

Применение мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени: оценка отдаленных результатов

С.В. Коротков[✉], Е.А. Назарова, Е.Г. Юркина, В.В. Смольникова, В.Ю. Гриневич, Е.А. Янушевская, А.Ю. Старцева, А.Е. Щерба, С.И. Кривенко, О.О. Руммо

ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»,
220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8

[✉]Автор, ответственный за переписку: Сергей Владимирович Коротков, доц., канд. мед. наук, заведующий отделом трансплантологии МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, skorotkov@tut.by

Аннотация

Введение. В настоящее время трансплантация является эффективным методом лечения пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени. Отдаленные результаты во многом определяются двумя основными факторами – развитием иммунологических осложнений и токсическим воздействием ингибиторов кальциневрина на почечную функцию. Использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих способностью модулировать иммунный ответ, является перспективным методом лечения для оптимизации результатов лечения данной категории пациентов.

Цель. Оценить отдаленные результаты применения МСК при трансплантации печени.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 186 пациентов после трансплантации печени (2015–2023). Основная группа (n=93) получала МСК по четырем протоколам: локальное, системное, комбинированное введение и терапия при остром почечном повреждении; контрольная группа (n=93) – стандартное лечение. Медиана наблюдения составила 3 (2;5) года, длительность наблюдения – 1–8 лет. Оценивали выживаемость пациентов, функцию трансплантата и почек, глубину иммуносупрессивной терапии, уровни анти-HLA антител, иммунофенотип лимфоцитов.

Результаты. В группе МСК отмечено снижение частоты иммунологической дисфункции трансплантата (22% по сравнению с 40%, $p<0,05$), развития хронической болезни почек 3-й стадии (23,4% по сравнению с 68,2%, $p<0,05$) и образования анти-HLA антител (5% по сравнению с 20%, $p<0,05$). Применение МСК позволило использовать более низкие дозы такролимуса (4,15 по сравнению с 5,2 нг/мл, $p=0,001$) без увеличения риска отторжения. Восьмилетняя выживаемость составила 87,7% по сравнению с 82,9% в контроле. Выявлены характерные изменения иммунофенотипа, подтверждающие формирование иммунологической толерантности.

Заключение. Применение МСК при трансплантации печени улучшает долгосрочные результаты за счет снижения частоты иммунологических осложнений, сохранения почечной функции и уменьшения потребности в высоких дозах иммуносупрессии.

Ключевые слова: трансплантация печени, мезенхимальные стволовые клетки, иммунологическая толерантность, отторжение трансплантата, иммуносупрессивная терапия

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Коротков С.В., Назарова Е.А., Юркина Е.Г., Смольникова В.В., Гриневич В.Ю., Янушевская Е.А. и др. Применение мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени: оценка отдаленных результатов. *Трансплантология*. 2025;17(2):232–245. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-3-232-245>

Mesenchymal stem cells in liver transplantation: assessment of long-term results

S.V. Korotkov[✉], E.A. Nazarova, E.G. Yurkina, V.V. Smolnikova, V.Yu. Grinevich, E.A. Yanushevskaya, A.Yu. Startseva, A.E. Shcherba, S.I. Krivenko, O.O. Rummo

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, 8 Semashko St., Minsk 220045 Republic of Belarus

[✉]Corresponding author: Sergey V. Korotkov, Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Head of the Transplantation Department, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, skorotkov@tut.by

Abstract

Introduction. Transplantation is an effective method of treating patients with end stage liver diseases. Long-term results are determined by two main factors: the development of immunological complications and calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Application of mesenchymal stem cells (MSCs), which modulate the immune response, is a promising effective method to optimize the treatment results in patients after liver transplantation.

The objective of the study was to evaluate the long-term results of mesenchymal stem cells application in liver transplantation.

Material and methods. A retrospective study was performed, which included 186 patients after liver transplantation (2015–2023). The MSC group (n=93) received MSCs according to four protocols: local, systemic, combined administration, therapy for acute kidney injury; the control group (n=93) received the standard treatment. The median follow-up was 3 (2;5) years, the follow-up period being from 1-8 years. The patient survival, graft and renal function, depth of immunosuppressive therapy, anti-HLA antibody levels, and lymphocyte immunophenotype were assessed.

Results. In the MSC group the incidence of immunological dysfunction of the liver allograft was decreased (22% versus 40%, p<0.05), the development of stage 3 chronic kidney disease (23.4% versus 68.2%, p<0.05) and formation of anti-HLA antibodies (5% versus 20%, p<0.05) were reduced. The use of MSCs made it possible to reduce the Tacrolimus doses (4.15 vs. 5.2 ng/mL, p=0.001) without increasing the risk of rejection. Eight-year survival in MSC group was 87.7% versus 82.9% in the control group. Specific to immunological tolerance changes in the immunophenotype were identified.

Conclusion. Using MSCs in liver transplantation improves long-term outcomes by reducing the incidence of immunological complications, preserves the renal function, and reduces the need for high-dose immunosuppression.

Keywords: liver transplantation, mesenchymal stem cells, immunological tolerance, liver allograft rejection, immunosuppressive therapy

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Korotkov SV, Nazarova EA, Yurkina EG, Smolnikova VV, Grinevich VYu, Yanushevskaya EA, et al. Mesenchymal stem cells in liver transplantation: assessment of long-term results. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2025;17(3):232–245. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-3-232-245>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 БМКП – биомедицинский клеточный продукт
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
 ГКС – глюкокортикостероид
 ИКН – ингибитор кальциневрина
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия
 креатU – уровень креатинина в моче
 ММФ – микофенолата мофетил
 МНО – международное нормализованное отношение
 мочU – уровень мочевины в моче
 МСК – мезенхимальные стволовые клетки
 НТ – нефротоксичность
 ОПП – острое почечное повреждение
 ПОП – послеоперационный период
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ТП – трансплантация печени
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 Vm1 – наивные В-лимфоциты
 CD3+CD8+ – цитотоксические Т-лимфоциты
 F – точный критерий Фишера (Fisher's exact test)

HLA – главный комплекс гистосовместимости (human leukocyte antigen)
 ISCT – Международное общество клеточной терапии (International Society for Cell & Gene Therapy)
 maU – микроальбуминурия (microalbuminuria)
 mTOR – ингибитор мишени рапамицина (mammalian target of rapamycin)
 MW – U-критерий Манна–Уитни (Mann-Whitney U-test)
 MZB – В-клетки маргинальной зоны (marginal zone B cells)
 NaU – уровень натрия в моче (sodium in urine)
 NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофилами (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
 pDCs – плазмацитоидные дендритные клетки (plasmacytoid dendritic cells)
 PRA – панель реактивных антител (panel reactive antibodies)
 Sp – корреляционный анализ Спирмена (Spearman correlation)
 Tac – такролимус (tacrolimus)
 TEMRA – терминально дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (T effector memory cells re-expressing CD45RA)

Введение

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным методом лечения терминальных стадий заболеваний печени. Несмотря на значительный прогресс в области трансплантологии, долгосрочные результаты пересадки печени остаются субоптимальными из-за развития иммунологических осложнений и побочных эффектов иммуносупрессивной терапии (ИСТ) [1–3]. Основными проблемами являются хроническое отторжение трансплантата и нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, частота развития которых достигает 17% и 60% соответственно [4–6].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают уникальными иммуномодулирующими свойствами и способностью индуцировать иммунологическую толерантность [7–10]. В последние годы появляется все больше данных об эффективности применения МСК в трансплантологии [10–12]. Однако влияние клеточной терапии на отдаленные результаты трансплантации печени остается недостаточно изученным.

Цель. Оценка отдаленных результатов применения мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени.

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование с применением локального и системного введения МСК было одобрено решением этического комитета ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (протокол № 6 от 09.08.2013, № 8 от 15.10.2018). Согласие пациентов на участие в исследовании было получено в письменной форме. Проведено ретроспективное поперечное аналитическое сравнительное исследование, включавшее 186 пациентов после ТП, оперированных в период 2015–2023 гг. Для оценки эффективности клеточной терапии пациенты были разделены на две группы: основную (n=93), получавшую различные варианты терапии МСК, и контрольную (n=93) со стандартным ведением [13]. В основной группе использовались следующие протоколы введения МСК (табл. 1): локальное (14 пациентов), системное (15 пациентов), комбинированное для индукции иммуносупрессии (30 пациентов), а также системное введение МСК для минимизации ИСТ у пациентов с острым почечным повреждением (ОПП) (34 пациента). Группы пациентов

были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (Fisher's exact test – F), (p>0,05).

Таблица 1. Протоколы введения мезенхимальных стволовых клеток

Table 1. Mesenchymal stem cell infusion strategies

Число пациентов	Способ введения	Дозы МСК
14	Локально (интраоперационно, в воротную вену)	20×10 ⁶ клеток
15	Системно (0-е и 4-е сутки после операции)	4×10 ⁶ клеток/кг
30	Комбинированное введение	20×10 ⁶ клеток+ 4×10 ⁶ клеток/кг
34	Системно (0-е, 4-е, 8-е, 12-е сутки развития ОПП)	5,5×10 ⁶ клеток/кг

После исключения 37 пациентов, продолживших наблюдение в других центрах, окончательный анализ включил 73 пациента в группе МСК-терапии и 76 пациентов в контрольной группе.

Длительность наблюдения составила от 1 года до 8 лет. Медиана – 3 (2;5) года.

Характеристика клеточного продукта

Клеточная терапия проводилась с использованием биомедицинского клеточного продукта (БМКП) «Клетки мезенхимальные человека ТУ ВУ 100660677.001» (регистрационное удостоверение № ИМ-7.101480, регистрационный номер: Мн-7.117650-1402 от 29.05.2014 г.). БМКП производился из аллогенных МСК жировой ткани доноров со смертью мозга в соответствии с «минимальными критериями мезенхимальных стволовых клеток» (ISCT, 2006) [14].

Определение анти-HLA антител

Определение анти-HLA антител осуществлялось в два этапа. На первом этапе проводился качественный анализ (скрининг), в ходе которого антитела класса IgG к HLA-антигенам выявлялись с использованием тест-системы LIFECODES LifeScreen Deluxe (LMX, США) на мультиплексном флуоресцентном анализаторе Luminex 200. При положительном результате скрининга переходили ко второму этапу, в рамках которого осуществлялась идентификация анти-HLA антител с помощью наборов LIFECODES LSA (IMMUCOR, США). Для интерпретации результатов использовались программы "xPonent" (LUMINEX, США) и "MatchIT Antibody" (IMMUCOR, США). Уровень сенсibilизации пациента определялся по проценту реактивных антител (PRA).

Проточная цитофлуориметрия

Имунофенотип клеток периферической крови определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLyric («Becton Dickinson», США), оснащенный тремя лазерами 488 нм, 633 нм и 405 нм с детекцией 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v.5.1)

Гистологическое исследование трансплантата

Гистологическое исследование трансплантата выполнялось при развитии иммунологической дисфункции. Для верификации позднего клеточного и хронического отторжения применялись различные гистологические окраски: гематоксилин-эозин, методы МСБ (Маллори, Сириуса и Блау), Массона и Ван Гизона, окраска суданом красным/черным, ШИК-реакция. Диагностика антител-опосредованного отторжения выполнялась иммуногистохимическим (ИГХ) методом с идентификацией фрагмента комплимента C4d, связанного с антителами [15–17].

Статистическая оценка результатов

Для статистического анализа использовался пакет Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Оценка типа распределения проводилась критерием Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, результаты выражались как медиана с указанием межквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля). Межгрупповые различия количественных показателей оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни (MW), качественных признаков – точным критерием Фишера (F). Для определения степени взаимосвязи между двумя количественными характеристиками изучаемых групп использовался корреляционный анализ Спирмена (Sp). Анализ выживаемости и кумулятивную пропорцию пациентов определяли с помощью Kaplan – Meier и Log-Rank тестов.

Результаты

Анализ послеоперационной летальности и выживаемости пациентов

Анализ послеоперационной летальности показал, что из 73 реципиентов, которым проводилась терапия МСК, умерло 9 человек, что составило 12,3%. В контрольной когорте из 76 пациентов со стандартным протоколом ведения пациентов

было зарегистрировано 13 смертельных исходов (17,1%) (F, p>0,05) (табл. 2).

Таблица 2. Причины смертельных исходов у реципиентов печени в исследуемых группах

Table 2. Causes of fatal outcomes in liver recipients in the study groups

Показатель	МСК (n=73)	Без МСК (n=76)	p
Длительность наблюдения, лет (min-max)	1–8	1–8	p>0,05
Медиана длительности наблюдения, лет	3 (2;5)	3 (2;5)	
Общая летальность, n (%)	9 (12,3)	13 (17,1)	p>0,05
Однолетняя, n (%)	6 (8,2)	6 (7,89)	p>0,05
– Инфекционные осложнения, n (%)	4 (5,5)	4 (5,26)	p>0,05
– Острый панкреатит, n (%)	1 (1,37)	0 (0)	
– Ишемическая холангиопатия, n (%)	1 (1,37)	0 (0)	
– Инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	1 (1,32)	
– Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	0 (0)	1 (1,32)	p>0,05
В течение 2-го года, n (%)	2 (2,74)	4 (5,26)	
– Рецидив холангиоцеллюлярной карциномы, n (%)	1 (1,37)	1 (1,32)	p>0,05
– Ишемическая холангиопатия, n (%)	1 (1,37)	0 (0)	
– Цирроз трансплантата, n (%)	0 (0)	2 (2,63)	p>0,05
– Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	0 (0)	1 (1,32)	
В течение 3-го года, n (%)	0 (0)	1 (1,32)	p>0,05
– Коронавирусная инфекция, n (%)	0 (0)	1 (1,32)	
В течение 4-го года, n (%)	0 (0)	0 (0)	p>0,05
В течение 5-го года, n (%)	1 (1,37)	1 (1,32)	p>0,05
– Рецидив гепатоцеллюлярного рака, n (%)	0 (0)	1 (1,32)	p>0,05
– Цирроз трансплантата, n (%)	1 (1,37)	0 (0)	p>0,05
В течение 6-го года, n (%)	0 (0)	1 (1,32)	
– Инфекционные осложнения, n (%)	0 (0)	1 (1,32)	p>0,05

Исследование показателей летальности показало, что наиболее критичным являлся первый послеоперационный год – основной причиной смертности пациентов стали инфекционные осложнения. На втором году после трансплантации наблюдалось снижение летальности, при этом преобладали случаи, обусловленные нарушением функции трансплантированного органа. В долгосрочной перспективе (3–6 лет после операции) смертельные исходы носили спорадический характер.

Анализ показателей выживаемости продемонстрировал, что через год после трансплантации в группе с применением МСК выжило 91,8% пациентов (умерло 6 из 73), в контрольной группе – 92,1% (умерло 6 из 76). Трехлетняя

выживаемость составила 89% (8 смертельных исходов из 73) в группе МСК по сравнению с 85,5% (11 из 76) в группе сравнения. При оценке пятилетней выживаемости получены показатели 87,7% (9 из 73) и 84,3% (12 из 76) соответственно. Восьмилетняя выживаемость сохранилась на уровне 87,7% (9 из 73) в группе МСК и 84,3% (13 из 76) у пациентов в контрольной группе (Log-rank test, $p=0,39$; рис. 1).

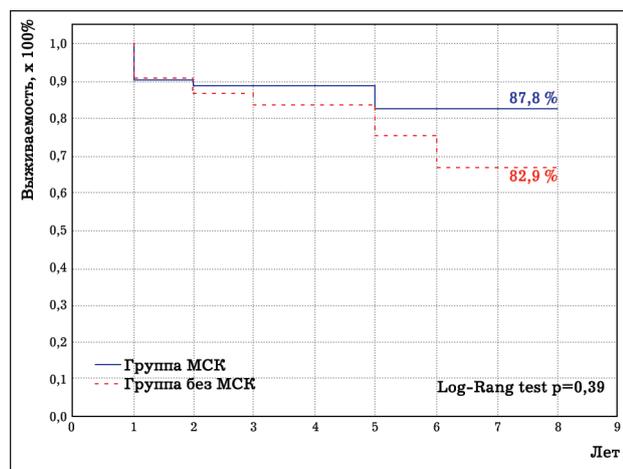


Рис. 1. Выживаемость пациентов в группах
Fig. 1. Patient survival in the groups

Анализ хирургических осложнений

Сравнительное исследование послеоперационных хирургических осложнений показало – со стороны артериального русла наблюдалась одинаковая частота их развития: 9 случаев (12%) у пациентов, получавших МСК, и 10 случаев (13%) в контрольной группе ($F, p>0,05$) (табл. 3). Преимущественно артериальные осложнения возникали в раннем послеоперационном периоде – 7 случаев в каждой группе, тогда как в позднем периоде были зарегистрированы 2 и 3 случая соответственно ($F, p>0,05$).

Венозные осложнения в отдаленном периоде были минимальны: зафиксировано по одному случаю стеноза воротной вены в каждой группе, осложнений со стороны нижней полой вены не отмечалось.

Билиарные осложнения оказались наиболее частыми в отдаленном периоде наблюдения. Частота поздних стриктур анастомоза в группе МСК достигла 9,6% (7 пациентов), в группе сравнения – 6,6% (5 пациентов) ($F, p>0,05$). Отдельного внимания заслуживает развитие ишемической холангиопатии, которая в большинстве случаев проявлялась в позднем периоде: 80% всех случа-

ев (4 пациента) в группе МСК и 83% (5 пациентов) – в контрольной группе ($F, p>0,05$).

Таблица 3. Хирургические осложнения после трансплантации печени

Table 3. Surgical complications after liver transplantation

Осложнения	МСК (n=73)		Без МСК (n=76)	
Артериальные	9	11,8%	10	13,2%
– Ранний ПОП	7	9,6%	7	9,2%
– Поздние	2	2,7%	3	3,9%
Венозные	2	2,7%	4	5,3%
Портальные	2	2,7%	2	2,6%
– ранний ПОП	1	1,4%	1	1,3%
– поздние	1	1,4%	1	1,3%
Кавальные	0	0%	1	1,3%
– ранний ПОП	0	0%	1	1,3%
– поздние	0	0%	0	0%
Билиарные	16	21,9%	14	18,4%
– желчеистечение	2	2,7%	2	2,6%
Анастомотические стриктуры	13	17,8%	12	15,8%
– ранний ПОП	6	8,2%	7	9,2%
– поздний	7	9,6%	5	6,6%
Ишемическая холангиопатия	5	6,8%	6	7,9%
– ранний ПОП	1	1,4%	1	1,3%
– поздний	4	5,5%	5	6,6%
Комбинация осложнений	6	8,2%	4	5,3%

Примечания: ПОП – послеоперационный период; полужирным шрифтом обозначены основные категории хирургических осложнений

Оценка функции трансплантата

Оценка функции трансплантата выполнялась в двух контрольных точках: первая – на момент проведения поперечного исследования; вторая – максимальное значение показателя за весь срок позднего послеоперационного периода (табл. 4).

Число пациентов в группе МСК – 64, в группе стандартной ИСТ – 63 (данные не включают умерших пациентов).

Анализ биохимических параметров выявил значимые межгрупповые различия. В группе пациентов, получавших терапию МСК, максимальные значения АСТ и АЛТ (показатель \max) были статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля: АСТ $_{\max}$ составили 34 Ед/л по сравнению с 46 Ед/л, АЛТ $_{\max}$ – 45 Ед/л по сравнению с 59 Ед/л соответственно ($MW, p<0,05$). Полученные результаты свидетельствовали о менее выраженном цитолитическом синдроме у пациентов, получавших МСК, что подтверждается удержанием маркеров повреждения (АСТ, АЛТ) в пределах референсных значений в отличие от группы контроля.

Таблица 4. Анализ функции трансплантата в отдаленном периоде

Table 4. Analysis of graft function in the late postoperative period

Показатель	Группа	Текущее значение	max
АСТ, Ед/л	МСК	23 (19;27)	34* (25;48)
	Без МСК	25 (18;34)	46 (30;96)
АЛТ, Ед/л	МСК	23 (17;39)	45* (30;61)
	Без МСК	27 (16;47)	59 (43;112)
Билирубин, мкмоль/л	МСК	10 (7,4;15)	14* (11;19)
	Без МСК	12(8;17)	23 (13;25)
ЩФ, Ед/л	МСК	80 (63;151)	98 (78;157)
	Без МСК	105 (76;130)	120 (88;163)
ГГТП, Ед/л	МСК	31 (17,5;73)	83* (23;125)
	Без МСК	30 (16;61)	169 (56;201)
МНО	МСК	0,91 (0,83;0,99)	0,97 (0,84;1,04)
	Без МСК	0,89 (0,82;0,98)	1,01 (0,89;1,08)

Примечания: * – отличие статистически значимо по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$; АСТ – аспаратамино-трансфераза; АЛТ – аламинамино-трансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; МНО – международное нормализованное отношение

Частота развития иммунологической дисфункции трансплантата в отдаленном периоде была статистически значимо ниже у пациентов, получавших МСК, и составила 22% (14 пациентов). В группе стандартной иммуносупрессии этот показатель достигал 40% (25 пациентов) ($F, p=0,02$) (табл. 5). Для исключения неиммунологической причины дисфункции трансплантата пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее УЗИ, МСКТ и МРТ органов брюшной полости, и вирусологическое исследование (HBV, HCV, герпес группа). Пункционная биопсия трансплантата выполнялась при тяжелом течении отторжения и неясной этиологии дисфункции.

Таблица 5. Показатели иммунологической дисфункции трансплантата

Table 5. Parameters of immunological graft dysfunction

Показатель	Группа МСК		Группа без МСК	
	Число	Процент	Число	Процент
Иммунологическая дисфункция трансплантата	14*	22%	25	40%
По клиническим данным (без биопсии)	8	13%	15	24%
Позднее клеточное отторжение	4	6%	5	8%
Хроническое отторжение	2	3%	5	8%
Иммунологическая дисфункция на момент поперечного среза	4	6%	6	9,5%

Примечание: * – отличие статистически значимо по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$

На момент проведения поперечного среза на заключительном этапе исследования признаки отторжения трансплантата наблюдались у 4 пациентов (6%) в группе МСК и у 6 (9,5%) в группе стандартной ИСТ ($F, p > 0,05$).

Коррекцию иммунологической дисфункции выполняли в соответствии с клиническим протоколом «Трансплантация печени» (взрослое и детское население) [13].

Анализ почечной функции

Анализ почечной функции продемонстрировал статистически значимые различия между исследуемыми группами (табл. 6).

Таблица 6. Распределение пациентов по стадиям хронической болезни почек

Table 6. Patient distribution by chronic kidney disease stages

Стадия ХБП KDIGO (2012)	СКФ мл/мин	МСК (n=64)		Без МСК (n=63)	
C1 (норма)	>90	6	9,4%	3	4,8%
C2	60–89	36*	56,2%	13	20,6%
C3	30–59	15*	23,4%	43	68,2%
C3a	45–59	11*	17,2%	28	44,4%
C3b	30–44	4*	6,2%	15	23,8%
C4	15–29	6	9,4%	4	6,3%
C5	<15	1	1,6%	0	0
Нефротоксичность ИКН		25*	39,1%	45	71,4%

Примечания: * – отличие статистически значимо по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$; ИКН – ингибиторы кальциневрина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Как видно из табл. 6 в группе МСК, отмечена меньшая частота развития хронической болезни почек (ХБП) стадии 3 по сравнению с группой без МСК, что составило 23,4% (15 пациентов) и 68,2% (43 пациентов) соответственно ($F, p < 0,05$). Частота эпизодов нефротоксичности (НТ) была также статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших МСК.

Анализ лабораторных показателей выявил значимые различия в параметрах почечной функции (табл. 7).

При оценке максимальных значений азотемии отмечена тенденция к более низкому уровню мочевины: максимальное значение в группе МСК (8,8 ммоль/л по сравнению с 9,9 ммоль/л в контрольной группе, $MW, p=0,08$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была статистически значимо выше в основной группе как на момент проведения исследования, так и в периоды нефротоксичного действия ингибиторов кальциневрина (Такролимуса) ($MW, p < 0,05$).

Таблица 7. Лабораторные показатели почечной функции в отдаленном периоде после трансплантации печени
Table 7. Laboratory parameters of renal function in the late postoperative period

Показатель	Группа	Текущее значение	max;min
Мочевина крови, ммоль/л	МСК	6,6 (5,1;8,5)	8,8 (7,5;10,1)
	Без МСК	7,2 (5,1;8,7)	9,6 (7,8;12)
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	МСК	79 (71;91)	95 (82;105)
	Без МСК	86 (63;94)	106 (84;115)
СКФ, мл/мин	МСК	62* (49;73)	53* (42;60)
	Без МСК	52 (44;70)	46 (39;57)

Примечание: * – отличие статистически значимо по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$

Для оценки функционального состояния почек было также проведено биохимическое исследование мочи с определением маркеров повреждения (табл. 8).

Таблица 8. Характеристика маркеров почечной дисфункции и тубулярного повреждения в моче
Table 8. Characteristics of the renal dysfunction and tubular damage markers in urine

Показатель	Группа	Текущее значение
Белок мочи, г/л	МСК	0,04 (0,01;0,12)
	Без МСК	0,055 (0,02;0,09)
NGAL, нг/мл	МСК	16 (3,8;18,9)
	Без МСК	14 (3,6;16)
maU, ммоль/л	МСК	6 (3;12)
	Без МСК	12 (2;22)
mochU, ммоль/л	МСК	241 (165;312)
	Без МСК	239 (154;379)
креатU, мкмоль/л	МСК	7148 (6238;10297)
	Без МСК	7551 (4364;11005)
NaU, ммоль/л	МСК	109 (85;138)
	Без МСК	97 (62;133)

Примечания: NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофилами; maU – микроальбуминурия; mochU – уровень мочевины в моче; креатU – уровень креатинина в моче; NaU – уровень натрия в моче

Анализ биохимических показателей мочи выявил тенденцию к более низкому уровню альбуминурии у пациентов, получавших МСК, что составило 6 (3;12) ммоль/л по сравнению с 12 (2;22) ммоль/л в группе контроля, (MW, $p=0,07$).

Иммуносупрессивная терапия

В послеоперационном периоде пациенты получали как монокомпонентные, так и комбинированные схемы ИСТ (табл. 9).

Важно отметить, что пациенты в контрольной группе не получали монотерапию как микрофено-

лата мофетилом и ингибиторами mTOR, так и их комбинацией, что подтверждает необходимость более интенсивной ИСТ в данной группе пациентов. О повышенной иммунологической активности в группе контроля свидетельствует тот факт, что 9 пациентам потребовалась усиленная иммуносупрессия: 7 пациентов получали комбинацию из трех препаратов (такролимус, ММФ и глюкокортикостероиды) (F, $p=0,013$), еще одному пациенту назначили сочетание такролимуса, ММФ и ингибиторов mTOR, в одном случае для достижения достаточного иммуносупрессивного эффекта пришлось прибегнуть к комбинации четырех препаратов.

Таблица 9. Характеристика режимов иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде после трансплантации печени

Table 9. Characteristics of immunosuppressive therapy regimens in the long-term postoperative period after liver transplantation

Схема иммуносупрессивной терапии	МСК (n=64)		Без МСК (n=63)	
Тас	37	57,8%	35	55,6%
Тас + ММФ	6	9,4%	6	9,5%
Тас + ГКС	5	7,8%	3	4,8%
Тас + mTOR	9	14,1%	6	9,5%
Тас + ММФ + mTOR	1	1,6%	4	6,3%
mTOR	1	1,6%	0	0%
ММФ	1	1,6%	0	0%
ММФ + mTOR	4	6,2%	0	0%
Тас + ММФ + ГКС	0*	0%	7	11,1%
Тас + ГКС + mTOR	0	0%	1	1,6%
Тас + ММФ + ГКС + mTOR	0	0%	1	1,6%

Примечания: * – отличие статистически значимо по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$; Тас – Такролимус, ММФ – микрофенолата мофетил, ГКС – глюкокортикостероид, mTOR – ингибиторы mTOR (ингибитор мишени рапамицина)

С целью изучения эффектов применения ингибиторов кальцинейрина в позднем посттрансплантационном периоде (спустя 3 месяца после операции) был выполнен мониторинг уровня такролимуса, учитывающий текущую концентрацию, пиковые значения и усредненные величины (табл. 10).

Сравнительный анализ показал статистически значимо более высокие концентрации такролимуса у пациентов контрольной группы во всех точках исследования ($p < 0,001$). Следует сделать вывод, что пациентам без МСК-терапии требуется не только более интенсивная базовая иммуносупрессия, но и дополнительное назначение комбинированных схем из трех и четырех пре-

паратов для поддержания адекватного иммуносупрессивного эффекта.

Таблица 10. Сравнительный анализ концентрации такролимуса

Table 10. Comparative analysis of blood level of Tacrolimus

Показатель	Группа	Текущее значение	max	Среднее значение
Тас, нг/мл	МСК	4,15 (3,3;4,5)	5,9 (4,8;6,6)	4,6 (3,9;5,2)
	Без МСК	5,2 (4,5;6,2)	8,2 (6,6;10,2)	6,1 (5,4;6,8)
MW, p		0,001	0,0001	0,001

Исследование клинического значения текущего уровня такролимуса продемонстрировало статистически значимую взаимосвязь между концентрацией препарата и функциональным состоянием почек: более высокие значения ингибитора кальцинейрина сопровождалось ухудшением скорости клубочковой фильтрации (Sp, $p=0,034$) (рис. 2).

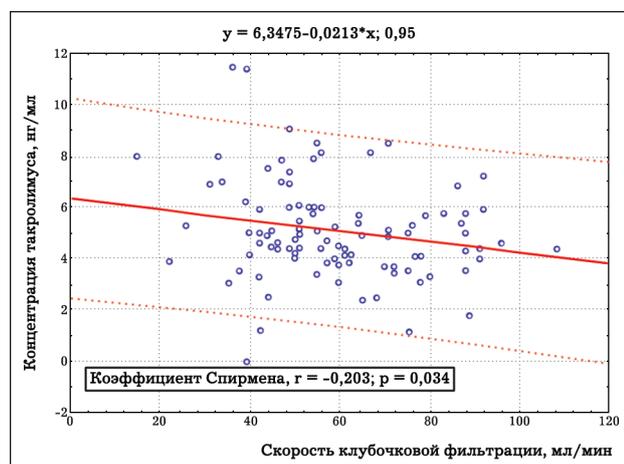


Рис. 2. Корреляционная зависимость между текущими значениями концентрации Такролимуса и уровнем скорости клубочковой фильтрации

Fig. 2. Correlation between blood levels of Tacrolimus and eGFR

Корреляционный анализ не обнаружил статистически значимой связи между низкой концентрацией такролимуса и степенью активности трансаминаз, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния низких концентраций препарата на развитие отторжения трансплантата (Sp, $p>0,05$) (рис. 3).

Анализ уровня анти-HLA антител

При выполнении поперечного исследования первым этапом проводился скрининг антител к HLA-антигенам. При положительном результа-

те скрининга определялся процент реактивных антител (PRA).

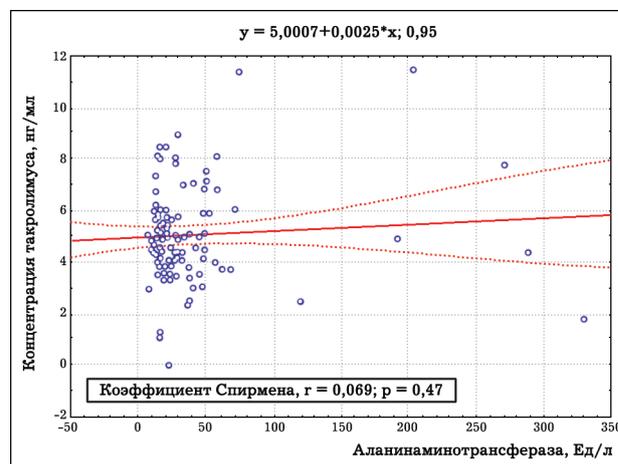


Рис. 3. Корреляционная зависимость между концентрацией такролимуса и активностью аланинаминотрансферазы

Fig. 3. Correlation between blood level of Tacrolimus and alanine aminotransferase activity

Сравнительный анализ результатов скрининга показал существенные различия между группами. Среди реципиентов, которым вводили МСК, антитела были обнаружены лишь у 3 пациентов (5%), в группе без МСК – у 13 (20%) (F, $p=0,007$).

Определение PRA анти-HLA антител выявило статистически значимо более высокие титры IgG анти-HLA у пациентов контрольной группы по сравнению с группой, получавшей МСК (MW, $p=0,029$, табл. 11).

Таблица 11. Анализ анти-HLA антител в отдаленном периоде после трансплантации печени

Table 11. Analysis of Anti-HLA antibodies in the long-term post-transplant period

Показатель	Группа	Среднее значение	Медиана	Диапазон	MW, p
PRA, %	МСК	0,75	0	0–25	$p=0,029$
	Без МСК	3,36	0	0–39	

Иммунофенотип лимфоцитов периферической крови

Исследование фенотипических характеристик мононуклеаров периферической крови выявило достоверные различия и определенные закономерности в количественном распределении эффекторных субпопуляций при сравнении групп (табл. 12).

Таблица 12. Анализ субпопуляций лимфоцитов периферической крови

Table 12. Analysis of peripheral blood lymphocyte subpopulations

Показатель	Группа МСК	Группа без МСК	MW, p
Терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (TEMRA, CD3+,CD8+,CD45RA+,CD62L-)			
Относительное количество, %	34,7 (24,2;47,5)	39,7 (28,2;46)	0,028
Абсолютное количество, 10 ³ /мкл	0,208 (0,11;0,387)	0,243 (0,151;0,385)	0,074
В-клетки маргинальной зоны (MZB клетки, CD19+CD27+ IgD+ IgM+)			
Относительное количество, %	7,4 (3,1;10,4)	9,5 (6,6;16,5)	0,011
Абсолютное количество, 10 ³ /мкл	0,0073 (0,0038;0,0199)	0,0118 (0,0071;0,0194)	0,016
Vm1 (наивные В-лимфоциты, IgD+/CD38-)			
Относительное количество, %	12,45 (8,65;19,5)	18,8 (12;25,15)	0,009
Абсолютное количество, 10 ³ /мкл	0,014 (0,011;0,029)	0,02 (0,01;0,043)	0,043
Плазмацитоидные дендритные клетки (pDCs CD11c-CD123br HLA-DR+)			
Относительное количество, %	0,07 (0,032;0,12)	0,048 (0,028;0,072)	0,047
Абсолютное количество, 10 ³ /мкл	0,0042 (0,0017;0,0063)	0,0028 (0,0016;0,0041)	0,041

Анализ иммунофенотипа показал, что в группе пациентов, получавших МСК, наблюдалось статистически значимое уменьшение относительного количества CD3+CD8+ TEMRA цитотоксических Т-клеток (MW, p=0,028) с тенденцией к уменьшению их абсолютного количества. Выявлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного содержания MZB и Vm1 В-клеток (MW, p<0,05) – эффекторов гуморального отторжения, вовлеченных в развитие хронической дисфункции трансплантата. Также зафиксировано характерное для реактивного иммунного ответа статистически значимое снижение относительного и абсолютного количества плазмацитоидных дендритных клеток (MW, p<0,05).

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует ряд значимых клинических эффектов применения мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени.

Ключевым результатом стало снижение частоты иммунологической дисфункции транс-

плантата у пациентов, получавших МСК (22% по сравнению с 40%, p<0,05). Механизм этого эффекта подтверждается выявленными изменениями в иммунофенотипе лимфоцитов – в снижении количества эффекторов клеточного звена иммунитета – CD3+CD8+ TEMRA клеток, участников гуморального отторжения – В-клеток маргинальной зоны и наивных В-лимфоцитов, а также соответствующим для иммунотолерантного иммунофенотипа распределением популяции антиген-презентирующих дендритных клеток.

Полученные данные согласуются с полученными нами ранее результатами при трансплантации почки [18], демонстрирующими снижение уровня эффекторных Т-лимфоцитов у пациентов со стабильным течением позднего послеоперационного периода, и более низким уровнем дендритных клеток у пациентов с хроническим отторжением, связанным с миграцией плазмациитоидных дендритных клеток (pDCs) в трансплантат для реализации антиген-презентирующей функции. Полученные данные также коррелируют с результатами работ N. Perico et al. (2013) [19] и Y. Peng et al. (2013) [20], свидетельствующими о способности МСК индуцировать иммунную толерантность через регуляцию активации Т- и В-клеток.

Снижение частоты выявления анти-HLA антител в группе МСК (5% по сравнению с 20%, p<0,05) и их более низкого уровня (диапазон от 0 до 25% по сравнению с 0–39%, p<0,05) свидетельствует об эффективном подавлении аллоиммунного ответа. Полученные данные согласуются с работами Y. Peng et al. (2013) [20] о способности МСК модулировать В-клеточный иммунитет.

Важным аспектом полученных результатов явилось сохранение почечной функции в группе пациентов, получавших МСК. Более низкая частота развития ХБП стадии 3 (23,4% по сравнению с 68,2%, p<0,05) и нефротоксичности ингибиторов кальциейрина (39,1% по сравнению с 71,4%, p<0,05) связаны с возможностью МСК минимизировать дозы такролимуса (текущая концентрация: 4,15 нг/мл по сравнению с 5,2 нг/мл, p=0,001) без риска развития отторжения трансплантата печени. Эти данные коррелируют с результатами исследований G. Pan et al. (2016) [21], демонстрирующими нефропротекторный эффект низких концентраций такролимуса в комбинации с МСК у пациентов почечного трансплантата.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в общей выживаемости паци-

ентов ($p=0,39$), снижение летальности в группе МСК (12,3% по сравнению с 17,1%) указывает на потенциальный протективный эффект клеточной терапии.

Необходимо отметить, что результаты трансплантации первого послеоперационного года, когда инфекционные осложнения преобладали в обеих группах, демонстрируют необходимость оптимизации иммуносупрессивной терапии с использованием МСК, что предполагает необходимость проведения дальнейших исследований.

Заключение

Применение мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени демонстрирует многофакторный положительный эффект, включая снижение частоты иммунологической дисфункции трансплантата, сохранение почечной функции и уменьшение зависимости от высоких доз такролимуса. Перспективным направлением является разработка персонифицированных схем терапии МСК с учетом иммунологического, нефрологического и инфекционного статуса реципиента.

Выводы

1. Использование различных протоколов клеточной терапии мезенхимальными стволовыми клетками в раннем послеоперационном периоде трансплантации печени оказывает благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов.

2. Применение мезенхимальных стволовых клеток на ранних этапах трансплантации печени способствует индукции иммунологической толерантности, что оказывает положительное влияние на функцию трансплантата и уменьшает частоту развития отторжения на 18% (с 40% в группе стандартного ведения пациентов до 22% при использовании мезенхимальных стволовых клеток, ($p=0,02$)).

3. Формирование стабильного иммунотолерантного фенотипа связано со снижением эффек-

торов гуморального звена иммунного ответа (МЗВ и Vm1), уменьшением количества терминально-дифференцированных Т-цитотоксических лимфоцитов и соответствующим распределением антиген-презентирующих плазмоцитоидных дендритных клеток.

4. Уменьшение выраженности гуморального ответа на аллоантигены трансплантата при применении мезенхимальных стволовых клеток подтверждается статистически значимо меньшей частотой образования анти-HLA антител (5% по сравнению с 20%, $p=0,007$) и их более низким уровнем (диапазон от 0 до 25% по сравнению с 0–39%, $p=0,029$).

5. Снижение иммунологической реактивности у пациентов после проведения клеточной терапии мезенхимальными стволовыми клетками способствует оптимизации и поддержанию адекватной глубины иммуносупрессивной терапии с использованием более низких концентраций такролимуса (4,6 (3,9;5,2) по сравнению с 6,1 (5,4;6,8) нг/мл, $p=0,001$) и снижением потребности в многокомпонентных схемах иммуносупрессии.

6. Минимизация ингибиторов кальциневрина, обладающих нефротоксичными свойствами, является эффективной долгосрочной нефропротективной стратегией. В отдаленном периоде после трансплантации печени у пациентов после применения мезенхимальных стволовых клеток почечная функция была лучше – скорость клубочковой фильтрации составила 62 (49;73) по сравнению с 52 (44;70) мл/мин, $p<0,05$), количество эпизодов почечного повреждения, связанного с нефротоксичностью такролимуса, было меньше (25 по сравнению с 45 случаями, $p=0,015$), частота развития хронической болезни почек 3-й стадии была статистически значимо ниже (22,5% по сравнению с 65%, $p=0,001$).

7. Применение клеточной терапии в раннем послеоперационном периоде способствовало улучшению долгосрочных результатов трансплантации печени: 8-летняя выживаемость в группе терапии с мезенхимальными стволовыми клетками составила 87,7% по сравнению с 82,9% в контрольной группе.

Список литературы/References

1. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol.* 2024;81(6):1040–1086. PMID: 39487043 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
2. *Annual report on liver transplantation.* Report for 2023/2024 (1 april 2014 – 31 march 2024). Available at: [https://www.odt.nhs.uk/search/?search=Annual%20report%20on%20liver%20transplantation.%20Report%20for%202023/2024%20\(1%20april%202014%20e2%80%93%2031%20march%202024\)](https://www.odt.nhs.uk/search/?search=Annual%20report%20on%20liver%20transplantation.%20Report%20for%202023/2024%20(1%20april%202014%20e2%80%93%2031%20march%202024)) [Accessed June 26, 2025].
3. Millson C, Considine A, Cramp M, Holt A, Hubscher S, Hutchinson J, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline – part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(5):1–12. PMID: 32879722 <https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101216>
4. Choudhary N, Saigal S, Bansal R, Saraf N, Gautam D, Soin A. Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(4):358–366. PMID: 29234201 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.10.003>
5. Tovikkai C, Sawetwanichakul J, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Dumronggittigule W, Sangserestid P, et al. Incidence and risk factors associated with chronic kidney disease after liver transplantation: a review of a 20-year experience at a single center. *Transplantation Proceedings.* 2024;56(3):613–619. PMID: 38388291 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.11.036>
6. López Panqueva R. Most relevant pathology issues in the late post liver transplant period. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31(3):292–304. <https://doi.org/10.22516/25007440.104>
7. Vandermeulen M, Grégoire C, Briquet A, Lechanteur C, Beguin Y, Detry O. Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16418–16432. PMID: 25469010 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16418>
8. Akabane M, Imaoka Y, Kawashima J, Endo Y, Schenk A, Sasaki K, et al. Innovative strategies for liver transplantation: the role of mesenchymal stem cells and their cell-free derivatives. *Cells.* 2024;13(19):1–13. PMID: 39404368 <https://doi.org/10.3390/cells13191604>
9. Wen F, Yang G, Yu S, Liu H, Liao N, Liu Z. Mesenchymal stem cell therapy for liver transplantation: clinical progress and immunomodulatory properties. *Stem Cell Research and Therapy.* 2024;15(320):1–12. PMID: 39334441 <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03943-6>
10. Хубуття М.Ш., Гуляев В.А., Хватов В.Б., Леменёв В.Л., Кабанова С.А., Новрузбеков М.С. и др. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов. *Трансплантология.* 2017;9(3):211–225. Khubutiya MSh, Gulyaev VA, Khvatov VB, Lemenev VL, Kabanova SA, Novruzbekov MS, et al. Immunological tolerance in organ transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2017;9(3):211–225. (In Russ). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-3-211-225>
11. Басок Ю.Б., Пономарева А.С., Грудинин Н.В., Круглов Д.Н., Богданов В.К., Белова А.Д. и др. Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2025;27(1):114–134. Basok YuB, Ponomareva AS, Grudinina NV, Kругlov DN, Bogdanov VK, Belova AD, et al. Use of mesenchymal stem cells in solid organ transplantation: challenges and prospects. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2025;27(1):114–134. (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-1-114-134>
12. Detry O, Vandermeulen M, Delbouille M, Somja J, Bletard N, Briquet A, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I–II, open-label, clinical study. *Journal of Hepatology.* 2017;67(1):47–55. PMID: 28284916 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.001>
13. *Трансплантация печени (взрослое и детское население): Клинический протокол (утвержден МЗ РБ 13.02.2023 № 31).* URL: <http://minzdrav.gov.by> [Дата обращения 26 июня 2025 г.]. *Transplantatsiya pecheni (vzrosloe i detskoe naselenie): Klinicheskiy protokol. (utverzhdyon MZ RB 13.02.2023 № 31).* Available at: <http://minzdrav.gov.by> [Accessed June 26, 2025]. (In Russ).
14. Dominici M, Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315–317. PMID: 16923606 <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
15. Demetris A, Bellamy C, Hübscher S, O’Leary J, Randhawa P, Feng S, et al. 2016 Comprehensive update of the banff working group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816–2835. PMID: 27273869 <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>
16. Борбат А.М., Дубова Е.А., Гайнуллина Е.Р., Лищук С.В. Протокол гистологического исследования дисфункции трансплантата печени. *Архив патологии.* 2019;81(6):71–73. Borbat AM, Dubova EA, Gainullina ER, Lishchuk SV. Protocol for histological examination of liver transplant dysfunction. *Arkhiv patologii.* 2019;81(6):71–73. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/patol20198106171>
17. Шкалова Л.В., Можейко Н.П., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г., Цирульникова О.М., Готье С.В. Диагностика острого отторжения по пункционным биоптатам аллотрансплантированной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011;13(3):15–19. Shkalova LV, Mozheyko NP, Ilyinskiy IM, Moisyuk YaG, Tsiurulnikova OM, Gautier SV. The diagnosis of liver allograft acute rejection in liver biopsies. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2011;13(3):15–19. (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2011-3-15-19>
18. Носик А.В., Коротков С.В., Смольникова В.В., Гриневич В.Ю., Ефимов Д.Ю., Дмитриева М.В. и др. Эффекторные CD4+ T-лимфоциты и дендритные клетки – неинвазивные биомаркеры позднего клеточного отторжения при трансплантации почки. *Трансплантология.* 2018;10(3):207–216. Nosik AV, Korotkov SV, Smolnikova VV, Grinevich VYu, Efimov DYU, Dmitrieva MV, et al. Effector memory CD4+ T cells and dendritic cells are noninvasive biomarkers of late cellular rejection after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(3):207–216. (In Russ). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-3-207-216>
19. Perico N, Casiraghi F, Gotti E, Introina M, Todeschini M, Cavinato R, et al.

Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transpl Int.* 2013;26(9):867–878. PMID: 23738760 <https://doi.org/10.1111/tri.12132>

20. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W, et al. Donor-derived mesenchy-

mal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study. *Transplantation.* 2013;95(1):161–168. PMID: 23263506 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182754c53>

21. Pan G, Chen Z, Xu L, Zhu J, Xiang P, Ma J, et al. Low-dose tacrolimus com-

bined with donor-derived mesenchymal stem cells after renal transplantation: a prospective, non-randomized study. *Oncotarget.* 2016;7(11):12089–12101. PMID: 26933811 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7725>

Информация об авторах

**Сергей Владимирович
Коротков**

доц, канд. мед. наук, заведующий отделом трансплантологии ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>, skorotkov@tut.by

40% – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование

**Екатерина Александровна
Назарова**

доц, канд. биол. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных биотехнологий ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0001-7147-4834>, k.nazarova-86@mail.ru

5% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных

**Екатерина Геннадьевна
Юркина**

врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных биотехнологий ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0002-0966-7456>, ekatherina999@mail.ru

5% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных

**Виктория Владимировна
Смольникова**

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник научного отдела ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0001-5947-8285>, vsmolnikova2603@mail.ru

5% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных

**Виктория Юрьевна
Гриневич**

заведующая клинико-диагностической лабораторией службы трансплантации костного мозга ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0002-4505-4884>, grinevich.viktorija@gmail.com

5% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных

**Екатерина Андреевна
Янушевская**

врач клинической лабораторной диагностики лаборатории HLA-типирования ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0009-0003-1174-4179>, 9gkbhla@mail.ru

5% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных

**Анна Юрьевна
Старцева**

заведующий лабораторией HLA-типирования ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0009-0004-5040-9768>, 9gkbhla@mail.ru

5% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных

**Алексей Евгеньевич
Щерба**

проф., д-р мед. наук, заместитель директора по хирургии ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>, aleina@tut.by

5% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование

**Светлана Ивановна
Кривенко**

проф., д-р мед. наук, заместитель директора по науке ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0002-6813-4465>, svtl_kr@tut.by
5% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование

**Олег Олегович
Руммо**

акад. НАН РБ, проф., д-р мед. наук, директор ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>, olegrumm@tut.by
20% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование, окончательное утверждение для публикации рукописи

Information about the authors

Sergey V. Korotkov

Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Head of the Transplantology Department, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>, skorotkov@tut.by
40%, development of the concept and design of the study, collection of material, statistical data processing, analysis of the obtained data, preparation of the text, editing

Ekaterina A. Nazarova

Assoc. Prof., Cand. Sci. (Biol.), Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory of the Laboratory for Cell Biotechnology, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, <https://orcid.org/0000-0001-7147-4834>, k.nazarova-86@mail.ru
5%, collection and processing of material, analysis and interpretation of the obtained data

Ekaterina G. Yurkina

Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory of the Laboratory for Cell Biotechnology, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, <https://orcid.org/0000-0002-0966-7456>, ekatherina999@mail.ru
5%, collection and processing of material, analysis and interpretation of the obtained data

Victoria V. Smolnikova

Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Scientific Department, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, <https://orcid.org/0000-0001-5947-8285>, vsmolnikova2603@mail.ru
5%, collection and processing of material, analysis and interpretation of the obtained data

Victoria Yu. Grinevich	Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Bone Marrow Transplant Service, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0000-0002-4505-4884 , grinevich.viktorija@gmail.com 5%, collection and processing of material, analysis and interpretation of the obtained data
Ekaterina A. Yanushevskaya	Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory of the HLA-typing Laboratory, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0009-0003-1174-4179 , 9gkbhla@mail.ru 5%, collection and processing of material, analysis and interpretation of the obtained data
Anna Yu. Startseva	Head of the HLA-typing Laboratory, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0009-0004-5040-9768 , 9gkbhla@mail.ru 5%, collection and processing of material, analysis and interpretation of the obtained data
Aleksey E. Shcherba	Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Surgery, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0000-0003-0569-6150 , aleina@tut.by 5%, development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing
Svetlana I. Krivenko	Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0000-0002-6813-4465 , svtl_kr@tut.by 5%, development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing
Oleg O. Rummo	Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Prof., Dr. Sci. (Med.), Director of Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, https://orcid.org/0000-0001-7023-4767 , olegrumm@tut.by 20%, development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing, final approval of the manuscript for publication

*Статья поступила в редакцию 05.05.2025;
одобрена после рецензирования 23.05.2025;
принята к публикации 25.06.2025*

*The article was received on May 5, 2025;
approved after reviewing on May 23, 2025;
accepted for publication on June 25, 2025*