

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-281-292>

Поступила в редакцию 13.08.2025

Received 13.08.2025

**С. В. Коротков, Е. Г. Юркина, А. А. Сыманович, Е. А. Назарова,  
И. П. Штурич, А. М. Дзядзько, С. И. Кривенко, О. О. Руммо**

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

## **МИНИМИЗАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ**

**Аннотация.** Цель исследования – оценить эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для минимизации нефротоксичного воздействия такролимуса у реципиентов печеночного трансплантата с высоким риском развития острого почечного повреждения.

В рандомизированном проспективном исследовании приняли участие 60 пациентов после трансплантации печени: 30 пациентов получали комбинированную терапию МСК (локальное внутривенное и системное внутривенное введение), 30 человек – стандартную иммуносупрессивную терапию. В группе МСК установлено более быстрое восстановление функции трансплантата с ускоренным снижением АЛТ на 7-е и 10-е сутки ( $p < 0,05$ ) при статистически значимо более низкой концентрации такролимуса во все сроки наблюдения (на 14-е сутки 4,8 (2,4; 5,7) нг/мл по сравнению с 6,3 (4,2; 8,8) нг/мл в группе контроля,  $p = 0,005$ ). Частота иммунологической дисфункции трансплантата в обеих группах составила 20 %, однако в группе МСК отмечен более низкий индекс активности отторжения (RAI 6 (4; 7) против 7 (4; 8) баллов) и отсутствие случаев гуморального отторжения. Анализ иммунофенотипа выявил формирование «иммуносупрессивного окна» к 4-м суткам послеоперационного периода в группе МСК, характеризующегося снижением абсолютного количества CD16+56+ естественных киллеров и CD3+CD4+ эффекторных Т-клеток памяти при повышении уровня дендритных клеток и иммуносупрессивных В1а-лимфоцитов. Минимизация воздействия такролимуса способствовала более быстрому восстановлению почечной функции с более низкими уровнями креатинина ( $p < 0,05$ ) и более высокими показателями скорости клубочковой фильтрации ( $p < 0,05$ ). Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общая длительность госпитализации в группе МСК были меньше.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, мезенхимальные стволовые клетки, такролимус, нефротоксичность, острое почечное повреждение

**Для цитирования:** Минимизация иммуносупрессивной терапии с использованием мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени у пациентов с почечным повреждением / С. В. Коротков, Е. Г. Юркина, А. А. Сыманович [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 4. – С. 281–292. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-281-292>

**Sergey V. Korotkov, Ekaterina G. Yurkina, Alla A. Symanovich, Ekaterina A. Nazarova,  
Ivan P. Shturich, Alexandr M. Dzyadz'ko, Svetlana I. Krivenko, Oleg O. Rummo**

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

## **MINIMIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY USING MESENCHYMAL STEM CELLS IN LIVER TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH RENAL INJURY**

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the possibility of using mesenchymal stem cells (MSCs) to minimize the nephrotoxic effects of tacrolimus in liver transplant recipients with high risk of developing acute kidney injury.

In a randomized prospective study, 60 patients who had undergone liver transplantation participated: 30 patients received combined MSC therapy (local intraportal and systemic intravenous administration), 30 patients received standard immunosuppressive therapy. In the MSC group, a faster recovery of graft function with an accelerated decrease in ALT on days 7 and 10 ( $p < 0.05$ ) was established with a significantly lower tacrolimus concentration at all follow-up periods (on day 14: 4.8 (2.4; 5.7) ng/ml compared to 6.3 (4.2; 8.8) ng/ml in the control group,  $p = 0.005$ ). The frequency of immunological graft dysfunction was 20% in both groups. However, in the MSC group exhibited a lower rejection activity index (RAI 6 (4; 7) versus 7 (4; 8) points) and no cases of humoral rejection. Analysis of the immunophenotype revealed the formation of an “immunosuppressive window” by the 4th day of the postoperative period in the MSC group, characterized by a decrease in the absolute number of CD16+56+ natural killer cells and CD3+CD4+ effector memory T-cells with an increase in the level of dendritic cells and immunosuppressive B1a-lymphocytes. The minimization of tacrolimus contributed

to faster recovery of renal function with lower creatinine levels ( $p < 0.05$ ) and higher GFR values ( $p < 0.05$ ). The duration of stay in the intensive care unit and the total duration of hospitalization in the MSC group were shorter.

**Keywords:** liver transplantation, mesenchymal stem cells, tacrolimus, nephrotoxicity, acute kidney injury

**For citation:** Korotkov S. V., Yurkina E. G., Symanovich A. A., Nazarova E. A., Shturich I. P., Dzyadz'ko A. M., Krivenko S. I., Rummo O. O. Minimization of immunosuppressive therapy using mesenchymal stem cells in liver transplantation in patients with renal injury. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 4, pp. 281–292 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-281-292>

**Введение.** Острое почечное повреждение (ОПП) остается одной из наиболее клинически значимых проблем трансплантации печени (ТП), существенно ухудшающей результаты лечения пациентов [1–4]. Значительный вклад в развитие почечной дисфункции вносит включенный в современные протоколы иммуносупрессивной терапии (ИСТ) базовый препарат такролимус, обладающий нефротоксичным эффектом [5, 6].

Стандартные протоколы профилактики и лечения ОПП, индуцированного такролимусом, базируются на снижении дозы иммуносупрессанта. Однако такой подход ассоциирован с риском развития отторжения трансплантата [1, 6, 7].

Разработка инновационных подходов, обеспечивающих возможность редукции дозы такролимуса при сохранении адекватного иммунного статуса, является одной из приоритетных задач современной трансплантологии. Значительный научный интерес вызывает применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК), демонстрирующих широкий спектр биологических эффектов, включая модуляцию и супрессию иммунологических процессов [8–12].

Цель работы – оценка эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток для минимизации нефротоксичного воздействия такролимуса у реципиентов печеночного трансплантата с острым почечным повреждением.

**Материалы и методы исследования.** В основу разработки метода применения МСК при ТП легли результаты, полученные в ходе предшествующих исследований по двум приоритетным направлениям:

1. Анализ клинической эффективности различных способов введения МСК (системного и локального) при ТП [13].

2. Определение групп риска развития ОПП [14].

**Дизайн исследования.** Проведено интервенционное проспективное рандомизированное исследование с участием 60 пациентов. Участники были распределены на две группы: исследуемая группа (30 человек) получала терапию МСК, контрольная группа (30 человек) – стандартную ИСТ в соответствии с утвержденным клиническим протоколом [15].

Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать следующим критериям включения: риск развития ОПП – цирроз печени с оценкой тяжести по шкале Child-Pugh 10 баллов и более; массивная интраоперационная кровопотеря (1 200 мл и более); совершеннолетний возраст реципиентов; ТП от умершего донора.

**Иммуносупрессивная терапия.** ИСТ назначалась согласно клиническому протоколу МЗ РБ «Трансплантация печени: взрослое и детское население» [15]. Индукция ИСТ включала глюкокортикостероиды. Учитывая тяжесть состояния реципиентов и массивную кровопотерю, введения базиликсимаба не требовалось. После операции пациенты получали многокомпонентную поддерживающую ИСТ, включающую применение такролимуса, микофенолата мофетила и метилпреднизолона. При развитии ОПП осуществляли персонифицированный подход к назначению такролимуса: его введение откладывали до начала восстановления почечной функции с целевой концентрацией 5–10 нг/мл, которой руководствовались в контрольной группе исследования [15].

**Метод иммуносупрессивной терапии с применением МСК.** Разработанный метод ИСТ с применением МСК для пациентов группы повышенного риска ОПП включал:

1. Комбинированный подход к введению МСК. Он предполагал таргетную доставку клеточного продукта в порталный кровоток трансплантата во время операции (фиксированная доза  $20 \cdot 10^6$  клеток) и системное введение, выполняемое в два этапа: в день операции и на 4-е сутки после трансплантации в расчетной дозе  $2 \cdot 10^6$  клеток на 1 кг веса пациента при каждом введении.

2. Минимизацию воздействия ИСТ. Проведенное исследование [13] по изучению системного введения МСК продемонстрировало, что у пациентов после ТП при использовании МСК ранний послеоперационный период (РПОП) ассоциирован с иммуносупрессивной стабильностью, что позволяет безопасно отсрочить введение такролимуса и в последующем назначить его в редуцированной дозировке (целевая концентрация  $<5$  нг/мл).

*Критерии острого почечного повреждения.* ОПП верифицировали при выявлении как минимум одного из трех критериев, соответствующих клиническим рекомендациям KDIGO (2012): 1) увеличение концентрации сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л и более в 48-часовой период после операции; 2) рост уровня креатинина в сыворотке крови в 1,5 раза и более от базового показателя в течение 7 сут; 3) снижение диуреза до 0,5 мл/кг массы тела в течение 1 ч на протяжении 6 ч подряд [16].

*Оценка почечной функции.* Почечную функцию оценивали посредством определения лабораторных маркеров, среди которых использовали как стандартные (уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови, протеинурия, расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), так и специализированные показатели почечного повреждения (альбуминурия, NGAL, уровни креатинина и мочевины в моче).

*Морфологическое исследование трансплантата.* Мониторинг состояния печеночного аллографта осуществляли с применением пункционной биопсии. Гистологические изменения и классификацию степени отторжения интерпретировали в соответствии с критериями Банффской системы. Для количественной оценки выраженности острого клеточного отторжения применяли индекс RAI (индекс активности отторжения). Гуморальное отторжение верифицировали методом иммуногистохимического анализа с определением депозитов C4d-компонента комплемента.

*Методология статистической обработки данных.* Для статистического анализа полученных результатов использовали программный пакет Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону осуществляли с помощью  $W$ -критерия Шапиро–Уилка. При выявлении отклонений от нормального распределения результаты представляли в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного диапазона [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для сравнительного анализа количественных параметров между группами использовали  $U$ -критерий Манна–Уитни ( $p_{MW}$ ), а для сопоставления категориальных переменных – точный критерий Фишера с построением таблиц сопряженности ( $p_F$ ). Корреляционный анализ по методу Спирмена ( $p_{Sp}$ ) применяли для оценки взаимосвязи между количественными параметрами в исследуемых группах пациентов.

**Результаты и их обсуждение.** Реципиенты обеих групп были сопоставимы по характеру патологии, клиническим, демографическим и донорским показателям. Тяжесть цирроза по шкале Child-Pugh в основной группе составила 10 (8; 12) баллов, в контрольной группе – 10 (8; 13) баллов ( $p_{MW} > 0,05$ ). Объем кровопотери во время операции составил 1 200 (600; 2 500) мл в группе МСК и 1 400 (900; 2 200) мл в группе контроля ( $p_{MW} > 0,05$ ).

Анализ результатов применения МСК продемонстрировал безопасность как при внутривенном, так и при внутривенном способе введения. Не зарегистрировано локальных осложнений (тромботических, геморрагических, повреждений венозной стенки) и системных реакций – гипотензии, эпизодов аритмии, повышения температуры и аллергических проявлений. Мониторинг состояния пациентов подтвердил хорошую переносимость клеточной терапии и отсутствие значимых побочных эффектов.

В течение первых суток послеоперационного периода (СПО) при лабораторном мониторинге отмечалось значительное увеличение активности aminотрансфераз (АСТ и АЛТ), что являлось биохимическим маркером ишемически-реперфузионного и консервационного повреждения (табл. 1).

В последующем отмечалась положительная динамика. В группе МСК нормализация функциональных параметров печени происходила быстрее. Сравнительный анализ выявил более низкие показатели печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) у пациентов с клеточной терапией на 7-е и 10-е СПО ( $p_{MW} < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика лабораторных показателей функции печени в послеоперационном периоде

Table 1. Comparative characteristics of laboratory markers of liver function in the postoperative period

Показатель	Группа	СПО				min	max	$\Delta_{\max-\min}$
		1-е	4-е	7-е	10-е			
АСТ, Ед/л	МСК	1 776 (558; 2 425)	121 (76; 213)	57 (35; 97)	27 (19; 49)	25 (20; 42)*	26 (20; 56)*	0 (0; 9)
	Контроль	1 558 (849; 2 576)	170 (111; 272)	61 (39,5; 101,5)	35 (21; 70)	37 (21,5; 61)	43 (23; 122)	0 (0; 55)
АЛТ, Ед/л	МСК	938 (282; 1178)	332 (96; 391)	116 (67; 215)*	68 (34; 135)*	70 (54; 100)	78 (44; 121)*	0 (0; 23)
	Контроль	1 055 (530; 1 322)	306 (191; 487)	184 (110; 298)	99 (65; 187)	77 (46; 144)	87 (47; 242)	0 (0; 93)
Билирубин, мкмоль/л	МСК	71 (52; 148)	67 (30; 119)	43 (29; 128)	32 (20; 105)	24 (14; 64)	43 (21; 156)	28 (0; 79)
	Контроль	80 (31; 118)	66 (23; 87)	39,5 (19; 92)	30 (16; 62)	23,5 (15; 62)	50,5 (21; 128)	17 (4; 56)
ЩФ, Ед/л	МСК	94 (78,5; 171,5)	148 (105; 292)	159 (120; 283)	199 (132; 242)	99 (75; 146)	211,5 (134,5; 335,5)	109 (21; 163)
	Контроль	85 (70; 118,5)	131,5 (97; 214)	159,5 (115,5; 252,5)	205 (112; 236)	100 (70; 177)	187 (128; 286)	63 (23; 150)
ГГТП, Ед/л	МСК	74 (40; 132)	407,5 (230; 591,5)	430 (289; 572)	349,5 (213; 510)	275 (144; 428)	501,5 (220; 768,5)	99,5 (40; 370)
	Контроль	102 (68; 187)	379 (209; 678)	419 (238; 667)	326 (204; 580)	264 (69; 461)	484,5 (240; 783)	188 (62,5; 530)
МНО	МСК	1,5 (1,2; 1,7)	1,055 (0,98; 1,2)	1,01 (0,95; 1,08)	1 (0,96; 1,07)	0,97 (0,84; 1)	1,32 (0,96; 1,7)*	0,32 (0; 0,62)
	Контроль	1,47 (1,25; 1,82)	1,105 (1; 1,26)	1,09 (1; 1,22)	1,045 (0,97; 1,17)	1 (0,93; 1,08)	1,53 (1,3; 1,89)	0,48 (0,16; 0,87)

Примечание. Здесь и в табл. 2–8: \* – отличия достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к контрольной группе.

Для комплексной оценки степени дисфункции трансплантата применяли анализ пиковых значений клинических параметров (max) в сопоставлении с их дельтой относительно предшествующих минимальных уровней (min). При неосложненном течении послеоперационного периода и стабильном функционировании пересаженного органа фиксировали равенство максимальных и минимальных показателей. Такой методологический подход позволял более точно характеризовать выраженность функциональных нарушений трансплантата.

У пациентов, получавших стандартную ИСТ, отмечались более высокие уровни трансаминаз (АСТ и АЛТ) (табл. 1).

Анализ динамики щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамаглутамилтранспептидазы (ГГТП), являющихся маркерами холестаза, продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в РПОП (табл. 1).

Изучение уровня билирубина в группах показало, что разница между максимальным и минимальным значениями ( $\Delta_{\max-\min}$ ) в группе МСК составило 28 (0; 79) мкмоль/л, что указывает на более стабильную динамику в снижении его содержания по сравнению с таковым в контрольной группе, где этот показатель был равен 17 (4; 56) мкмоль/л (табл. 1).

Анализ восстановления синтетической функции печени по уровню МНО продемонстрировал статистически значимо лучшие показатели в группе применения МСК (табл. 1).

Морфологическое исследование трансплантатов показало схожие результаты. В обеих группах было зафиксировано по 6 (20 %) случаев острого отторжения трансплантата. Тем не менее индекс RAI в группе контроля был выше – 7 (4; 8) баллов по сравнению с 6 (4; 7) баллами в группе МСК, при этом у 1 (3,3%) из 6 пациентов контрольной группы было диагностировано гуморальное отторжение.

Сравнение маркеров воспалительного синдрома выявило достоверно более низкие уровни палочкоядерных нейтрофилов (ПЯ), С-реактивного белка (CRP), прокальцитонина (ПКТ) в группе пациентов, получавших МСК (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика маркеров воспалительного синдрома

Table 2. Comparative characteristics of inflammatory syndrome markers

Показатель	Группа	СПО			
		1-е	4-е	7-е	10-е
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	МСК	9,4 (7; 12)	6,1 (3,37; 8,8)	7,9 (4,75; 10,7)	8,4 (5,7; 11)
	Контроль	11 (7,6; 14)	7,17 (5,1; 11)	9,2 (6,8; 13,3)	10 (7,9; 13,7)
ПЯ, %	МСК	13 (11; 16)	10 (5; 12)	10 (4; 14)	6 (3; 11)*
	Контроль	17 (12; 22,5)	12 (7; 16)	12 (7; 18)	9 (7; 12)
CRP, мг/л	МСК	47 (32; 68)	22 (14; 40)*	29 (15; 50)*	16 (9; 34)
	Контроль	59 (42; 81)	29 (21; 55)	38 (21; 74)	21 (15; 43)
ПКТ, нг/мл	МСК	11 (8,4; 25)	3,6 (1; 7)	1 (0,4; 2)	1,4 (0,5; 2,2)
	Контроль	11 (5,6; 26,3)	4,8 (1,6; 12,6)	2,44 (0,8; 4,5)	1 (0,2; 3,8)

Решение о начале терапии такролимусом принималось на основании положительных изменений функциональных показателей трансплантата печени и почек. При удовлетворительной функции трансплантата или наличии стабильного тренда к ее нормализации в основной группе пациентов реализовывалась стратегия отложенного назначения такролимуса в минимизированной дозе.

Динамика концентраций такролимуса в группах представлена в табл. 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика концентрации такролимуса в группах

Table 3. Comparative characteristics of tacrolimus concentration in groups

Показатель	Группа	СПО				
		2-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Такролимус, нг/мл	МСК	0 (0; 0)	0,9 (0; 2,8)	2,9 (0,5; 5,2)	4,4 (2; 6)	4,8 (2,4; 5,7)
	Контроль	1 (0; 2,05)	2,1 (1; 3,5)	4 (2,2; 6,8)	5,5 (3,8; 7,3)	6,3 (4,2; 8,8)
$p_{\text{MW}}$		0,003	0,002	0,017	0,029	0,005

Стабильная функция трансплантата в группе МСК позволила поддерживать концентрацию такролимуса на более низком уровне на протяжении всего послеоперационного периода. При этом назначение такролимуса в основной группе исследования происходило на сутки позже – на 3-и (2; 4) СПО (в группе контроля – на 2-е (1; 3) СПО,  $p_{\text{MW}} = 0,03$ ) (рис. 1).

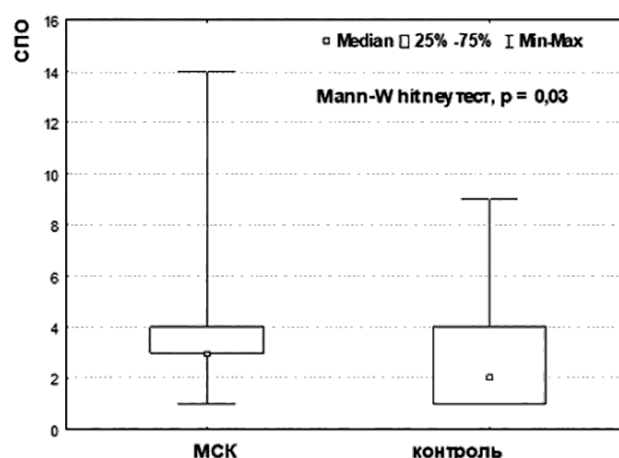


Рис. 1. Начало терапии такролимусом в группах, сутки

Fig. 1. Initiation of Tacrolimus therapy in groups, days



Минимизация воздействия такролимуса положительно отразилась на восстановлении почечной функции (табл. 4).

В РПОП у пациентов обеих групп наблюдалась почечная дисфункция: в первые 48 ч после операции повышались уровни мочевины и креатинина и снижалась СКФ (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей почечной функции

Table 4. Comparative characteristics of laboratory markers of renal function

Показатель	Группа	СПО						
		0-е	1-е	2-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Мочевина, ммоль/л	МСК	5,7 (4; 11)	12 (7,5; 17,1)	14,7 (11;20,3)	13,5 (8,2; 22)	6,5 (5,2; 13)*	6,6 (5,8; 11)	8,6 (6,7; 10,6)
	Контроль	6,25 (4,5; 8,6)	12 (9,9; 14,4)	18,1 (12,6; 24)	16,75 (11,6; 22,45)	12,05 (6,85; 19,3)	8,65 (5,85; 17,7)	11 (5,1; 14)
Креатинин, мкмоль/л	МСК	67 (52; 91)	112 (79; 154)	138 (78; 172)	117 (62; 140)*	82 (50; 96)*	88 (53; 104)*	92 (50; 127)*
	Контроль	72,2 (57; 94,5)	127 (87,7; 156)	155 (91; 229)	142 (84; 185)	117 (78; 164)	108 (69; 132)	115 (63; 139)
СКФ, мл/мин	МСК	46 (29; 62)	37,5 (23; 52)	30,5 (17,5; 45)*	28 (18; 41)*	38 (30; 48)*	34 (27; 51)	37,5 (24,5; 46,5)*
	Контроль	42,5 (30,5; 58,6)	31,7 (14; 42)	23,6 (10; 29)	20 (15; 33,2)	27 (17; 43)	28 (14; 53)	31,3 (21; 48,6)

У пациентов, которым проводилась клеточная терапия, отмечалась более ранняя нормализация почечной функции с восстановлением нормальных значений мочевины и креатинина к 14-м СПО (табл. 4).

Для углубленного изучения функционального состояния почек и определения нефропротективного эффекта клеточной терапии были исследованы биомаркеры почечного повреждения в моче (табл. 5) и проанализирован клинически значимый показатель – суточный диурез (табл. 6).

Таблица 5. Сравнительная характеристика лабораторных показателей функции почек в моче

Table 5. Comparative characteristics of urinary laboratory markers of renal function

Показатель	Группа	СПО						
		0-е	1-е	2-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Белок мочи, г/л	МСК	0,3 (0,1; 0,32)	0,86 (0,42; 1)	0,89 (0,23; 1,6)	0,77 (0,22; 1,16)	0,43 (0,16; 0,64)*	0,69 (0,1; 0,79)	0,36 (0,1; 0,63)*
	Контроль	0,21 (0,08; 0,32)	0,97 (0,27; 1,17)	0,53 (0,17; 1,5)	0,9 (0,16; 1,66)	0,85 (0,16; 1,11)	0,57 (0,12; 0,7)	0,58 (0,1; 0,8)
NGAL, нг/мл	МСК	70 (11; 399)	54,5 (30; 94)	93 (42; 248)	152,5 (16,5; 807)	97,5 (32; 280)	92 (17,5; 472)	15,5 (11; 540)
	Контроль	24 (12; 61)	47 (54; 185,4)	150 (33; 361)	138,5 (39; 295)	103 (38; 811)	65 (52; 557)	30 (14; 154)
maU, ммоль/л	МСК	19 (9; 44,5)	22,5 (11; 147)	65 (33; 138)	18 (14; 36)	13,5 (6; 75)	27,5 (5; 61)	5 (3; 20)
	Контроль	11 (6; 29)	80 (36; 192)	40,5 (31; 77)	30 (18,5; 62)	29 (9; 69)	24,5 (7; 50)	14 (7; 24,5)
U <sub>моч</sub> , ммоль/л	МСК	150 (107; 267)	147 (67; 255)	200 (153; 278)	190 (110; 355)	153,5 (57,5; 281)	199 (164; 248)	197,5 (155,5; 223)
	Контроль	227 (175; 340)	102,5 (83; 194)	201 (127; 306)	265 (184; 395)	209,5 (183; 308)	181 (113; 286)	158 (107; 234)
U <sub>креат</sub> , мкмоль/л	МСК	3 277 (1 978; 7 546)	5 744 (3 144; 8 115)	7 639 (3 509; 9 900)	3 800 (2 169; 5 890)*	4 104 (2 478; 8 761)	5 886 (3 360; 11 605)	5 330 (2 181; 8 333)
	Контроль	4 253 (2 106; 8 810)	7 732 (5 016; 11 335)	7 808 (3 867; 11 626)	6 339 (3 980; 8 860)	4505,5 (3 106; 9 128)	5459,5 (3 506; 9 266)	4 610 (2 950; 7 250)

Примечание. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, maU – микроальбуминурия, U<sub>моч</sub> – мочевина мочи, U<sub>креат</sub> – креатинин мочи.

Результаты исследования продемонстрировали более низкий уровень протеинурии практически во всех контрольных точках исследования (на 1, 2, 4, 7 и 14-е СПО); на 7-е и 14-е СПО разница имела статистическую значимость,  $p_{\text{MW}} < 0,05$ ) (см. табл. 5). Динамика остальных маркеров характеризовалась волнообразными изменениями с перекрестным характером параметров между группами.

В группе с применением клеточной терапии показатели диуреза демонстрировали более положительную динамику, приближаясь к статистически значимым различиям на 3-и СПО: объем суточного диуреза достигал 2 055 (1 350; 3 200) против 1 435 (1 060; 2 275) мл/сут, а почасовой диурез составлял 85,88 (56,2; 133) против 59,9 (44,5; 95) мл/ч соответственно,  $p_{\text{MW}} = 0,08$ ) (табл. 6).

Таблица 6. Динамика показателей диуреза в группах пациентов

Table 6. Dynamics of diuresis indicators in patient groups

Показатель	Группа	СПО						
		1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е
Диурез, мл/сут	МСК	700 (370; 900)	900 (450; 1 310)	2 055 (1 350; 3 200)	1 560 (830; 3 500)	1 585 (1 100; 2 240)	725 (350; 925)	1 525 (950; 2 100)
	Контроль	500 (300; 940)	940 (500; 1 450)	1 435 (1 060; 2 275)	1 300 (1 100; 2 200)	1 390 (645; 1 750)	900 (270; 1 700)	1 350 (470; 1 875)
Диурез, мл/ч	МСК	40 (26; 66,6)	40 (22; 55)	85,88 (56,2; 133)	65 (34,6; 146)	66,05 (45,8; 93,3)	30,2 (14,6; 38,5)	63,55 (39,6; 87,5)
	Контроль	34 (24; 60,6)	41 (20,8; 60,4)	59,9 (44,5; 95)	54 (46; 91,7)	57,9 (26,9; 72,9)	37,5 (11,3; 70,8)	56,25 (19,6; 78,1)

Учитывая более эффективное восстановление почечной функции при сниженной концентрации такролимуса в группе пациентов, получавших МСК, был осуществлен корреляционный анализ для выявления потенциальных взаимосвязей между функциональными показателями почек и концентрацией препарата. Результаты, полученные на 4-е СПО, продемонстрировали статистически значимую корреляционную зависимость между концентрацией такролимуса и уровнем креатинина,  $p_{\text{Sp}} = 0,0177$ ) (рис. 2).

Данный результат, свидетельствующий о прямой причинно-следственной связи между выраженностью нарушения почечной функции и концентрацией иммуносупрессанта, подчеркивает важность минимизации дозы нефротоксичного препарата.

Проведенный анализ иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови показал, что сочетание локальной и системной терапии МСК позволяет безопасно снижать дозу такролимуса без риска развития отторжения. Это связано с тем, что применение МСК способствует формированию благоприятного иммунологического статуса, характеризующегося несколькими важными особенностями.

Во-первых, на фоне введения МСК активность эффекторного звена иммунитета снижается. У пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества CD16+56+ естественных киллеров на протяжении всего РПОП (4–14-е СПО) по сравнению с таковым в группе пациентов, находящихся на стандартной ИСТ (табл. 7). Кроме того, отмечалось уменьшение CD3+CD4+ эффекторных Т-клеток памяти (ТЕМ), играющих ключевую роль в развитии клеточного отторжения (табл. 7).

Во-вторых, отмечается стабилизация популяций дендритных клеток. Терапия МСК способствовала поддержанию стабильного уровня миелоидных (mDC) и плазмацитоидных (pDC) дендритных клеток. На 10-е СПО относительное количество mDC в группе МСК составило 0,222 (0,105; 0,31) %, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе (0,125 (0,0785; 0,257) %,  $p_{\text{MW}} < 0,05$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась для pDC: 0,025 (0,004; 0,055) % против 0,011 (0,006; 0,024) % соответственно ( $p_{\text{MW}} < 0,05$ ).

Данный эффект имеет важное клиническое значение, так как в группе стандартной иммуносупрессии снижение количества дендритных клеток связано с их миграцией в трансплантат и лимфоидные ткани, где они активируют аллоиммунный ответ.

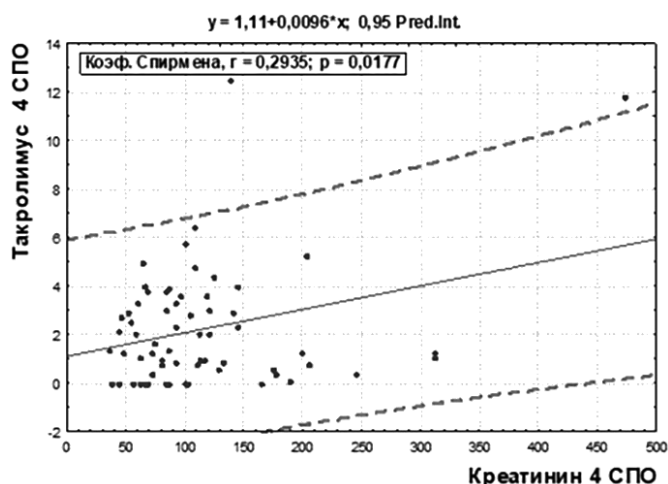


Рис. 2. Зависимость между показателями почечной функции (креатинина) и концентрацией такролимуса на 4-е СПО

Fig. 2. Association between renal function (creatinine) and tacrolimus concentration on postoperative day 4 (POD 4)

Таблица 7. Характеристика основных эффекторных популяций мононуклеоров периферической крови

Table 7. Characteristics of the major effector populations of peripheral blood mononuclear cells

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
CD16+56+ ЕК-клетки						
МСК	тыс/ мкл	0,1291 (0,0737; 0,1692)	0,0266 (0,0163; 0,0383)*	0,0646 (0,0287; 0,1027)*	0,0861 (0,0646; 0,1386)*	0,0935 (0,07; 0,1359)*
Контроль		0,1428 (0,0677; 0,2172)	0,0432 (0,021; 0,0652)	0,0943 (0,0534; 0,1615)	0,1466 (0,0763; 0,2174)	0,1373 (0,0724; 0,2307)
CD3+CD4+ CD45RA–CD62L– (эффекторные Т-клетки памяти, ТЕМ)						
МСК	тыс/ мкл	0,1076 (0,0396; 0,1466)	0,0129 (0,0085; 0,0344)*	0,0289 (0,0184; 0,0643)*	0,0674 (0,0382; 0,1196)	0,0721 (0,0305; 0,1013)
Контроль		0,0914 (0,044; 0,1854)	0,0258 (0,0162; 0,0569)	0,0605 (0,0321; 0,1071)	0,0761 (0,0452; 0,1199)	0,0885 (0,0454; 0,1822)

В-третьих, имеет место модуляция В-клеточного звена иммунитета. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов показал, что у пациентов, получавших МСК, наблюдалось снижение абсолютного количества наивных зрелых CD19+CD27-IgD+IgM+ В-клеток и В-клеток маргинальной зоны (CD19+CD27-IgD+IgM+). На 7-е СПО количество В-клеток маргинальной зоны составило  $0,0104 (0,0043; 0,0227) \cdot 10^3/\text{мкл}$  в группе МСК против  $0,0218 (0,0054; 0,0312) \cdot 10^3/\text{мкл}$  в контрольной группе. При этом отмечалось повышение уровня иммуносупрессивных В1а-лимфоцитов (CD19+CD5+CD20+) до 5,1 (1,8; 16,5) % по сравнению с 3,95 (2,35; 10,4) % в контрольной группе на 14-е СПО (табл. 8).

Важно отметить, что проведенный анализ динамики иммунофенотипического профиля подтверждает ранее полученные данные о формировании стабильного «иммуносупрессивного окна» в послеоперационном периоде у пациентов, получавших МСК [13]. К 4-м суткам после трансплантации наблюдается значимое подавление эффекторных механизмов отторжения (снижение активности ЕК-клеток, эффекторных Т-клеток памяти, наивных зрелых В-лимфоцитов и МЗВ-клеток) при одновременном усилении регуляторных (дендритные клетки) и супрессорных (В1а-лимфоциты) компонентов иммунной системы. Эти изменения создают уникальную возможность для безопасной отсрочки назначения такролимуса с последующим применением его в редуцированной дозировке, что существенно снижает риск развития нефротоксических эффектов без риска иммунологической дисфункции печеночного аллогraftа.



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	тыс/	0,0801 (0,0283; 0,1441)	0,0869 (0,0317; 0,1908)	0,0791 (0,0261; 0,1816)*	0,1140 (0,0391; 0,2037)	0,0854 (0,0547; 0,1272)*
Контроль	мкл	0,0631 (0,0328; 0,1421)	0,1229 (0,0593; 0,2014)	0,1821 (0,0582; 0,2579)	0,1764 (0,0854; 0,3064)	0,1716 (0,0715; 0,3664)
В-клетки маргинальной зоны – CD19+ CD27+ IgD+ IgM+ (MZB клетки)						
МСК	тыс/	0,0074 (0,0034; 0,0199)	0,0073 (0,0035; 0,0163)	0,0104 (0,0043; 0,0227)*	0,0128 (0,0069; 0,0286)	0,0163 (0,0089; 0,0266)
Контроль	мкл	0,0069 (0,0031; 0,0102)	0,0091 (0,0047; 0,0243)	0,0218 (0,0054; 0,0312)	0,0189 (0,0098; 0,0449)	0,0181 (0,0086; 0,0337)
В1а-лимфоциты – CD19+ CD5+ CD20+						
МСК	%	10,5 (3,05; 23,35)	5,5 (1,8; 18,7)	5,65 (2,2; 15,1)	8,3 (2,0; 15,4)	5,1 (1,8; 16,5)*
Контроль		8,95 (3,7; 16,2)	5,3 (3,0; 12,7)	5 (2,7; 10,0)	6,05 (2,65; 10,1)	3,95 (2,35; 10,4)

Применение разработанной методики комбинированного использования МСК при ТП благоприятно отразилось на результатах лечения пациентов: медиана пребывания в отделении интенсивной терапии составила 3 (2; 4) сут по сравнению с 4 (3; 6) сут в контрольной группе; общая продолжительность стационарного лечения также была меньше в основной группе – 17 (15; 23) сут по сравнению с 20 (16; 26) сут в группе стандартной ИСТ.

Количество хирургических осложнений и показатели летальности в группах были сопоставимы.

Частота развития сосудистых осложнений составила: стеноз печеночной артерии – 2 (6,7 %) пациента в группе МСК, 3 (10 %) пациента в группе контроля ( $p_F > 0,05$ ); стеноз воротной вены – 1 (3,3 %) пациент группы контроля ( $p_F > 0,05$ ). Билирные осложнения: желчеистечение отмечалось в группе контроля у 1 (3,3 %) пациента ( $p_F > 0,05$ ), анастомотическая стриктура общего желчного протока – в каждой группе по 2 (6,7%) пациента ( $p_F > 0,05$ ), ишемическая холангиопатия – у 1 (3,3 %) пациента в группе МСК. Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) были отмечены в обеих группах, и их частота не имела статистической значимости: поверхностная ИОХВ в группе МСК наблюдалась у 2, глубокая – также у 2 (6,7 %) пациентов; в группе контроля – у 1 (3,3 %) и 3 (10 %) пациентов соответственно. Релапаротомии по поводу внутрибрюшного кровотечения в основной группе выполнены у 3 (10 %) пациентов, в группе контроля – у 2 (6,7 %) ( $p_F > 0,05$ ).

Летальность в группах пациентов была одинаковая и составила 6,7 % (по 2 пациента в каждой группе). Причиной летальных исходов явились инфекционные осложнения, которые привели к развитию сепсиса.

### Выводы

1. Разработанный метод комбинированного введения МСК (локальное внутрипортальное и системное внутривенное) позволяет безопасно минимизировать дозу такролимуса у пациентов с высоким риском развития ОПП после ТП.

2. Применение МСК способствует формированию благоприятного «иммуносупрессивного окна» к 4-м суткам послеоперационного периода, характеризующегося подавлением эффекторного звена иммунитета (CD16+56+ естественные киллеры, CD3+CD4+ эффекторные Т-клетки памяти) при одновременном усилении регуляторных (дендритные клетки) и супрессорных (В1а-лимфоциты) компонентов иммунной системы.

3. Терапия МСК позволяет отсрочить назначение такролимуса в среднем на 3-и сутки (по сравнению со 2-ми сутками в контрольной группе,  $p = 0,03$ ) и поддерживать его концентрацию на более низком уровне на протяжении всего РПОП (на 14-е сутки 4,8 (2,4; 5,7) нг/мл по сравнению с 6,3 (4,2; 8,8) нг/мл в контрольной группе,  $p = 0,005$ ).

4. Минимизация воздействия такролимуса на фоне применения МСК способствует более быстрому восстановлению почечной функции, что подтверждается статистически значимо более низкими уровнями креатинина с 4-х по 14-е сутки послеоперационного периода ( $p < 0,05$ ), более высокими показателями СКФ ( $p < 0,05$ ) и более низким уровнем протеинурии на 7-е и 14-е сутки ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ подтвердил прямую зависимость между концентрацией такролимуса и уровнем креатинина ( $p = 0,0177$ ).

5. В группе МСК наблюдалась более быстрая нормализация функциональных параметров печени с ускоренным снижением уровня АЛТ на 7-е и 10-е сутки послеоперационного периода ( $p < 0,05$ ). При одинаковой частоте острого отторжения трансплантата в обеих группах (20 %) в группе МСК отмечены более низкий индекс активности отторжения (RAI 6 (4; 7) по сравнению с 7 (4; 8) баллами) и отсутствие случаев гуморального отторжения.

6. Применение МСК способствовало сокращению сроков пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии (3 (2; 4) сут по сравнению с 4 (3; 6) сут в группе контроля) и общей продолжительности стационарного лечения (17 (15; 23) сут против 20 (16; 26) сут). При этом частота хирургических осложнений и показатели летальности были сопоставимы в обеих группах.

7. Анализ результатов применения МСК продемонстрировал высокий профиль безопасности как при внутривенном, так и при внутривенном способе введения. Не зарегистрировано специфических локальных осложнений (тромботических, геморрагических, повреждений венозной стенки) и системных реакций (гипотензии, аритмии, гипертермии, аллергических проявлений).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Dong, V. Post-liver transplant acute kidney injury / V. Dong, M. K. Nadim, C. J. Karvellas // *Liver Transplantation*. – 2021. – Vol. 27, N 11. – P. 1653–1664. <https://doi.org/10.1002/lt.26094>
2. Acute kidney injury after liver transplantation / F. Durand, C. Francoz, S. Asrani [et al.] // *Transplantation*. – 2018. – Vol. 102, N 10. – P. 1636–1649. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002305>
3. Incidence and impact of acute kidney injury after liver transplantation: A meta-analysis / C. Thongprayoon, W. Kaewput, N. Thamcharoen [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, N 3. – P. 1–25. <https://doi.org/10.3390/jcm8030372>
4. A meta-analysis of the cumulative incidence, risk factors, and clinical outcomes associated with chronic kidney disease after liver transplantation / S. Y. Lim, R. Wang, D. Tan [et al.] // *Transplant International*. – 2021. – Vol. 34, N 12. – P. 2524–2533. <https://doi.org/10.1111/tri.14149>
5. Raja, K. Post liver transplant renal dysfunction – evaluation, management and immunosuppressive practice / K. Raja, C. Panackel // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2024. – Vol. 14, N 2. – Art. 101306. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.101306>
6. Farouk, S. S. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity – what the FK? / S. S. Farouk, J. L. Rein // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2020. – Vol. 27, N 1. – P. 56–66. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.006>
7. Calcineurin inhibitor associated nephrotoxicity in kidney transplantation – a transplant nephrologist's perspective / C. M. Hansen, S. Bachmann, M. Su [et al.] // *Acta Physiologica*. – 2025. – Vol. 241, N 5. – P. e70047. <https://doi.org/10.1111/apha.70047>
8. Mesenchymal stromal cells: promising treatment for liver cirrhosis / L. Yao, X. Hu, K. Dai [et al.] // *Stem Cell Research and Therapy*. – 2022. – Vol. 13, N 1. – P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03001-z>
9. Liver disease and cell therapy: advances made and remaining challenges / S. Khan, S. Mahgoub, N. Fallatah [et al.] // *Stem Cells*. – 2023. – Vol. 41, N 8. – P. 739–761. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxad029>
10. Gao, Y. Advance of mesenchymal stem cells in chronic end-stage liver disease control / Y. Gao, X. Yin, X. Ren // *Stem Cells International*. – 2022. – Vol. 2022. – Art. 1526217. <https://doi.org/10.1155/2022/1526217>
11. Mesenchymal stem cells for immune modulation in systemic lupus erythematosus: from bench research to clinical applications / A. R. Ginting, D. Munir, M. M. Amin [et al.] // *Narra Journal*. – 2024. – Vol. 4, N 3. – P. e994. <https://doi.org/10.52225/narra.v4i3.994>
12. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy with early tacrolimus withdrawal: The randomized prospective, single-center, open-label TRITON study / M. E. J. Reinders, K. Groeneweg, S. Hendriks [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2021. – Vol. 21, N 9. – P. 3055–3065. <https://doi.org/10.1111/ajt.16528>
13. Оценка влияния системного применения мезенхимальных стволовых клеток на восстановление функции печеночного трансплантата в раннем послеоперационном периоде / С. Коротков, Н. И. Дедуля, И. А. Романова [и др.] // *Гепатология и гастроэнтерология*. – 2025. – Т. 9, № 1. – С. 29–37.

14. Периоперационные факторы риска развития острого повреждения почек при трансплантации печени / С. Коротков, В. В. Шамрук, А. Е. Щерба, О. О. Руммо // Медицинские новости. – 2022. – № 11. – С. 41–45.
15. Клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)»: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 февр. 2023 г. № 31 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339846p> (дата обращения: 10.09.2025).
16. Kidney-international.org [Internet]. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney International Supplements. – 2012. – Vol. 2. – Iss. 1. – P. 1–138. URL: <http://kidney-international.org>.

## References

1. Dong V., Nadim M. K., Karvellas C. J. Post-liver transplant acute kidney injury. *Liver Transplantation*, 2021, vol. 27, no. 11, pp. 1653–1664. <https://doi.org/10.1002/lt.26094>
2. Durand F., Francoz C., Asrani S., Khemichian S., Pham T., Sung R., Genyk Y. S., Nadim M. K. Acute kidney injury after liver transplantation. *Transplantation*, 2018, vol. 102, no. 10, pp. 1636–1649. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002305>
3. Thongprayoon C., Kaewput W., Thamcharoen N., Bathini T., Watthanasuntorn K., Lertjitbanjong P. [et al.]. Incidence and impact of acute kidney injury after liver transplantation: A meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, vol. 8, no. 3, pp. 1–25. <https://doi.org/10.3390/jcm8030372>
4. Lim S., Wang R., Tan D., Ng C., Lim W., Quek J., Syn N. [et al.]. A meta-analysis of the cumulative incidence, risk factors, and clinical outcomes associated with chronic kidney disease after liver transplantation. *Transplant International*, 2021, vol. 34, no. 12, pp. 2524–2533. <https://doi.org/10.1111/tri.14149>
5. Raja K., Panackel C. Post liver transplant renal dysfunction – evaluation, management and immunosuppressive practice. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2024, vol. 14, no. 2, art. 101306. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.101306>
6. Farouk S., Rein J. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity – what the FK? *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2020, vol. 27, no. 1, pp. 56–66. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.006>
7. Hansen C., Bachmann S., Su M., Budde K., Choi M. Calcineurin inhibitor associated nephrotoxicity in kidney transplantation – a transplant nephrologist’s perspective. *Acta Physiologica*, 2025, vol. 241, no. 5, p. e70047. <https://doi.org/10.1111/apha.70047>
8. Yao L., Hu X., Dai K., Yuan M., Liu P., Zhang Q., Jiang Y. Mesenchymal stromal cells: promising treatment for liver cirrhosis. *Stem Cell Research and Therapy*, 2022, vol. 13, no. 1, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03001-z>
9. Khan S., Mahgoub S., Fallatah N., Lalor P. F., Newsome P. N. Liver disease and cell therapy: advances made and remaining challenges. *Stem Cells*, 2023, vol. 41, no. 8, pp. 739–761. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxad029>
10. Gao Y., Yin X., Ren X. Advance of mesenchymal stem cells in chronic end-stage liver disease control. *Stem Cells International*, 2022, vol. 2022, art. 1526217. <https://doi.org/10.1155/2022/1526217>
11. Ginting A. R., Munir D., Amin M. M., Darlan D. M., Putra A., Rusda M., Mutiara E., Mayasari E., Rozi M. F. Mesenchymal stem cells for immune modulation in systemic lupus erythematosus: from bench research to clinical applications. *Narra Journal*, 2024, vol. 4, no. 3, p. e994. <https://doi.org/10.52225/narra.v4i3.994>
12. Reinders M., Groeneweg K., Hendriks S., Bank J., Dreyer G., de Vries A. [et al.]. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy with early tacrolimus withdrawal: The randomized prospective, single-center, open-label TRITON study. *American Journal of Transplantation*, 2021, vol. 21, no. 9, pp. 3055–3065. <https://doi.org/10.1111/ajt.16528>
13. Korotkov S. V., Dedyulya N. I., Romanova I. A., Lebed’ O. A., Kruchenok E. Yu., Fedoruk A. M., Shcherba A. E., Krivenko S. I., Rummo O. O. Evaluation of mesenchymal stem cells systemic application effect on liver transplant function recovery in the early postoperative period. *Gepatologiya i gastroenterologiya* [Hepatology and gastroenterology], 2025, vol. 9, no. 1, pp. 29–37 (in Russian).
14. Korotkov S. V., Shamruk V. V., Shcherba A. E., Rummo O. O. Perioperative risk factors of acute kidney injury after liver transplantation. *Meditzinskie novosti* [Medical news], 2022, no. 11, pp. 41–45 (in Russian).
15. 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. *National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus*. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339846p> (accessed 10.09.2025) (in Russian).
16. Kidney-international.org [Internet]. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2012, vol. 2, iss. 1, pp. 1–138. URL: <http://kidney-international.org>.

## 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](mailto:skorotkov@tut.by)

Юркина Екатерина Геннадьевна – врач клинической лабораторной диагностики. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-0966-7456>. E-mail: [ekatherina999@mail.ru](mailto:ekatherina999@mail.ru)

## 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](mailto:skorotkov@tut.by)

Ekaterina G. Yurkina – Doctor of clinical laboratory diagnostics. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-0966-7456>. E-mail: [ekatherina999@mail.ru](mailto:ekatherina999@mail.ru)

*Сыманович Алла Александровна* – канд. биол. наук, доцент. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alefyna@tut.by

*Назарова Екатерина Александровна* – канд. биол. наук, доцент. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-7147-4834>. E-mail: k.nazarova-86@mail.ru

*Штурич Иван Павлович* – канд. мед. наук, доцент. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0002-3017-8056>. E-mail: ivan.shturich@mail.ru

*Дзядзько Александр Михайлович* – д-р мед. наук, профессор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>. E-mail: 2726996@gmail.com

*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

*Alla A. Symanovich* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alefyna@tut.by

*Ekaterina A. Nazarova* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-7147-4834>. E-mail: k.nazarova-86@mail.ru

*Ivan P. Shturich* – 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/0009-0002-3017-8056>. E-mail: ivan.shturich@mail.ru

*Alexandr M. Dzyadz'ko* – 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/0000-0003-1965-1850>. E-mail: 2726996@gmail.com

*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