

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Шулейко А. Ч.¹, Зафранская М. М.¹, Нижегородова Д. Б.¹, Чернявский А. Н.^{1,2}

¹Белорусский государственный медицинский университет

²Минская областная клиническая больница

Республика Беларусь, г. Минск

Актуальность. Хронический панкреатит (ХП) – прогрессирующее заболевание с хроническим воспалением, может привести к фиброзу поджелудочной железы, ацинарной атрофии и обструкция протока поджелудочной железы и последующее повреждение эндокринной и экзокринной ткани поджелудочной железы, что в конечном итоге приводит к диабету и экзокринной недостаточности поджелудочной железы [1]. В связи с отсутствием единой концепции в лечении хронического панкреатита

актуальной является разработка новых терапевтических стратегий, направленных на снижение воспалительной реакции и иммуномодуляцию, которые будут способствовать лимитированию воспалительного и фиброзного процесса поджелудочной железы и тем самым, приводить к снижению частоты осложнений и летальности у пациентов с хроническим панкреатитом [2]. Одним из перспективных методов терапии может являться клеточная терапия мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками, которая в настоящий момент успешно применяется для лечения широкого спектра заболеваний, в том числе системы желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени, реакция «трансплантат против хозяина», рассеянный склероз и др.). Показано, что клеточная терапия ММСК приводит к супрессии воспалительной реакции, апоптоза и фиброгенеза при различных модельных заболеваниях без дифференцировки и приживления мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в поврежденной ткани. Позже вектор клинических испытаний был изменен на использование трофической функции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и пересмотру локального введения в пользу преимуществ системной инфузии клеток [3].

Цель: оценить эффективность применения клеточной терапии при лечении экспериментального ХП на основании клинико-лабораторных и морфологических критериев.

Методы исследования. Экспериментальное моделирование ХП на фоне клеточной терапии и без клеточной терапии проводили в виварии НИИ Экспериментальной и клинической медицины (УО «БГМУ»). Протокол исследований утвержден на заседании этической комиссии УО «БГМУ» (№ 1 от 20.12.2023). Все работы проводили в соответствии с международными правилами и принципами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и с другой научной целью» (Страсбург, 18.03.1986), а также в соответствии с «Положением о порядке использования экспериментальных животных в научно-исследовательских работах и учебном процессе в Белорусском государственном медицинском университете» (Минск, 2006). Валидность подтверждена по клинико-морфологическим и лабораторным показателям повреждения поджелудочной железы лабораторных крыс с моделью ЭХП на фоне клеточной терапии и без клеточной терапии.

Результаты и их обсуждение. Влияние клеточной терапии на морфологическую картину ЭХП лабораторных животных. В гистологических срезах поджелудочной железы крыс с моделью ХП, получивших клеточную терапию на 60 сутки моделирования патологии, паренхима поджелудочной железы в компактной ее части практически не отличается от контрольных образцов здоровых крыс (рисунок 1-А). В брыжеечной части железы определяется умеренно выраженный междольковый и внутريدольковый отек с разобщением долек на мелкие фрагменты (рисунок 1-Б).

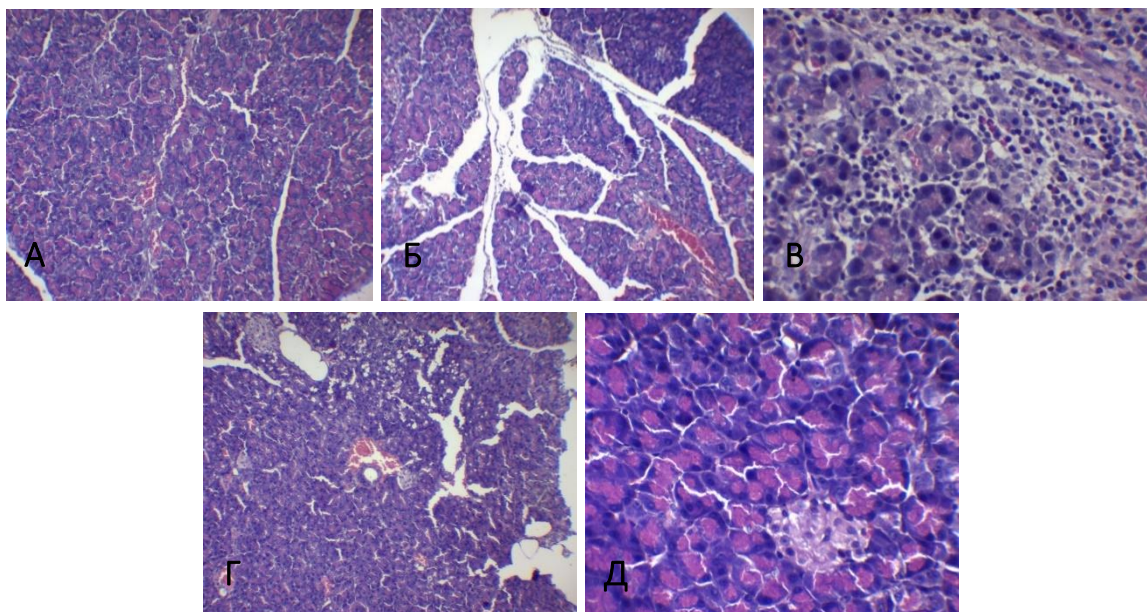


Рисунок 1. – Гистологическая структура поджелудочной железы крысы на 90-е сутки моделирования ХП (окраска гематоксилином и эозином), увеличение 100 (А, Б, В, Г) и 400 (Д)

Отмечается полнокровие междольковых и внутريدольковых вен. В субкапсулярной жировой ткани жировых некрозов не обнаружено. Кровеносные сосуды жировой клетчатки полнокровны с признаками периваскулярных воспалительных инфильтратов. В краевых отделах долек наблюдаются зоны регенерации поврежденной ткани с формированием тубулярных комплексов (рисунок 1В). Эпителиальные клетки таких трубчатых структур не содержат в своей цитоплазме секреторных гранул. В зоне протоковой трансформации ацинарных клеток и между трубчатыми структурами имеются прослойки рыхлой СТ полнокровные капилляры. Воспалительные изменения в этих зонах регенерации отсутствуют. К очагам протоковой регенерации прилежат неповрежденные ацинусы с малым содержанием секреторных гранул в апикальных отделах цитоплазмы ациноцитов. В паренхиме экзокринной части поджелудочной железы сохраняются мелкие очаги вакуолизированных ацинусов (рисунок 1Г. В эндокринной части ПЖ структура островков в целом сохранена (рисунок 1Д). Воспалительные изменения в междольковом интерстиции отсутствуют. В прослойках соединительной ткани между ацинусами встречаются единичные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги. В брыжеечной части присутствуют мелкие очаги перидуктального фиброза.

Для оценки степени повреждения поджелудочной железы при экспериментальном моделировании ХП у крыс, а так же оценки безопасности и эффективности клеточной терапии данной патологии с использованием ММСК проведено исследование лабораторных показателей клеточного состава периферической крови, сывороточных ферментов (α -амилаза, щелочная фосфатазы, ЛДГ, липаза), маркеров системного воспаления (СРБ) и профиброгенных факторов (TGF β 1, α SMA) в крови и супернатантах

гомогенатов ткани поджелудочной железы.

Выводы. Внутривенное введение ММСК на фоне экспериментального панкреатита приводит к снижению выраженности патологических изменений в поджелудочной железе: структура долек и ацинусов сохранена, диффузная нейтрофильная, макрофагальная и лимфоцитарная воспалительная инфильтрация незначительны, отек слабый или умеренный, фиброз мелкоочаговый или диффузный, формируются участки ацинарно-протоковой регенерации. На данном этапе исследований не выявлено статистически значимых различий показателей клеточного состава периферической крови, активности сывороточных ферментов (α -амилаза, щелочная фосфатаза, ЛДГ, липаза) и маркера системного воспаления – СРБ – у животных при моделировании ХП и лечении с использованием клеточной терапии, по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных. Выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня α SMA в системной циркуляции и в тканях поджелудочной железы у животных на 60-е сутки от начала моделирования ХП, по сравнению с аналогичным показателем у животных в группе сравнения). Высокий уровень α SMA, сохранялся на протяжении всего этапа формирования ХП (до 90-х суток моделирования). Клеточная терапия на 40-е и 60-е сутки моделирования статистически значимо снижала концентрацию α SMA в крови и в тканях к 60-м и 90-м суткам моделирования соответственно ($p < 0,05$). Предварительные результаты свидетельствуют об улучшении морфологической картины ХП при внутривенном введении ММСК (60-е сутки моделирования) в сочетании со снижением профиброгенного фактора α SMA. Снижение профиброгенных маркеров (α SMA) на фоне лечения ММСК может быть обусловлено подавляющим воздействием на главные клеточные источники, экспрессирующие коллаген и матричные белки (звездчатые клетки и фибробласты), а также секрецией матриксных металлопротеиназ, приводя к снижению продукции коллагена и рассасыванию фиброза.

Список литературы

1. Новые подходы к неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите / К. А. Лесько, Г. Г. Варванина, Д. С. Бордин [и др.] // Гастроэнтерология. – 2020. – Т. 19, № 7. – С. 6-14.
2. Особенности проведения доклинических исследований препаратов клеточной терапии / Е. В. Мельникова, М. Д. Хорольский, О. А. Рачинская, В. А. Меркулов // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – № 65. – С. 9-10.
3. Mesenchymal stromal cell therapy for pancreatitis: Progress and challenges / Z. Ma, J. Zhou, T. Yang [et al.] // Med. Res. Rev. – 2021. – Vol. 41, № 4. – P. 2474-2488.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

**АКТУАЛЬНЫЕ
И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ
МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ**

*Сборник материалов
республиканской научно-практической конференции*

30 мая 2025 года

Гродно
ГрГМУ
2025