

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-08-07:[602.9:616-089.843:611.36]

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-220-231>

Поступила в редакцию 03.06.2025

Received 03.06.2025

**С. В. Коротков, В. В. Смольникова, В. Ю. Гриневич, А. Е. Щерба,
С. И. Кривенко, О. О. Руммо**

*Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Республика Беларусь*

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Аннотация. Цель исследования – оценка особенностей иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови у пациентов после трансплантации печени на фоне системной терапии мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) в сравнении с применением стандартных схем иммуносупрессии.

Проведено рандомизированное проспективное исследование, включавшее 30 реципиентов. Пациенты основной группы ($n = 15$) получали стандартную иммуносупрессивную терапию в сочетании с системным введением МСК, пациенты контрольной группы ($n = 15$) – только стандартную иммуносупрессию. Проведен комплексный анализ иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с оценкой основных популяций и субпопуляций лимфоцитов и дендритных клеток.

Установлено, что применение МСК способствует формированию иммунотолерантного фенотипа, характеризующегося повышением уровня регуляторных Т-клеток и В1а-лимфоцитов, снижением количества эффекторных CD4+ Т-клеток памяти и В-лимфоцитов, а также модуляцией активности дендритных клеток. В группе МСК отмечены меньшая частота острого отторжения (20 % против 33 %), более низкая экспрессия металлопротеиназы-10 в трансплантате, ускоренное восстановление функции печени и возможность снижения дозы такролимуса без риска отторжения. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения МСК как дополнительного метода иммуносупрессии при трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, мезенхимальные стволовые клетки, иммунофенотип, иммуносупрессия, отторжение трансплантата

Для цитирования: Особенности иммунного статуса пациентов после трансплантации печени с применением мезенхимальных стволовых клеток / С. В. Коротков [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 220–231. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-220-231>

**Sergey V. Korotkov, Viktoriya V. Smolnikova, Viktoriya Yu. Grinevich, Aleksey E. Shcherba,
Svetlana I. Krivenko, Oleg O. Rummo**

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

CHARACTERISTICS OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS AFTER LIVER TRANSPLANTATION WITH MESENCHYMAL STEM CELL THERAPY

Abstract. The aim of the study was evaluation of the characteristics of the immunophenotype of peripheral blood mononuclear cells in patients after liver transplantation with systemic mesenchymal stem cells (MSCs) therapy.

A randomized prospective study was conducted involving 30 recipients. Patients in the MSC group ($n = 15$) received standard immunosuppressive therapy in combination with systemic application of MSCs, and patients in the control group ($n = 15$) received only standard immunosuppression. The analysis of the immunophenotype of peripheral blood mononuclear cells was performed by flow cytometry with assessment of the main populations and subpopulations of lymphocytes and dendritic cells. The application of MSCs resulted in an immunotolerant phenotype, characterized by an increase in the level of regulatory T cells and B1a lymphocytes, a decrease in the number of effector CD4+ memory T cells and B lymphocytes, as well as a modulation of dendritic cells activity. The MSC group demonstrated a lower incidence of acute rejection (20 % compared to 33 %), lower expression of MMP10 in the graft, accelerated recovery of liver function, and the ability to reduce the dose of Tacrolimus without the risk of rejection. These results indicate the potential of MSCs to serve as an additional method of immunosuppression in liver transplantation.

Keywords: liver transplantation, mesenchymal stem cells, immunophenotype, immunosuppression, transplant rejection

For citation: Korotkov S. V., Smolnikova V. V., Grinevich V. Yu., Shcherba A. E., Krivenko S. I., Rummo O. O. Characteristics of immune status in patients after liver transplantation with mesenchymal stem cell therapy. *Vesti Natsyyanal'noi akademii nauk Belarusi. Seryya medytsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 220–231 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-220-231>

Введение. Трансплантация печени (ТП) является жизненноспасающей операцией для пациентов с терминальными стадиями заболевания печени [1]. Тем не менее, несмотря на значительные успехи современной трансплантологии, вопросы отторжения трансплантата и наличия побочных эффектов после стандартной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) все еще не решены, что влияет на результаты лечения пациентов. В связи с этим поиск новых, более безопасных и эффективных методов иммуносупрессии является приоритетной задачей современной трансплантологии [2–4].

Одним из перспективных направлений является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих мощным иммуномодулирующим потенциалом [5]. Способность МСК подавлять пролиферацию и дифференцировку цитотоксических лимфоцитов, а также активировать супрессорные механизмы иммунитета открывает возможности для индукции иммунологической толерантности у реципиентов печеночного аллографта [6–9].

Цель исследования – комплексная оценка особенностей иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови у пациентов после трансплантации печени на фоне системной терапии мезенхимальными стволовыми клетками в сравнении со стандартными схемами иммуносупрессии.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием 30 пациентов. Терапию МСК получили 15 пациентов основной группы исследования, стандартную иммуносупрессивную терапию согласно протоколу «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» [10] – 15 пациентов контрольной группы.

Критерии включения в исследование: совершеннолетние пациенты (18 лет и старше) с подтвержденным диагнозом цирроза печени, которым выполнялась классическая трансплантация печени от посмертного донора с резекцией ретропеченочного отдела нижней полой вены.

Критерии исключения из исследования: развитие первичного нефункционирования или тяжелой дисфункции трансплантата, требующих повторной пересадки печени.

Конечные точки: частота гистологически подтвержденного отторжения, динамика восстановления лабораторных показателей функции печени и почек, концентрация такролимуса в крови, показатели иммунофенотипа (ИФТ) мононуклеаров периферической крови, длительность лечения.

Соответствие принципам этики. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Характеристика клеточного продукта. Аллогенные МСК, выделенные из жировой ткани доноров с установленной смертью мозга, входили в состав применяемого биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные человека ТУ ВУ 100660677.001» (регистрационное удостоверение № ИМ-7.101480, регистрационный номер: Мн-7.117650-1402 от 29.05.2014 г.). Клеточный продукт соответствовал всем «минимальным критериям мезенхимальных стволовых клеток», установленным ISCT (International Society for Cellular Therapy) в 2006 г. [11].

Методика системного введения МСК. Терапию с помощью МСК проводили путем двух последовательных внутривенных инфузий. Первое введение МСК выполняли интраоперационно через центральный венозный катетер, повторную инфузию – на 4-е сутки после трансплантации через доступный венозный доступ (центральный или периферический). В обоих случаях использовали дозировку $2 \cdot 10^6$ кл/кг массы тела реципиента.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трансплантата. Морфологическую оценку трансплантата выполняли на 7-е сутки послеоперационного периода (СПО), а также при развитии дисфункции графта. Диагностика острого клеточного отторжения базировалась на критериях Банфской классификации с определением индекса активности отторжения (RAI). Верификацию гуморального отторжения проводили путем выявления C4d-депозитов компонента, используя иммуногистохимический метод [12–14]. Для углубленного анализа выраженности аллоиммунного ответа дополнительно исследовали экспрессию матриксной металлопротеиназы-10 (ММП-10) и каспазы-3 (Касп-3) [15, 16].

Проточная цитофлуориметрия. ИФТ клеток периферической крови определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACS Lyric (Becton Dickinson, США),

оснащенном тремя лазерами с длиной волны 488, 633 и 405 нм, и путем детекции 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v.5.1).

Статистические методы оценки результатов исследования. Статистический анализ осуществляли в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. При отсутствии нормального распределения данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q_{25} ; Q_{75}]. Межгрупповые различия количественных показателей оценивали с помощью U -критерия Манна–Уитни (MW), качественных параметров – с использованием точного критерия Фишера (F) на основе таблиц сопряженности [17].

Результаты исследования. Сравнительный анализ демографических и клинических характеристик продемонстрировал однородность исследуемых групп (табл. 1). Средний возраст составил 48 (35; 51) лет в группе МСК и 49 (39; 57) лет в группе контроля ($p_{MW} > 0,05$). По половому составу группы также были сопоставимы: в основной группе соотношение мужчин и женщин составило 9 к 6 (60 и 40 % соответственно), в контрольной – 7 к 8 (47 и 53 %) ($p_F > 0,05$).

В группе пациентов, получавших терапию МСК, основными показаниями к трансплантации печени являлись: цирроз печени вирусной С-этиологии (HCV) – 5 (33 %) случаев, HCV-ассоциированный цирроз с гепатоцеллюлярной карциномой – 2 (13,4 %), криптогенный цирроз – 2 (13,4 %), цирроз при болезни Вильсона–Коновалова – 2 (13,4 %) случая. Единичные случаи (по 6,7 %) были представлены циррозом в исходе вирусного В (HBV) + D (HDV) гепатитов, первичным склерозирующим холангитом с холангиокарциномой, первичным билиарным циррозом и циррозом аутоиммунной этиологии.

В группе сравнения наиболее частыми показаниями являлись криптогенный цирроз – 5 (33 %) наблюдений и цирроз HCV-этиологии – 3 (20,1 %) наблюдения. По 2 (13,4 %) случая составили цирроз HBV-этиологии и первичный билиарный цирроз. Единичные (по 6,7 %) случаи включали цирроз HBV + HDV-этиологии, HCV-ассоциированный цирроз с гепатоцеллюлярной карциномой и цирроз в исходе первичного склерозирующего холангита. Распределение пациентов по этиологии заболеваний в обеих группах было сопоставимым ($p_F > 0,05$).

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Table 1. Characteristics of patient groups

Показатель	Группа МСК	Контрольная группа	p_{MW}
Реципиенты			
MELD, баллы	23 (21; 27)	24 (22; 28)	$p > 0,05$
Na, ммоль/л	131 (127; 133)	134 (129; 137)	
Билирубин, мкмоль/л	124 (111; 193)	125 (46; 459)	
МНО	1,9 (1,48; 2,03)	1,6 (1,28; 1,94)	
Мочевина, ммоль/л	7 (4; 10,9)	7,1 (4,5; 9,6)	
Креатинин, мкмоль/л	63 (59; 91)	64 (56; 95)	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	41 (24; 61)	35 (28; 53)	
Донорские факторы			
Возраст донора, лет	46 (32; 49)	46 (36; 55)	$p > 0,05$
Сутки в отделении анестезиологии и реанимации	5 (4; 5)	4 (3; 6)	
Hb, г/л	107 (93; 141)	113 (102; 131)	
АСТ, Е/л	59 (32; 89)	44 (34; 68)	
АЛТ, Е/л	43 (27; 69)	40 (23; 54)	
Na, ммоль/л	147 (141; 157)	153 (149; 155)	
МНО	1,13 (0,97; 1,31)	1,22 (1,11; 1,32)	
Операция			
Кровопотеря, мл	1 800 (700; 3 000)	1 400 (800; 2 500)	$p > 0,05$
Общая ишемия, мин	540 (495; 610)	550 (480; 600)	
Тепловая ишемия, мин	40 (35; 45)	42 (40; 45)	
Агепатический период, мин	50 (42; 55)	54 (45; 60)	

В качестве индукционной иммуносупрессии все пациенты получали глюкокортикостероиды. Учитывая высокие значения индекса MELD (более 20 баллов) у всех реципиентов, схема индукционной терапии, согласно принятому клиническому протоколу [10], не включала применение блокаторов рецептора интерлейкина-2 (IL2RA). Базовая иммуносупрессивная терапия предполагала использование комбинации трех препаратов: такролимуса, микофенолата мофетила и метилпреднизолона. Такролимус назначали с первых послеоперационных суток в дозе 0,1 мг/кг/сут. При развитии острой почечной дисфункции назначение ингибиторов кальцинейрина приостанавливали до нормализации почечной функции. В случаях стабильности трансплантата на фоне острого почечного повреждения допускалось использование сниженной концентрации такролимуса (ниже 5 нг/мл) [10] для поддержания его функции. Терапия острого клеточного отторжения основывалась на введении высоких доз метилпреднизолона. При гуморальном типе отторжения использовали сочетание плазмафереза и внутривенное введение иммуноглобулина. В случае развития иммунологических осложнений проводили коррекцию иммуносупрессивной схемы путем включения эверолимуса и повышения суточной дозы микофенолата мофетила до 2 000 мг [10].

Применение МСК продемонстрировало благоприятный профиль безопасности: отсутствовали как локальные реакции (тромбоз, флебит, геморрагические и инфекционные осложнения в области катетеризации), так и системные нежелательные явления (аллергические реакции, гипотензия, аритмии, гипертермия, тромбоэмболические осложнения).

МСК продемонстрировали позитивное воздействие на функциональную активность трансплантата.

В основной группе пациентов, получавших МСК, отмечалось более раннее восстановление биохимических показателей – АСТ, АЛТ и билирубина (табл. 2) ($p_{MW} < 0,05$). Анализ трансаминаз показал более низкие значения в группе МСК по сравнению с контролем. К 7-м СПО уровень АСТ в группе МСК достиг 59 (27; 116) Ед/л по сравнению с 81 (40; 170) Ед/л в контрольной группе. На 10-е СПО эти показатели составили 32 (18; 44) и 41 (25; 86) Ед/л соответственно. Показатели АЛТ также демонстрировали сходную тенденцию: на 7-е СПО – 155 (66; 250) Ед/л в группе МСК и 199 (125; 334) Ед/л в контроле, к 10-м – 78 (63; 136) и 98 (66; 167) Ед/л соответственно ($p_{MW} < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей в послеоперационном периоде
Table 2. Comparative characteristics of laboratory tests in postoperative period

Показатель	Группа	СПО			
		1-е	4-е	7-е	10-е
АСТ, Ед/л	МСК	997 (418; 2282)	133,5 (68; 224)	59 (27; 116)*	32 (18; 44)*
	Контроль	1 132 (733; 2372)	147,5 (103; 248)	81 (40; 170)	41 (25; 86)
АЛТ, Ед/л	МСК	579 (273; 1162)	257 (82; 391)	155 (66; 250)*	78 (63; 136)*
	Контроль	699 (572; 1251)	256 (167; 450)	199 (125; 334)	98 (66; 167)
Билирубин, мкмоль/л	МСК	91 (54; 126)	67 (31; 135)	43,5 (37; 112)*	34 (32; 48)*
	Контроль	113 (59; 180)	76 (46; 115)	98 (67; 164)	53 (39; 138)

Примечание. Здесь и в табл. 3–9: * – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе.

Уровень билирубина у пациентов, получавших МСК, показал значительно более низкие значения в сравнении с контрольной группой: к 7-м СПО он составил 43,5 (37; 112) и 98 (67; 164) мкмоль/л соответственно, а к 10-м – 34 (32; 48) и 53 (39; 138) мкмоль/л ($p_{MW} < 0,05$) (табл. 2).

Гистологическое исследование биоптатов трансплантата на 7-е СПО выявило признаки отторжения у 3 (20 %) пациентов в группе МСК и у 5 (33 %) лиц в контрольной группе ($p_F > 0,05$) (табл. 3).

В группе с применением МСК зарегистрированы два эпизода острого клеточного отторжения (легкой (RAI 5 – 6,5 %) и умеренной (RAI 7 – 6,5 %) степени) и один (6,5 %) случай острого гуморального отторжения. В контрольной группе выявлены следующие типы отторжения: острое клеточное отторжение легкой (RAI 5), умеренной (RAI 7) и тяжелой (RAI 9) степени – по одному (6,5 %) случаю, а также два (13 %) случая гуморального отторжения ($p_F > 0,05$) (табл. 3).

Интегральная оценка результатов лабораторных и морфологических исследований показала, что отсроченное восстановление функции трансплантата обусловлено иммунологическими нарушениями и подтверждается данными гистологического исследования. У пациентов контрольной группы более высокий уровень печеночных ферментов связан с увеличением количества и выраженности иммунологических осложнений.

Т а б л и ц а 3. Сравнительная характеристика гистологического исследования биоптатов трансплантата

Table 3. Comparative histological characteristics of transplant biopsies

Показатель	Группа МСК (n = 15)	Контрольная группа (n = 15)
Отторжение, n	3 (20 %)	5 (33 %)
Степень отторжения, n:		
ACR	3	3
легкая (RAI 4-5)	1	1
средняя (RAI 6-7)	1	1
тяжелая (RAI 8-9)	–	1
AMR	1	2
ММП-10, %	15 (5; 25)*	20 (10; 30)
Каспаза-3, %	80 (70; 85)	82,5 (80; 87,5)

При иммуногистохимическом анализе биоптатов трансплантатов выявлено, что в группе с применением МСК экспрессия ММП-10 была статистически значимо ниже – 15 (5; 25) %, тогда как в контрольной группе данный показатель достигал 20 (10; 30) % ($p_{\text{MW}} = 0,046$) (табл. 3).

При оценке уровня экспрессии Касп-3 в гепатоцитах трансплантатов между группами не обнаружено достоверных различий ($p_{\text{MW}} > 0,05$) (табл. 3).

Мониторинг концентрации такролимуса выявил более низкие показатели иммуносупрессанта в крови пациентов группы МСК на протяжении всего раннего послеоперационного периода (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. Сравнительная характеристика концентраций такролимуса (нг/мл) в группах

Table 4. Comparative characteristics of Tacrolimus concentrations (ng/ml) in groups

Группа	СПО				
	2-е	4-е	7-е	10-е	14-е
МСК	0 (0; 0)	2 (0; 2,9)	3,1 (2,2; 4,9)*	4,5 (2,4; 5,8)	4,95 (3,05; 6,85)
Контроль	0 (0; 1,5)	2,3 (1; 3,9)	4,7 (3,1; 7,8)*	5,7 (3; 7)	6,7 (3,5; 7,8)

К 7-м СПО выявлена достоверная разница между концентрациями такролимуса: 3,1 (2,2; 4,9) и 4,7 (3,1; 7,8) нг/мл ($p_{\text{MW}} < 0,05$).

Выявленные различия в концентрации демонстрируют важное преимущество МСК: возможность снижения дозы такролимуса при сохранении адекватной функции трансплантата.

Сравнение иммунофенотипических показателей мононуклеаров периферической крови у пациентов после пересадки печени на фоне терапии МСК или стандартной иммуносупрессии.

С целью определения эффективности иммуносупрессивного действия МСК проведено исследование ИФТ мононуклеаров периферической крови (МПК). Методом цитофлуометрии изучены основные клеточные популяции иммунного ответа – Т-лимфоциты с их субпопуляциями (регуляторными, хелперными, цитотоксическими), дендритные клетки как представители антиген-презентирующего звена, а также В-лимфоциты и их разновидности, отвечающие за гуморальный иммунитет.

Важно отметить, что у всех пациентов дотрансплантационный показатель MELD превышал 20 баллов, что исключало потребность в применении препаратов IL2RA при проведении индукционной иммуносупрессивной терапии. Это создало условия для объективного мониторинга Т-регуляторных клеток, определяющих формирование иммунологической толерантности [11].

Исследование включало оценку общего пула лимфоцитов, CD3+ Т-лимфоцитов, CD3+CD4+ Т-хелперов, CD3+CD8+ Т-цитотоксических клеток, Т-регуляторных лимфоцитов, CD16+CD56+ ЕК-клеток и CD19+ В-лимфоцитов.

Сравнительный анализ ИФТ МПК выявил статистически значимые более высокие показатели регуляторных Т-клеток (как относительные, так и абсолютные) при терапии МСК (табл. 5).

Статистически значимые различия были обнаружены также в уровне CD19+ В-лимфоцитов: их количество было существенно ниже в группе МСК (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Характеристика основных популяций мононуклеоров периферической крови

Table 5. Characteristics of the main populations of peripheral blood mononuclear cells

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Регуляторные Т-лимфоциты						
МСК	%	3,55 (1,8; 3,9)	3,035 (2,9; 5,3)*	12,95 (4,9; 17,8)*	4,35 (3,6; 10,99)*	3,39 (3,3; 6,0)
Контроль		2,81 (1,6; 3,8)	1,27 (0,5; 2,4)*	4,785 (0,1; 6,6)*	3,965 (0,6; 5,7)*	2,835 (0,04; 5,2)
МСК	тыс/мкл	0,0464 (0,0272; 0,0508)	0,0108 (0,0074; 0,0155)*	0,0824 (0,0276; 0,1267)*	0,08571 (0,05848; 0,1287)*	0,0511 (0,0166; 0,0725)
Контроль		0,0274 (0,0119; 0,0548)	0,0054 (0,0027; 0,0152)*	0,0429 (0,0007; 0,0908)*	0,02790 (0,0103; 0,0579)*	0,0244 (0,0002; 0,0753)
CD19+ (В-лимфоциты)						
МСК	%	6,2 (3,8; 13,3)	13,7 (6,9; 21,7)*	6,85 (1,2; 9,7)*	3,9 (2,1; 9,5)*	7,6 (1,3; 16,3)*
Контроль		8 (4,5; 16,8)	33,75 (20; 48,3)*	17,35 (12,1; 28,2)*	18,9 (12; 32,1)*	19,65 (9,1; 30,2)*
МСК	тыс/мкл	0,079064838 (0,02896; 0,19137)	0,030525 (0,018; 0,0629)*	0,04819 (0,0085; 0,0624)*	0,071228 (0,03402; 0,10773)*	0,09260 (0,0032; 0,1031)*
Контроль		0,1074 (0,046; 0,2082)	0,1718 (0,088; 0,2544)*	0,1762 (0,0813; 0,4847)*	0,2183 (0,1487; 0,2995)*	0,2468 (0,0908; 0,33)*

В количестве основных эффекторных популяций (CD4+ Т-хелперов, CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов и ЕК-клеток), общего количества CD3+ Т-лимфоцитов статистически значимых изменений не обнаружено.

Углубленное изучение функционального состояния эффекторных популяций включало оценку субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов (наивных клеток, центральных, эффекторных и терминально-дифференцированных клеток памяти) на разных стадиях дифференцировки.

Сравнительный анализ показал достоверно значимо более низкие показатели CD3+CD4+ ТЕМ-клеток в группе МСК-терапии по сравнению с контрольной группой (табл. 6) ($p_{MW} < 0,05$). Стабильное подавление эффекторного звена CD3+CD4+ Т-клеточного иммунного ответа под влиянием МСК подтверждалось сохранением выявленных изменений на протяжении всего периода

Т а б л и ц а 6. Характеристика субпопуляций CD3+CD4+ Т-лимфоцитов

Table 6. Characteristics of CD3+CD4+ T-lymphocyte subpopulations

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
CD4+ CD45RA–CD62L– (эффекторные Т-клетки памяти, ТЕМ)						
МСК	%	11,75 (6,9; 24,1)	6,75 (5,4; 11,4)*	8,15 (4,9; 9,1)*	9,8 (8,7; 24,1)*	12,9 (9,4; 23)*
Контроль		14 (11; 21,8)	11,55 (7,8; 17,8)	13,95 (9,4; 18,4)	14,9 (11,1; 18,8)	14 (9,9; 18,2)
МСК	×10 ³ /мкл	0,0843 (0,0191; 0,2017)	0,0105 (0,0069; 0,0139)*	0,0270 (0,0168; 0,035)*	0,0587 (0,016; 0,081)*	0,0391 (0,0116; 0,0846)
Контроль		0,0628 (0,0393; 0,1419)	0,0183 (0,0109; 0,026)*	0,0605 (0,0432; 0,0945)	0,0772 (0,0292; 0,1061)	0,0596 (0,0323; 0,0838)

мониторинга (4–14-е СПО). Статистически значимых отличий в количестве наивных клеток, центральных клеток памяти и терминально-дифференцированных эффекторных клеток в исследуемых группах не выявлено.

Анализ субпопуляций CD3+CD8+ Т-лимфоцитов не выявил достоверных отличий между группами.

Изучение субпопуляций дендритных клеток показало существенное снижение плазмоцитонных дендритных клеток (pDC) в контрольной группе на 4, 10 и 14-е СПО. На 7-е СПО наблюдалась тенденция к статистически значимому снижению относительного количества pDC в контрольной группе, составившему 0,004 (0,002; 0,008) % по сравнению с 0,006 (0; 0,011) % в группе МСК ($p_{MW} = 0,07$) (табл. 7).

Таблица 7. Характеристика субпопуляций дендритных клеток

Table 7. Characteristics of dendritic cell subpopulations

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
mDCs CD11c+CD123low HLA-DR+						
МСК	%	0,2725 (0,075; 0,785)	0,028 (0,0035; 0,089)	0,026 (0; 0,07)	0,38 (0,134; 0,45)*	0,174 (0,122; 1,31)
Контроль		0,21 (0,1; 0,551)	0,046 (0,009; 0,111)	0,0545 (0,032; 0,146)	0,1265 (0,0705; 0,2015)	0,2635 (0,097; 0,37)
МСК	$\times 10^3/\text{мкл}$	0,0097895 (0,0046; 0,0323)	0,0017237 (0,00029; 0,00333)	0,0027 (0; 0,0041)	0,03447 (0,0101; 0,0383)*	0,0149118 (0,0059; 0,0226)
Контроль		0,015768 (0,007; 0,0309)	0,00237925 (0,00065; 0,00639)	0,0056 (0,0024; 0,013)	0,0106 (0,0052; 0,0177)	0,01722575 (0,0086; 0,0343)
pDCs CD11c- CD123br HLA-DR+						
МСК	%	0,0755 (0,056; 0,124)	0,0035 (0; 0,005)*	0,006 (0; 0,011)	0,056 (0,016; 0,15)*	0,026 (0,01; 0,05)*
Контроль		0,05 (0,01; 0,092)	0,001 (0; 0,004)	0,004 (0,002; 0,008)	0,007 (0,005; 0,013)	0,009 (0,004; 0,023)*
МСК	$\times 10^3/\text{мкл}$	0,00342 (0,0028; 0,0071)	0,00009 (0; 0,0004)*	0,000279 (0; 0,00113)	0,00595 (0,0012; 0,0115)*	0,00086 (0,00054; 0,0021)
Контроль		0,00267 (0,00067; 0,00683)	0,00007 (0; 0,00023)	0,00041 (0,0002; 0,00065)	0,000651 (0,00038; 0,00135)	0,00093 (0,00036; 0,00174)

Динамика субпопуляции миелоидных дендритных клеток (mDC) характеризовалась волнообразным течением с достоверным повышением их относительного и абсолютного количества в группе пациентов МСК на 10-е СПО, что составило в основной группе 0,38 (0,134; 0,45) % и $0,03447 (0,0101; 0,0383) \cdot 10^3/\text{мкл}$, в группе контроля – 0,1265 (0,07; 0,202) % и $0,0106 (0,0052; 0,0177) \cdot 10^3/\text{мкл}$ ($p_{MW} < 0,05$) (табл. 7).

Анализ ИФТ В-лимфоцитов после трансплантации показал, что в группе пациентов с МСК уровень наивных зрелых CD19+ В-клеток был ниже. На протяжении всего послеоперационного периода сохранялись достоверные отличия в абсолютном количестве naïve В cells (табл. 8).

Наблюдаемые изменения, по данным современных исследований, связаны с иммуномодулирующими свойствами МСК, которые реализованы как через прямой механизм за счет продукции биоактивных веществ, снижающих пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и уменьшающих популяцию наивных зрелых [18], так и опосредованно – через усиление пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов, подавляющих функции CD19+ В-клеток [19, 20].

В ходе анализа В-лимфоцитарных субпопуляций отмечались волнообразные колебания их числа с перекрестной динамикой. Углубленный анализ ИФТ МПК, включающий определение В-клеточных подтипов, выявил тенденцию к формированию толерогенного фенотипа периферических мононуклеаров у пациентов, получавших МСК.

В группе применения МСК выявлено достоверное уменьшение абсолютного количества МЗВ-клеток к 4-м и 7-м СПО и увеличение относительного содержания В-регуляторных лимфоцитов

Таблица 8. Характеристика субпопуляций В-лимфоцитов

Table 8. Characteristics of B-lymphocyte subpopulations

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
CD19 наивные зрелые – CD19+ CD27– IgD+ IgM+ (naive B cells)						
МСК	%	58,6 (53,8; 67,1)	74,75 (63,3; 88,6)*	71,75 (56,2; 75,8)*	73,9 (57,5; 86,3)	75,6 (59,9; 85,2)
Контроль		72,7 (55,6; 91,7)	85,05 (70,6; 92,3)	79,4 (65,2; 87,4)	81,1 (60; 92,2)	82,2 (65,6; 91,7)
МСК	тыс/мкл	0,01155 (0,0042; 0,0756)	0,01935 (0,0145; 0,0478)*	0,02038 (0,0064; 0,039)*	0,03422 (0,0293; 0,0856)*	0,08297 (0,0547; 0,0873)*
Контроль		0,06122 (0,0317; 0,2178)	0,09378 (0,0565; 0,1833)	0,10832 (0,0459; 0,1922)	0,14205 (0,0845; 0,2524)	0,20191 (0,0641; 0,2676)
В-клетки маргинальной зоны – CD19+ CD27+ IgD+ IgM+ (MZB клетки)						
МСК	тыс/мкл	0,00211 (0,00065; 0,01526)	0,00395 (0,00026; 0,00577)*	0,00463 (0,00078; 0,00958)*	0,00532 (0,00054; 0,00797)	0,01944 (0,009; 0,0233)
Контроль		0,00673 (0,0031; 0,009)	0,00781 (0,004; 0,0126)	0,00928 (0,0048; 0,0302)	0,01495 (0,0065; 0,0305)	0,01775 (0,0059; 0,0289)
В-регуляторные клетки – CD19+ CD38++24++ IgM+ IgD+ (Breg)						
МСК	%	12,6 (3,2; 16,2)	14,75 (3,5; 19,2)*	9,2 (1,7; 14,7)*	4,5 (1,5; 18,4)	6,1 (0,3; 19,4)
Контроль		2,8 (1; 5,2)	2,55 (0,7; 6,9)	2,1 (0,9; 6,5)	2,2 (0; 5,8)	5,7 (0,1; 9,1)
В1а-лимфоциты – CD19+ CD5+ CD20+						
МСК	%	5 (3; 20)	12,4 (2,5; 18,7)*	8,5 (1,2; 15,4)	8,3 (3,5; 12,4)*	4,2 (1; 16,5)
Контроль		3,9 (2; 9,6)	3,45 (1,4; 5,8)*	4,6 (1,3; 5,1)	2,4 (0,9; 7,8)*	3,4 (1,6; 4,9)

в течение всего послеоперационного периода. При этом в основной группе исследования отмечался повышенный уровень относительного количества субпопуляций В-лимфоцитов с иммуносупрессивным эффектом – В1а-лимфоцитов (табл. 8).

При анализе В-лимфоцитов по классификационной системе Vm1-Vm5, основанной на экспрессии маркеров IgD/CD38, выявлена статистически значимая разница – более высокое содержание абсолютного количества Vm1, Vm2, Vm2' клеток в группе без применения МСК (табл. 9).

Позитивное воздействие МСК на иммунологический статус отразилось и на длительности госпитализации пациентов. Наблюдалась тенденция к сокращению как времени пребывания в реанимации, так и общей продолжительности лечения. В группе МСК отмечено сокращение сроков пребывания в отделении реанимации до 3 (3; 4) сут по сравнению с 4 (2; 7) сут в контрольной группе ($p_{MW} > 0,05$). Аналогичная динамика наблюдалась в отношении общей продолжительности стационарного лечения: 18 (14; 23) сут в группе МСК и 20 (17; 25) сут в контрольной группе ($p_{MW} > 0,05$).

Обсуждение. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что системное применение МСК способствует более быстрому восстановлению функции печени при ее трансплантации.

Таблица 9. Характеристика субпопуляций В-лимфоцитов по экспрессии IgD/CD38

Table 9. Characteristics of B-lymphocyte subpopulations by IgD/CD38 expression

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Vm1 (наивные)						
МСК	тыс/мкл	0,0029 (0,0006; 0,0128)	0,0031 (0,0014; 0,0124)*	0,0053 (0,0003; 0,0067)*	0,0096 (0,0026; 0,0149)	0,0076 (0,0003; 0,0205)
Контроль		0,0096 (0,0039; 0,0258)	0,0131 (0,006; 0,026)	0,0147 (0,0065; 0,0324)	0,0201 (0,0121; 0,0305)	0,0335 (0,0112; 0,0634)

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Вm2 (наивные активированные)						
МСК	тыс/мкл	0,0079 (0,0026; 0,0755)	0,0133 (0,0114; 0,0378)*	0,0251 (0,0063; 0,0386)	0,0258 (0,0235; 0,0832)*	0,0548 (0,0019; 0,0874)
Контроль		0,0583 (0,0309; 0,1876)	0,0903 (0,0503; 0,1494)	0,0990 (0,0549; 0,1819)	0,1316 (0,0722; 0,2457)	0,1222 (0,0543; 0,2171)
Вm2' (герминальный центр)						
МСК	тыс/мкл	0,0021 (0,0011; 0,0031)	0,0029 (0,0015; 0,0042)	0,0010 (0,00062; 0,00212)*	0,0023 (0,0013; 0,0134)	0,0005 (0,0004; 0,0072)
Контроль		0,0041 (0,0003; 0,0074)	0,0022 (0,0006; 0,0112)	0,0053 (0,0013; 0,0108)	0,0024 (0,0002; 0,0182)	0,0041 (0,0006; 0,0177)

Данный эффект обусловлен комплексным воздействием МСК на аллоиммунный ответ, направленный на снижение риска отторжения пересаженной печени.

Гистологические данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов, получавших МСК, частота морфологически подтвержденного острого отторжения составила 20 % ($n = 3$), тогда как в контрольной группе – 33 % ($n = 5$). При этом более низкая экспрессия матричной металлопротеиназы-10 в биоптатах (15 % по сравнению с 20 % в контроле) указывает на ослабление процессов иммунологического повреждения трансплантата под воздействием МСК.

Проведенный анализ ИФТ МПК у пациентов после трансплантации печени показал, что иммуномодулирующий эффект МСК реализуется посредством нескольких механизмов.

Во-первых, происходит стимуляция мезенхимальными стволовыми клетками супрессорного звена трансплантационного иммунитета – Т-регуляторных лимфоцитов, а также отмечается подавление эффекторных путей развития острого клеточного отторжения – угнетения активности CD3+CD4+ эффекторных Т-клеток.

Во-вторых, модуляция антиген-презентирующей функции проявляется в виде повышения количества миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток под влиянием МСК, что указывает на формирование толерогенного фенотипа дендритных клеток и согласуется с иммуносупрессивным профилем. Снижение популяции обоих типов дендритных клеток у пациентов на стандартной иммуносупрессии связано с миграцией этих клеток в трансплантат и иммунные органы, где они участвуют в инициации аллоспецифического иммунного ответа.

В-третьих, уменьшение популяций наивных зрелых В-клеток и MZ В-клеток и увеличение доли иммуносупрессивной популяции В1а-лимфоцитов способствует снижению иммунизации реципиентов анти-HLA антителами и ограничивает потенциал гуморального иммунного ответа против трансплантата.

Полученные данные по изучению особенностей ИФТ МПК у пациентов после трансплантации печени с применением МСК коррелируют с данными литературы [21–23], а также с результатами ранее проведенных нами исследований по изучению иммунологической реактивности [24] и неинвазивной диагностики отторжения при трансплантации почки [25], демонстрируя повышение эффекторных CD3+CD4+ Т-лимфоцитов и снижение миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток у нетолерантных реципиентов.

Выводы

1. Применение МСК является безопасным методом иммуносупрессивной терапии, что подтверждено отсутствием местных и системных осложнений.

2. Применение МСК на этапе индукции иммуносупрессии при трансплантации печени способствует формированию иммуноtolерантного фенотипа, который характеризуется повышением уровня регуляторных Т-клеток и В1а-лимфоцитов, снижением количества эффекторных CD4+ Т-клеток памяти и В-лимфоцитов, повышением уровня миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток.

3. Системное применение МСК является эффективным методом иммуносупрессивной терапии, что подтверждается меньшей частотой острого клеточного отторжения (20 % по сравнению с 33 % в контрольной группе); более низкой экспрессией ММП-10 в трансплантате – 15 (5; 25) % по сравнению с 20 (10; 30) % ($p_{MW} = 0,046$); ускоренным восстановлением функции пересаженной печени – к 10-м СПО уровень АЛТ составил 78 (63; 136) Ед/л vs 98 (66; 167) Ед/л, билирубина – 34 (32; 48) ммоль/л vs 53 (39; 138) ммоль/л ($p_{MW} < 0,05$).

4. Формирование иммунотолерантного фенотипа позволяет минимизировать концентрацию ингибиторов кальцинейрина без риска развития иммунологической дисфункции трансплантата (на 7-е СПО концентрация такролимуса оставила 3,1 (2,2; 4,9) нг/мл в группе МСК и 4,7 (3,1; 7,8) нг/мл в контрольной группе) ($p_{MW} < 0,05$).

5. Комплексное воздействие МСК на иммунный ответ позволило сократить сроки послеоперационного лечения пациентов в группе МСК до 18 (14; 23) сут (для сравнения: в контрольной группе – 20 (17; 25) сут) ($p_{MW} > 0,05$).

6. Полученные результаты демонстрируют перспективность применения МСК как дополнительного и альтернативного эффективного метода иммуносупрессии при трансплантации печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation / D. Samuel, E. de Martin, T. Berg [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2024. – Vol. 81, N 6. – P. 1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
2. Antibody mediated rejection in liver transplantation: immunopathological characteristics and longterm follow-up / L. Cicalese, Z. C. Walton, X. Du [et al.] // *Transplant International*. – 2024. – Vol. 37. – Art. 13232. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.13232>
3. Sensing acute cellular rejection in liver transplant patients using liver derived extracellular particles: a prospective, observational study / K. Kamali, M. Schmelzle, C. Kamali [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 647900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.647900>
4. Longterm outcomes of patients undergoing liver transplantation for acute-on-chronic liver failure / V. Sundaram, N. Mahmud, G. Perricone [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2020. – Vol. 26, N 12. – P. 1594–1602. <https://doi.org/10.1002/lt.25831>
5. Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight / C. Panackel, J. F. Mathew, M. Fawas, M. Jacob // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2022. – Vol. 12, N 6. – P. 1557–1571. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.06.007>
6. Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation / M. Vandermeulen, C. Grégoire, A. Briquet [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, N 44. – P. 16418–16432. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16418>
7. Mesenchymal stem cell therapy for liver transplantation: clinical progress and immunomodulatory properties / F. Wen, G. Yang, S. Yu [et al.] // *Stem Cell Research and Therapy*. – 2024. – Vol. 15, N 1. – Art. 320. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03943-6>
8. Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы / Ю. Б. Басок, А. С. Пономарева, Н. В. Грудинин [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 114–134.
9. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multi-center randomized controlled trial / Q. Sun, Z. Huang, F. Han [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 16, N 1. – Art. 52. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1422-x>
10. Клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)»: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 февр. 2023 г., № 31 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: <https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СПротокол/Т-печень.pdf> (дата обращения: 14.05.2025).
11. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Blanc, I. Mueller [et al.] // *Cytotherapy*. – 2006. – Vol. 8, N 4. – P. 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
12. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection / A. Demetris, C. Bellamy, S. Hübscher [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2016. – Vol. 16, N 10. – P. 2816–2835. <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>
13. Протокол гистологического исследования дисфункции трансплантата печени / А. М. Борбат, Е. А. Дубова, Е. Р. Гайнуллина, С. В. Лишук // *Архив патологии*. – 2019. – Т. 81, № 6. – С. 71–73.
14. Диагностика острого отторжения по пункционным биоптатам аллотрансплантированной печени / Л. Шкалова, Н. П. Можейко, И. М. Ильинский [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 15–19.
15. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis / S. Duarte, J. Baber, T. Fujii, A. Coito // *Matrix Biology*. – 2015. – Vol. 44–46. – P. 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.004>
16. Влияние гипотермической оксигенированной машинной перфузии на степень ишемического повреждения трансплантатов печени / Д. Федорук, Л. В. Кирковский, Д. Н. Садовский [и др.] // *Военная медицина*. – 2020. – № 2. – С. 68–75.

17. Трухачёва, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачёва. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
18. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions / A. Corcione, F. Benvenuto, E. Ferretti [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, N 1. – P. 367–372. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2657>
19. Aggarwal, S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses / S. Aggarwal, M. Pittenger // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, N 4. – P. 1815–1822. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1559>
20. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study / Y. Peng, M. Ke, L. Xu [et al.] // *Transplantation*. – 2013. – Vol. 95, N 1. – P. 161–168. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182754c53>
21. Morelli, A. E. Dendritic cells: regulators of alloimmunity and opportunities for tolerance induction / A. E. Morelli, A. W. Thomson // *Immunological Reviews*. – 2004. – Vol. 196, N 1. – P. 125–146. <https://doi.org/10.1046/j.1600-065X.2003.00079.x>
22. Liu, Y. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity / Y. Liu // *Cell*. – 2001. – Vol. 106, N 3. – P. 259–262. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00456-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00456-1)
23. Alloantigen-presenting plasmacytoid dendritic cells mediate tolerance to vascularized grafts / J. C. Ochando, C. Homma, Y. Yang [et al.] // *Nature Immunology*. – 2006. – Vol. 7, N 6. – P. 652–662. <https://doi.org/10.1038/ni1333>
24. CD4+ Т-клетки и их субпопуляции как прогностический маркер острого отторжения при трансплантации почки / С. В. Коротков, А. В. Носик, В. В. Смольникова [и др.] // *Наука и инновации*. – 2016. – № 8. – С. 33–36.
25. Эффекторные CD4+ Т-лимфоциты и дендритные клетки – неинвазивные биомаркеры позднего клеточного отторжения при трансплантации почки / А. В. Носик, С. В. Коротков, В. В. Смольникова [и др.] // *Трансплантология*. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 207–216.

References

1. Samuel D., de Martin E., Berg T., Berenguer M., Burra P., Fondevila C., Heimbach J. K., Pageaux G.-P., Sanchez-Fueyo A., Toso C. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 2024, vol. 81, no. 6, pp. 1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
2. Cicalese L., Walton Z. C., Du X., Kulkarni R., Qiu S., El Hag M., Stevenson H. L. Antibody mediated rejection in liver transplantation: immunopathological characteristics and longterm follow-up. *Transplant International*, 2024, vol. 37, art. 13232. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.13232>
3. Kamali K., Schmelzle M., Kamali C., Brunnbauer P., Splith K., Leder A. [et al.]. Sensing acute cellular rejection in liver transplant patients using liver derived extracellular particles: a prospective, observational study. *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, art. 647900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.647900>
4. Sundaram V., Mahmud N., Perricone G., Katarey D., Wong R., Karvellas C. [et al.]. Longterm outcomes of patients undergoing liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Liver Transplantation*, 2020, vol. 26, no. 12, pp. 1594–1602. <https://doi.org/10.1002/lt.25831>
5. Panackel C., Mathew J. F., Fawas M., Jacob M. Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2022, vol. 12, no. 6, pp. 1557–1571. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.06.007>
6. 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 Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 44, pp. 16418–16432. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16418>
7. 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, vol. 15, no. 1, art. 320. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03943-6>
8. Basok Ju. B., Ponomareva A. S., Grudinina N. V., Bogdanov V. K., Belova A. D., Sevast'yanov V. I. Use of mesenchymal stem cells in solid organ transplantation: challenges and prospects. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*, 2025, vol. 27, no. 1, pp. 114–134 (in Russian).
9. Sun Q., Huang Z., Han F., Zhao M., Cao R., Zhao D. [et al.]. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Translational Medicine*, 2018, vol. 16, no. 1, art. 52. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1422-x>
10. Clinical protocol «Liver transplantation (adult and pediatric population)»: approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated February 13, 2023, No. 31. *Ministry of Health of the Republic of Belarus*. Available at: <https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СПротокол/Т-печень.pdf> (date of access: 14.05.2025) (in Russian).
11. Dominici M., Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
12. 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. *American Journal of Transplantation*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 2816–2835. <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>
13. Borbat A. M., Dubova E. A., Gainullina E. R., Lishchuk S. V. Protocol for histological examination of liver transplant dysfunction. *Arkhiv patologii [Archive of pathology]*, 2019, vol. 81, no. 6, pp. 71–73 (in Russian).
14. Shkalova L. V., Mozheiko N. P., Il'inskii I. M., Moisyuk Ya. G., Tsurul'nikova O. M., Got'e S. V. The diagnosis of liver allograft acute rejection in liver biopsies. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 15–19 (in Russian).

15. Duarte S., Baber J., Fujii T., Coito A. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biology*, 2015, vol. 44–46, pp. 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.004>
16. Fedoruk D. A., Kirkovskii L. V., Sadovskii D. N., Petrenko K. I., Lebed' O. A., Fedoruk A. M., Rummo O. O. Influence of hypothermic oxygenated machine perfusion on the degree of ischemic damage of *ecd* liver grafts. *Voennaya meditsina* [Military medicine], 2020, no. 2, pp. 68–75 (in Russian).
17. Trukhacheva N. V. *Mathematical statistics in medical and biological research using the Statistica package*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 384 p. (in Russian).
18. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E., Giunti D., Cappiello V., Cazzanti F. [et al.]. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 2006, vol. 107, no. 1, pp. 367–372. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2657>
19. Aggarwal S., Pittenger M. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 2005, vol. 105, no. 4, pp. 1815–1822. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1559>
20. Peng Y., Ke M., Xu L., Liu L., Chen X., Xia W. [et al.]. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study. *Transplantation*, 2013, vol. 95, no. 1, pp. 161–168. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182754c53>
21. Morelli A. E., Thomson A. W. Dendritic cells: regulators of alloimmunity and opportunities for tolerance induction. *Immunological Reviews*, 2004, vol. 196, no. 1, pp. 125–146. <https://doi.org/10.1046/j.1600-065X.2003.00079.x>
22. Liu Y. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell*, 2001, vol. 106, no. 3, pp. 259–262. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00456-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00456-1)
23. Ochando J. C., Homma C., Yang Y., Hidalgo A., Garin A., Tacke F. [et al.]. Alloantigen-presenting plasmacytoid dendritic cells mediate tolerance to vascularized grafts. *Nature Immunology*, 2006, vol. 7, no. 6, pp. 652–662. <https://doi.org/10.1038/nl1333>
24. Korotkov S. V., Nosik A. V., Smol'nikova V. V., Grinevich V. Yu., Efimov D. Yu., Syantovich A. A. [et al.]. CD4+ T-cells and their subpopulations as a prognostic marker of acute rejection in kidney transplantation. *Nauka i innovatsii* [Science and innovation], 2016, no. 8, pp. 33–36 (in Russian).
25. Nosik A. V., Korotkov S. V., Smol'nikova V. V., Grinevich V. Yu., Efimov D. Yu., Dmitrieva M. V. [et al.]. Effector memory CD4+ T-cells and dendritic cells are noninvasive biomarkers of late cellular rejection after kidney transplantation. *Transplantologiya* [Transplantation], 2018, vol. 10, no. 3, pp. 207–216 (in Russian).

Информация об авторах

Коротков Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доцент. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>. E-mail: skorotkov@tut.by

Смольникова Виктория Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-5947-8285>. E-mail: vsmolnikova2603@mail.ru

Гриневич Виктория Юрьевна – заведующий лабораторией. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-4505-4884>. E-mail: grinevich.viktorija@gmail.com

Щерба Алексей Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>. E-mail: aleina@tut.by

Кривенко Светлана Ивановна – д-р мед. наук, профессор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3011-2287>. E-mail: svtl_kr@tut.by

Руммо Олег Олегович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

Information about the authors

Sergey V. Korotkov – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>. E-mail: skorotkov@tut.by

Viktoriya V. Smolnikova – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-5947-8285>. E-mail: vsmolnikova2603@mail.ru

Viktoriya Yu. Grinevich – Head of the Laboratory. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-4505-4884>. E-mail: grinevich.viktorija@gmail.com

Aleksey E. Shcherba – D. Sc. (Med.), Professor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>. E-mail: aleina@tut.by

Svetlana I. Krivenko – D. Sc. (Med.), Professor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3011-2287>. E-mail: svtl_kr@tut.by

Oleg O. Rummo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by