологий в Республике Беларусь.

В процессе выполнения исследования Коротков Сергей Владимирович проявил себя высококвалифицированным специалистом. Являясь ответственным исполнителем 3 заданий Государственных научно-технических программ, соискатель был оперирующим хирургом и ассистентом в 86% случаев проведенных ортотопических трансплантаций печени с применением МСК, самостоятельно осуществлял отбор и включение в исследование реципиентов печёночного аллографта, принимал непосредственное участие в ведении пациентов в раннем послеоперационном периоде и оказывал консультативную помощь на амбулаторном этапе. Совместно с сотрудниками лаборатории клеточных биотехнологий разработал способы введения МСК и схемы клеточной терапии. Соискателем лично получены основные научные результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Результаты исследования опубликованы в достаточном количестве работ: 34 научных печатных работы (11 за рубежом), в том числе 18 статей в научных рецензируемых журналах, соответствующих требованиям п. 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (14,07 авт. листа), из них 16 статей опубликованы в изданиях Республики Беларусь, 2 – в зарубежных журналах. По теме 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)» (утв. пост. Совета Министров Республики Беларусь № 31 13.02.2023), что подтверждает их высокую практическую значимость и готовность к широкому клиническому использованию.

Основные результаты диссертации представлены диссертантом на 18 международных и республиканских научных форумах, включая конгрессы Европейского общества трансплантации органов, Международного общества трансплантации печени, Общества клеточной трансплантации и регенеративной медицины, Всероссийские и национальные съезды трансплантологов.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы может быть присуждена Короткову Сергею Владимировичу за:

- разработку и клиническое обоснование новых методов локального (внутрипортального) и системного (внутривенного) применения мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени, обеспечивающих ускоренное восстановление функции трансплантата и возможность безопасной минимизации дозы ингибиторов кальциневрина;
- определение показаний к проведению клеточной терапии МСК у реципиентов печёночного трансплантата на основании установленных факторов риска развития острого почечного повреждения (интраоперационная кровопотеря ≥ 1200 мл, декомпенсированный цирроз печени тяжестью ≥ 10 баллов по шкале Child – Pugh);
- разработку дифференцированной стратегии иммуносупрессивной терапии с применением МСК, включающей методы индукции иммуносупрессии, профилактики и лечения острого почечного повреждения различной этиологии, обеспечивающей улучшение функции почек и печёночного трансплантата без увеличения частоты отторжения;
- установление механизмов иммуномодулирующего действия МСК, проявляющихся формированием толерогенного иммунофенотипа за счёт активации супрессорных и подавления эффекторных субпопуляций лимфоцитов в раннем послеоперационном периоде, и долгосрочного иммуномодулирующего эффекта, приводящего к снижению частоты отторжения, образования анти-HLA антител, развития хронической болезни почек в отдалённом периоде после трансплантации печени;
- разработку, внедрение и обоснование диагностической значимости биомаркеров иммунологической толерантности (экспрессия гена ИЛ-4 более 0,5 AU и абсолютное количество CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов менее $0,1882 \times 10^9$ /л), применение которых обеспечивает возможность неинвазивного мониторинга и выявления субклинических форм хронического отторжения,

персонализации иммуносупрессивной терапии в отдалённом периоде после трансплантации печени.

На основании вышеизложенного диссертационная работа Короткова Сергея Владимировича «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени» может быть представлена в профильный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Научный консультант,
доктор медицинских наук, профессор,
академик НАН Беларуси, директор
ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии
и гематологии»

О.О. Руммо

Согласен О.О. Руммо удовлетворяю

