

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 616.37-002-036.12-08:602.9]-078.083.3

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2026-70-3-240-248>

Поступило в редакцию 02.06.2026

Received 02.06.2026

**М. М. Зафранская¹, Д. Б. Нижегородова¹, А. Ч. Шулейко¹, С. С. Кулинич¹,
Е. А. Боровик², Г. И. Иванчик¹, Е. М. Назаренко¹, А. Н. Чернявский²**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь

²Минская областная клиническая больница, аг. Лесной, Республика Беларусь
201, Боровлянский с/с, 223040, Минский район, Минская область, Республика Беларусь

ДИНАМИКА ПРОФИБРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ АЛЛОГЕННЫМИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ

(Представлено членом-корреспондентом И. А. Карповым)

Аннотация. Клеточная терапия осложнений хронического панкреатита является актуальным направлением в регенеративной медицине, однако недостаточность исследований антифибробогенных эффектов мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и ограниченное количество клинических испытаний оставляет много открытых вопросов о механизмах регуляции фиброгенеза. Проведен анализ динамики синтеза компонентов внеклеточного матрикса (гладкомышечного актина α и фибронектина) и основного активатора панкреатических звездчатых клеток (трансформирующего фактора роста β) в сыворотке крови пациентов с хроническим панкреатитом после клеточной терапии с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе аллогенных ММСК. Показано, что ММСК способны подавлять продукцию профибробогенных компонентов в течение 1 года у пациентов с хроническим панкреатитом как при интраоперационном парапанкреатическом, так и при внутривенном введении биомедицинского клеточного продукта.

Ключевые слова: хронический панкреатит, клеточная терапия, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, фиброгенез, альфа-гладкомышечный актин, фибронектин, трансформирующий фактор роста бета

Для цитирования. Динамика профибробогенных факторов у пациентов с хроническим панкреатитом после терапии аллогенными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками / М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, А. Ч. Шулейко [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2026. – Т. 70, № 3. – С. 240–248.
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2026-70-3-240-248>

**Marina M. Zafranskaya¹, Darya B. Nizheharodava¹, Anatoliy Ch. Shuleika¹, Svetlana S. Kulinich¹,
Yahor A. Baravik², Galina I. Ivanchyk¹, Elizaveta M. Nazaranka¹, Alexander N. Chernyavski²**

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Dzerzhinsky Ave., 83, 220083, Minsk, Republic of Belarus

²Minsk Regional Clinical Hospital, Lesnoy, Republic of Belarus
201, Borovlyansky Rural Council, 223040, Minsk District, Minsk Region, Republic of Belarus

DYNAMICS OF PROFIBROGENIC FACTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS FOLLOWING THERAPY WITH ALLOGENIC MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS

(Communicated by Corresponding Member Igor A. Karpov)

Abstract. Cell therapy of chronic pancreatitis complications is a relevant strategy in regenerative medicine. However, the lack of research on the antifibrogenic effects of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs) and the limited number of clinical trials leave many open questions regarding the mechanisms by which they regulate fibrogenesis. This article analyzes the dynamics of synthesis of extracellular matrix components (α smooth muscle actin and fibronectin) and of the principal activator of pancreatic stellate cells (transforming growth factor β) in the serum of patients with chronic pancreatitis after cell therapy based on biomedical cell product of allogeneic MMSCs administration. It has been shown that MMSCs were capable of suppressing the profibrogenic components production for 1 year in patients with chronic pancreatitis, both after intraoperative parapancratic and after intravenous administration of biomedical cell product.

Keywords: chronic pancreatitis, cell therapy, multipotent mesenchymal stromal cells, fibrogenesis, alpha-smooth muscle actin, fibronectin, transforming growth factor beta

For citation. Zafranskaya M. M., Nizheharodava D. B., Shuleika A. Ch., Kulinich S. S., Baravik E. Ya., Ivanchyk G. I., Nazaranka E. M., Chernyavski A. N. Dynamics of profibrogenic factors in patients with chronic pancreatitis following therapy with allogenic multipotent mesenchymal stromal cells. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2026, vol. 70, no. 3, pp. 240–248 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2026-70-3-240-248>

Введение. Хронический панкреатит (ХП) – прогрессирующее заболевание, в основе которого лежат фиброзно-воспалительные изменения поджелудочной железы, приводящие к замещению функциональной ткани рубцовой, ацинарной атрофии и обструкции протока поджелудочной железы. При ХП фиброз является результатом некроза клеток поджелудочной железы и следствием дисбаланса компонентов внеклеточного матрикса, продуцируемых панкреатическими звездчатыми клетками [1]. Активация панкреатических звездчатых клеток происходит под воздействием трансформирующего фактора роста β (TGF β) и является закономерной патофизиологической реакцией на повреждающий агент, в результате которого клетки приобретают морфологию миофибробластоподобных клеток и начинают продуцировать компоненты внеклеточного матрикса, минимально представленных в нормальной строме поджелудочной железы: гладкомышечный актин α (α SMA), ламинин, фибронектин (FN), а также коллагены I и III типов [2]. Уровень данных компонентов регулируется матричными металлопротеиназами и их ингибиторами, дисбаланс которых приводит к прогрессирующему накоплению фиброзной ткани, нарушению функции органа, ухудшению регенеративного потенциала и предрасположенности к развитию злокачественных новообразований. Кроме того, каждое обострение ХП приводит к появлению очагов деструкции паренхимы поджелудочной железы, а также способствует поддержанию панкреатических звездчатых клеток в активированном состоянии посредством сигналинга с участием TGF β и формированию панкреофиброза, что образует порочный круг активации [3].

Несмотря на отработанную технику основных операций при ХП остается высоким уровень послеоперационных осложнений (до 40 %) и летальности (до 5 %). Развитие новых осложнений после хирургической коррекции, рецидивирующие обострения, повреждение эндокринной и экзокринной ткани поджелудочной железы приводят к диабету и экзокринной недостаточности поджелудочной железы и в 60–80 % – к нутритивной недостаточности и вторичному иммунодефициту. Высокая смертность от осложнений (за 20-летний период – более 50 %) свидетельствует о социальной значимости проблемы ХП. В связи с отсутствием единой концепции и неудовлетворительными результатами хирургического лечения ХП актуальной является разработка новых терапевтических стратегий, направленных на снижение воспалительной и фиброзной реакции и иммуномодуляцию, которые будут способствовать уменьшению частоты осложнений и нарушений функции поджелудочной железы у пациентов с ХП, в том числе при проведении хирургического лечения [4].

Одним из перспективных методов терапии рассматривается клеточная терапия биомедицинским клеточным продуктом (БМКП) на основе аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (аллоММСК), которая в настоящий момент успешно применяется для лечения широкого спектра заболеваний, в том числе системы желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника, фиброз и цирроз печени и др.) и нейродегенеративных болезней [5–8]. Доклинические и клинические исследования клеточной терапии ММСК свидетельствуют о безопасности и эффективности данного метода лечения. Показано, что ММСК ингибируют фиброз поджелудочной железы через подавление активности панкреатических звездчатых клеток, что приводит к снижению экспрессии α SMA. Отмечено снижение повреждений ткани поджелудочной железы и гибели клеток, подавление фиброза поджелудочной железы с сохранением морфологии на фоне клеточной терапии. Кроме того, выявлена способность ММСК дифференцироваться в амилазоположительные ацинарные клетки [9–11]. Выраженный антифиброгенный и иммуномодулирующий потенциал клеточной терапии ММСК может быть успешно использован для лимитирования воспалительной и фиброзной реакции и восстановления ткани поджелудочной железы при ХП, что будет способствовать снижению частоты осложнений и улучшению качества жизни пациентов. Таким образом, клеточная терапия БМКП ММСК может рассматриваться в качестве нового терапевтического варианта медицинской профилактики осложнений ХП. Однако

клиническое применение ограничено несколькими проблемами, в том числе до конца не исследованными механизмами, необходимостью оптимизации сроков, способов и дозировки инфузий БМКП, а также различным качеством и ресурсами ММСК.

В данном сообщении приведена характеристика антифиброгенного эффекта БМКП аллоММСК на основе оценки динамики сывороточного уровня α SMA, FN, TGF β 1 у пациентов с ХП в течение 1 года после локального и системного введения БМКП аллоММСК.

Материалы и методы исследования. Пациенты. В исследование включены проходившие в 2024–2026 гг. лечение в хирургических отделениях УЗ «Минская областная клиническая больница» 43 пациента (32 мужчины и 11 женщин) в возрасте 42 (36; 50) лет с установленным диагнозом ХП в соответствии с рубриками Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра: K86.0 – хронический панкреатит алкогольной этиологии, K86.1 – другие хронические панкреатиты, K86.2 – киста поджелудочной железы, K86.3 – ложная киста поджелудочной железы, K86.8 – другие уточненные болезни поджелудочной железы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом; все пациенты предоставили подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Основную группу составили пациенты с ХП ($n = 22$), получавшие комплексное лечение, которое включало оперативное лечение в сочетании с системным или локальным введением БМКП аллоММСК. Группу сравнения составили пациенты с ХП ($n = 21$) с традиционным консервативным или оперативным лечением ХП в соответствии с клиническими протоколами (постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.11.2023 № 182 и от 01.06.2017 № 54). В контрольную группу включены здоровые доноры ($n = 12$), сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы и группы сравнения. Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the investigated patients' groups

Исследуемые группы Investigated group	Количество пациентов Number of patients	Возраст, лет Age, years	Пол (м/ж) Gender (m/f)	Концентрация БМКП на кг веса пациента, $\times 10^6$ клеток/кг BMCP concentration per kg of patient weight, $\times 10^6$ cells/kg	Способ введения БМКП: системное/ локальное Route of BMCP administration: systemic/local
Основная группа (пациенты с ХП с клеточной терапией БМКП аллоММСК)	22	42 (35; 46)	15/7	1,0 (0,9; 1,1)	8/14
Группа сравнения (пациенты с ХП с терапией согласно клиническому протоколу)	21	42 (37; 56)	17/4	–	–
Контрольная группа (здоровые доноры)	12	40 (29; 47)	3/9	–	–

Материалом исследования явилась периферическая венозная кровь пациентов исследуемых групп, которую забирали до терапии и через 10 дней, 3, 6 и 12 месяцев после терапии.

БМКП аллоММСК. Для клеточной терапии использовали зарегистрированный БМКП «Клетки мультипотентные мезенхимальные стромальные человека» (регистрационное удостоверение № БМКП-7.112671), который получали из жировой ткани доноров согласно лабораторному регламенту и ТУ ВУ 100185131.002-2022 на базе лаборатории иммунологии и биомедицинских технологий НИИ экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Жизнеспособность, клеточность, подлинность и стерильность БМКП аллоММСК подтверждались аналитическим паспортом.

Пациентам основной группы, которым проводили реконструктивные операции на поджелудочной железе ($n = 14$), вводили БМКП аллоММСК интраоперационно паранепанкреатически (*i. p.*) в концентрации 9,3(7,8; 10,7) 10^6 клеток/мл объемом 5–10 мл стерильного физиологического раствора. Неоперированным пациентам основной группы вводили БМКП аллоММСК однократно селективно в виде инфузии через линеомат со скоростью 1 мл/мин венозным доступом в срединную вену локтя *v. mediana cubiti* (*i. v.*) в концентрации 1,9(1,8; 2,0) 10^6 клеток/мл в объеме 20–60 мл стерильного физиологического раствора ($n = 8$).

Концентрация БМКП аллоММСК на кг веса пациента составила $1,0(0,9; 1,1)10^6$, из которых при системном введении – $1,1(1,0; 1,3)10^6$, при локальном введении – $0,9(0,8; 1,0)10^6$.

Метод иммуноферментного анализа. Концентрацию α SMA, FN, TGF β 1 определяли в сыворотке крови пациентов с ХП и здоровых доноров методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием следующих коммерческих наборов: «Human α -SMA ELISA KIT» (SunRed, Китай, диагностическая чувствительность – 0,622 нг/мл), «Human Fibronectin ELISA KIT» (SunRed, Китай, диагностическая чувствительность – 2,006 нг/мл), «Human TGF- β 1 ELISA KIT» (SunRed, Китай, диагностическая чувствительность – 8,6 пкг/мл). Все этапы исследований осуществляли в соответствии с инструкцией фирмы изготовителя. Результаты регистрировали на микропланшетном фотометре Sunrise (Tecan, Австрия) при длине волны $\lambda = 450$ нм.

Статистический метод. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$. Для характеристики исследуемых групп использовались показатели медианы (Me), нижнего и верхнего процентилей (Q25; Q75). Сравнение групп и определение статистической значимости различий осуществлялись непараметрическим W -критерием Вилкоксона для зависимых и U -критерием Манна–Уитни для независимых переменных.

Результаты и их обсуждение. *Характеристика продукции профиброгенных факторов у пациентов с ХП до и после клеточной терапии.* У пациентов исследуемых групп проанализирован уровень сывороточных профиброгенных факторов α SMA, FN и TGF β 1. Согласно современным представлениям о фиброгенезе в качестве ключевого маркера клеточной активации рассматривается α SMA, который представляет собой структурный белок, синтезируемый активированными панкреатическими звездчатыми клетками при патологических изменениях поджелудочной железы. В табл. 2 представлена динамика α SMA в сыворотке пациентов с ХП до и после клеточной терапии БМКП аллоММСК.

Т а б л и ц а 2. Динамика уровня сывороточного α SMA (нг/мл) у пациентов с ХП до и после клеточной терапии БМКП аллоММСК, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Table 2. Dynamics of serum α SMA levels (ng/ml) in patients with chronic pancreatitis before and after BMCP alloMMSCs-based cell therapy, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Исследуемая группа Investigated group	Период мониторингования Monitoring period					W
	До терапии Before therapy (1)	10 дней после терапии 10 days after therapy (2)	3 мес. после терапии 3 months after therapy (3)	6 мес. после терапии 6 months after therapy (4)	12 мес. после терапии 12 months after therapy (5)	
Основная группа (a)	41,2 (37,6; 49,5)	29,1 (23,7; 35,3)	35,5 (29,1; 39,5)	28,5 (21,6; 31,3)	27,1 (23,9; 33,2)	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} = 0,067$ $p_{1-4} = 0,007$ $p_{1-5} = 0,007$
Группа сравнения (b)	33,3 (24,5; 54,2)	30,6 (23,4; 47,0)	35,4 (34,7; 68,2)	31,6 (26,9; 39,5)	36,5 (22,1; 54,1)	
Контрольная группа (c)	24,8 (21,9; 35,8)					
U	$p_{a-c} = 0,004$ $p_{b-c} = 0,051$					

Установлено, что до проведения терапии сывороточный уровень α SMA у пациентов с ХП обеих исследуемых групп статистически значимо превышал аналогичный показатель в контрольной группе. Начиная с 10-го дня после клеточной терапии у пациентов основной группы отмечалось снижение концентрации α SMA в сыворотке, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения и к 12 месяцам статистически значимо не отличалось от контрольной группы. Наряду с этим у пациентов с ХП группы сравнения уровень α SMA оставался стабильно высоким и к концу периода наблюдения статистически значимо не отличался от такового в начальной точке наблюдения (табл. 2).

В отличие от хорошо изученного антифиброгенного действия ММСК при фиброзе печени, их роль при хроническом панкреатите и фиброзе поджелудочной железы охарактеризована преимущественно на экспериментальных моделях острого панкреатита и остается дискуссионной в патогенезе хронического панкреатита у человека. В исследованиях *in vivo* показано, что инфузия ММСК животным приводит к уменьшению количества активированных панкреатических звездчатых клеток и значительному снижению уровней как протеина α SMA, так и мРНК в ткани поджелудочной железы. Известно, что ММСК не только способны подавлять активацию и пролиферацию панкреатических звездчатых клеток путем ингибирования PI3K/AKT/mTOR сигнального фиброгенного пути, но также могут инициировать дедифференцировку в покоящиеся фибробласты или индуцировать апоптоз дифференцированных клеток. При этом ММСК защищают от апоптоза ацинарные клетки поджелудочной железы посредством повышения экспрессии Bcl-2 в сочетании с блокадой экспрессии BAX и каспазы-3, что препятствует прогрессированию фиброза ткани [12].

Еще одним профиброгенным фактором, продуцируемым активированными панкреатическими звездчатыми клетками, является гликопротеид FN, который присутствует в поджелудочной железе в нерастворимой форме в виде фибриллярной сети на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе, в то время как в крови находится в растворимой форме. В табл. 3 представлена динамика FN в сыворотке пациентов с ХП до и после клеточной терапии БМКП аллоММСК.

Т а б л и ц а 3. Динамика уровня сывороточного FN (нг/мл) у пациентов с ХП до и после клеточной терапии БМКП аллоММСК, Me (Q_{25} ; Q_{75})

T a b l e 3. Dynamics of serum FN levels (ng/ml) in patients with chronic pancreatitis before and after BMCP alloMMSCs-based cell therapy, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Исследуемая группа Investigated group	Период мониторингирования Monitoring period					W
	До терапии Before therapy (1)	10 дней после терапии 10 days after therapy (2)	3 мес. после терапии 3 months after therapy (3)	6 мес. после терапии 6 months after therapy (4)	12 мес. после терапии 12 months after therapy (5)	
Основная группа (a)	176,1 (126,5; 260,6)	220,2 (144,5; 305,5)	181,0 (133,8; 321,5)	101,6 (85,2; 146,6)	93,8 (78,0; 102,3)	$p_{1-5} = 0,043$
Группа сравнения (b)	208,9 (140,1; 308,7)	250,4 (123,6; 383,5)	249,6 (195,0; 734,3)	186,6 (115,2; 209,5)	211,3 (108,3; 329,4)	
Контрольная группа (c)	123,3 (113,1; 129,0)					
U	$p_{a-c} = 0,045$ $p_{b-c} = 0,0002$				$p_{b-c} = 0,07$ $p_{a-b} = 0,003$	

Аналогично уровню α SMA показано статистически значимое повышение FN в сыворотке у пациентов с ХП до терапии. При этом концентрация FN прямо пропорционально коррелировала с количеством α SMA у пациентов с ХП ($R = 0,55$; $p = 0,007$). После клеточной терапии на протяжении 3 месяцев не выявлено статистически значимых различий у пациентов основной группы относительно группы сравнения. Начиная с 6-го месяца после введения БМКП аллоММСК у пациентов основной группы отмечалась тенденция к снижению концентрации FN в сыворотке, и к 12 месяцам наблюдения разница в содержании FN достигла значимых различий относительно группы сравнения ($p = 0,003$). При этом уровень FN характеризовался более низкими значениями по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе в конечной точке наблюдения. Наряду с этим у пациентов группы сравнения уровень FN оставался стабильно высоким и к 12 месяцам наблюдения сохранялись его статистически значимые различия с таковым в контрольной группе (табл. 3).

Изменения уровня сывороточного FN достаточно давно привлекают внимание исследователей. Эффекты FN реализуются через регуляцию адгезии клеток путем связывания интегринов и активации сигнальных белков, что стимулирует миграцию и адгезию эпителиальных и мезенхимальных клеток, в том числе в процессе фиброгенеза. G. Adler и соавт. и C. F. Bellows и соавт.

в своих работах показали, что при остром панкреатите и тяжелом обострении ХП уровень FN в сыворотке крови понижается, в то время как J. E. Domínguez-Muñoz и соавт. выявили отсутствие изменений сывороточной концентрации FN у пациентов с ХП вне зависимости от длительности его течения. При этом в исследованиях К. А. Лесько и соавт. высокие сывороточные концентрации FN выявлены у пациентов с ХП с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы, в то время как снижение уровня FN в сыворотке крови встречалось у лиц с более тяжелым течением ХП и объяснялось эффектом длительного повышенного потребления FN в связи с продолжающимся фиброзированием поджелудочной железы [13]. В нашем исследовании уровень FN оставался высоким до терапии и в течение большей части периода наблюдения после терапии БМКП аллоММСК. Выявленное снижение сывороточной концентрации FN к 12-му месяцу клеточной терапии может свидетельствовать о регуляторных свойствах ММСК, которые способны нейтрализовать провоспалительную и профиброгенную среду, изменяя баланс между матричными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами, тем самым уменьшая циркулирующие и локальные уровни компонентов внеклеточного матрикса, включая FN, и расщепляя образовавшиеся коллагеновые и фибронектиновые структуры.

Согласно патогенезу ХП основным активатором панкреатических звездчатых клеток является TGFβ1, способствующий усилению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к ультраструктурной перестройке ткани. Кроме того, данный цитокин также ингибирует деградацию внеклеточного матрикса за счет снижения активности матричных металлопротеиназ. В табл. 4 представлена динамика TGFβ1 в сыворотке крови пациентов с ХП до и после клеточной терапии БМКП аллоММСК.

Т а б л и ц а 4. Динамика уровня сывороточного TGFβ1 (пг/мл) у пациентов с ХП до и после клеточной терапии БМКП аллоММСК, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Table 4. Dynamics of serum TGFβ1 levels (pg/ml) in patients with chronic pancreatitis before and after BMCP alloMMSCs-based cell therapy, Me (Q₂₅; Q₇₅)

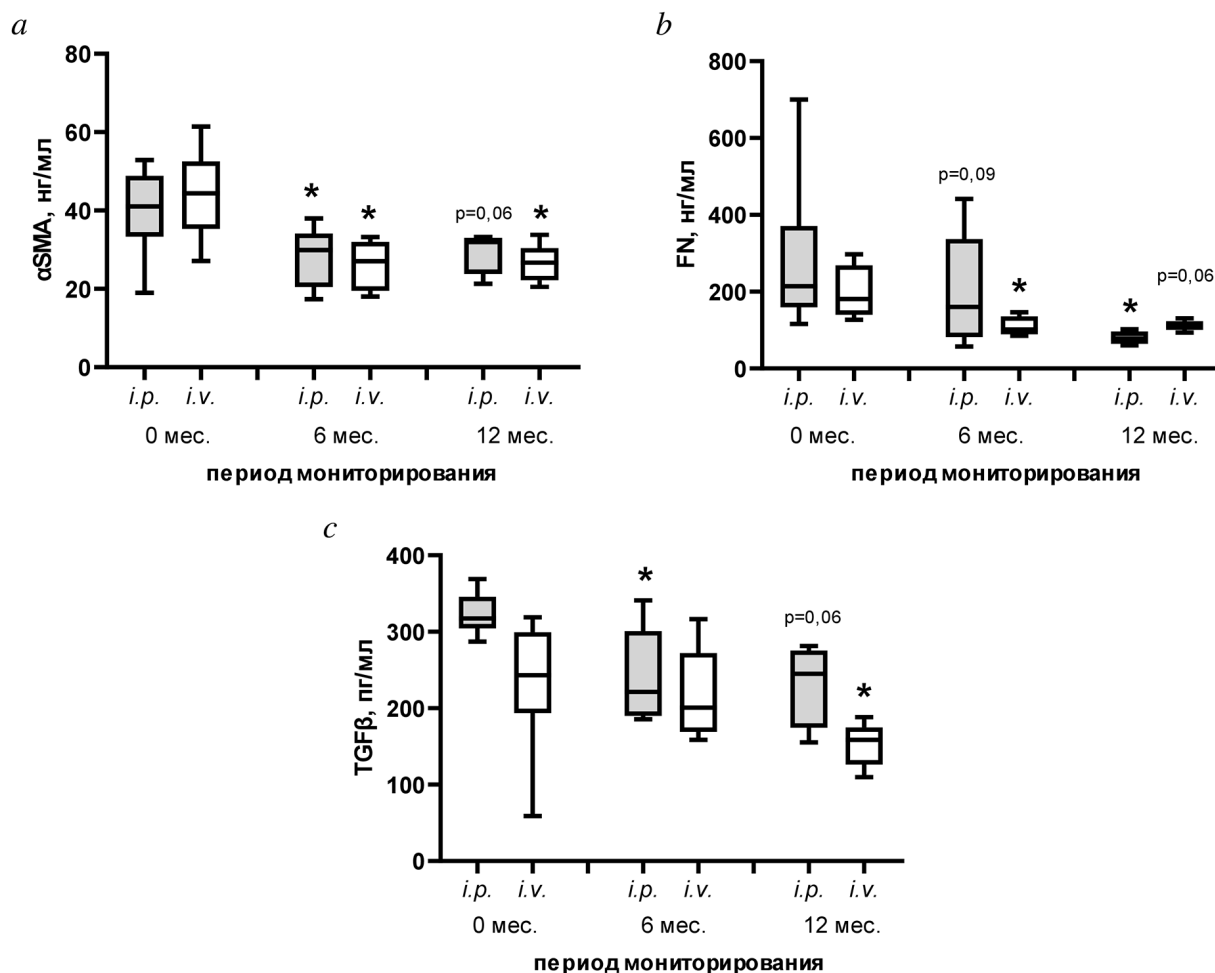
Исследуемая группа Investigated group	Период мониторингирования Monitoring period					W
	До терапии Before therapy (1)	10 дней после терапии 10 days after therapy (2)	3 мес. после терапии 3 months after therapy (3)	6 мес. после терапии 6 months after therapy (4)	12 мес. после терапии 12 months after therapy (5)	
Основная группа (a)	295,7 (201,4; 320,2)	245,5 (166,5; 323,2)	287,1 (265,2; 303,3)	199,2 (185,6; 227,3)	161,1 (155,4; 232,8)	$p_{1-5} = 0,007$
Группа сравнения (b)	275,4 (190,4; 526,6)	243,2 (184,9; 524,1)	558,9 (412,5; 715,0)	250,9 (177,8; 310,6)	435,7 (228,6; 558,9)	
Контрольная группа (c)	196,7 (169,4; 257,8)					
U	$p_{a-c} = 0,009$ $p_{b-c} = 0,055$		$p_{a-c} = 0,070$		$p_{b-c} = 0,051$ $p_{a-b} = 0,052$	

Показано, что исходный уровень TGFβ1 в сыворотке крови пациентов с ХП статистически значимо превышал таковой в контрольной группе и сохранялся в течение 3 месяцев после клеточной терапии. При этом установлена взаимосвязь концентрации TGFβ1 с уровнями αSMA ($R = 0,46$; $p = 0,007$) и FN ($R = 0,71$; $p = 0,0001$) у пациентов с ХП до терапии, что косвенно указывает на его роль в поддержании активного фиброгенеза при ХП. Начиная с 3-го месяца после клеточной терапии БМКП аллоММСК у пациентов с ХП отмечалась тенденция к снижению концентрации TGFβ1 в сыворотке, и к 12 месяцам наблюдения разница в содержании цитокина достигла значимых различий относительно группы сравнения ($p = 0,05$). Наряду с этим у пациентов с ХП группы сравнения уровень TGFβ1 оставался стабильно высоким и характеризовался увеличением с 3-го месяца периода наблюдения, сохраняя значимые различия с таковым в контрольной группе к 12 месяцам наблюдения (табл. 4).

Сравнительная характеристика системного и локального введения БМКП аллоММСК на сы-
вороточный уровень профиброгенных факторов у пациентов с ХП после клеточной терапии.
Для выбора и обоснования оптимального способа введения БМКП аллоММСК проведен сравни-
тельный анализ сывороточных профиброгенных факторов у пациентов основной группы при си-
стемном и локальном введениях в динамике через 6 и 12 месяцев после клеточной терапии.

Установлено, что в исследуемых подгруппах пациентов, получавших системно ($n = 8$) и ло-
кально ($n = 14$) клеточную терапию БМКП аллоММСК, исходная концентрация профиброгенных
факторов статистически значимо не различалась (рисунок). Через 6 месяцев после клеточной те-
рапии у пациентов с ХП отмечалось снижение уровня α SMA как при интраоперационном пара-
панкреатическом введении (на 27,3 %), так и при внутривенной инфузии БМКП аллоММСК (на
39,1 %) с сохранением эффекта клеточной терапии к 12 месяцам, что подтверждалось сниженной
продукцией α SMA при обоих типах введения (рисунок).

Сравнительная характеристика динамики синтеза FN показала к 6-му месяцу клеточной те-
рапии статистически значимое снижение на 43,9 % сывороточной продукции компонента внекле-
точного матрикса у пациентов с ХП только в подгруппе с внутривенным введением БМКП
аллоММСК, в то время как к 12-ти месяцам периода наблюдения отмечалось уменьшение про-
дукции FN при обоих типах введения БМКП аллоММСК (*i. p.* – на 63,6 % и *i. v.* – на 38,0 % от
исходного уровня FN, рисунок).



Динамика продукции профиброгенных факторов в сыворотке крови пациентов с ХП через 6 и 12 месяцев после
клеточной терапии при системном (*i. v.*) и локальном (*i. p.*) введении БМКП аллоММСК:

a – α SMA; *b* – FN; *c* – TGFβ1

Dynamics of profibrogenic factors production in serum of patients with chronic pancreatitis after 6 and 12 months
of systemic (*i. v.*) and local (*i. p.*) BMCP alloMMSCs-based cell therapy: *a* – α SMA; *b* – FN; *c* – TGFβ1

В отношении характеристики активационного фактора TGF β 1 выявлена противоположная динамики продукции FN картина: к 6 месяцам клеточной терапии отмечалось статистически значимое снижение цитокиновой продукции на 69,2 % при интраоперационном парапанкреатическом введении с поддержанием его в течение года, в то время как внутривенное введение снижало уровень TGF β 1 на 34,7 % в сыворотке пациентов с ХП к 12 месяцам периода наблюдения после клеточной терапии (рисунок).

Заключение. Фиброгенез поджелудочной железы представляет собой крайне динамичный процесс, обладающий высокой пластичностью и регулируемый большим количеством биологически активных молекул. В данном исследовании продемонстрировано, что в качестве потенциальных предикторов и терапевтических мишеней ХП можно рассматривать компоненты внеклеточного матрикса α SMA и FN, а также цитокин TGF β 1, продукция которых значительно возрастает в патогенезе ХП. Клеточная терапия с использованием БМКП аллоММСК в концентрации 1,0(0,9; 1,1)10⁶/кг веса пациента показала эффективность в отношении подавления продукции профиброгенных факторов у пациентов с ХП в течение 1 года: в краткосрочном периоде выражено снижается продукция α SMA, в то время как к 12 месяцам снижается синтез FN и основного активатора панкреатических звездчатых клеток TGF β 1.

При интраоперационном парапанкреатическом введении БМКП аллоММСК в первую очередь снижаются уровни α SMA и TGF β 1, однако в отдаленном эффекте более выражено подавляется продукция компонента внеклеточного матрикса FN, что указывает на преимущественную роль ММСК в модуляции статуса активации панкреатических звездчатых клеток при локальном способе введения. При внутривенном введении БМКП ММСК действуют в первые 6 месяцев в отношении снижения синтеза α SMA и FN, что характеризует их антифиброгенный эффект в блокаде накопления патологического избыточного матрикса, в то время как в отношении продукции активационного профиброгенного фактора TGF β 1 проявляют свое действие только к 12 месяцам клеточной терапии.

Список использованных источников

1. Pancreatic stellate cells and the targeted therapeutic strategies in chronic pancreatitis / M. Chang, W. Chen, R. Xia [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, N 14. – Art. 5586. <https://doi.org/10.3390/molecules28145586>
2. Curative role of mesenchymal stromal cells in chronic pancreatitis: Modulation of MAPK and TGF- β 1/SMAD factors / H. S. Taha, E. M. Moustafa, F. S. M. Moawed, M. G. A. Hegazy // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2021. – Vol. 35. <https://doi.org/10.1177/20587384211054036>
3. TGF- β 1/SMAD3-mediated non-canonical hedgehog signaling promotes pancreatic stellate cell activation and fibrosis in chronic pancreatitis / L. Peng, Y. Hu, X. Zhang [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. – 2025. – Vol. 21, N 15. – P. 6978–6996. <https://doi.org/10.7150/ijbs.108149>
4. Шулейко, А. Ч. Выбор патогенетически обоснованного хирургического лечения хронического панкреатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Шулейко Анатолий Чеславович. – Мн., 2022. – 47 с.
5. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases – the two sides of the same coin / L. Qin, N. Liu, C. Bao [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2023. – Vol. 44, N 2. – P. 268–287. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00952-0>
6. Влияние клеточной терапии мезенхимальными стволовыми клетками на морфофункциональные и молекулярно-биологические показатели фиброгенеза в условиях экспериментального моделирования / Д. Б. Нижегородова, Т. В. Кондратович, Н. В. Голобородько [и др.] // *Вестник Фонда фундаментальных исследований*. – 2017. – № 2/80. – С. 90–105.
7. Зафранская, М. М. Эффект мезенхимальных стволовых клеток при клеточной терапии рассеянного склероза / М. М. Зафранская, А. С. Федулов, Ю. Е. Демидчик. – Мн., 2016. – 213 с.
8. Селективная инфузия в брыжеечные артерии аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в лечении язвенного колита / А. В. Воробей, О. Г. Дыбов, М. М. Зафранская [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа*. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 319–327. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.016>
9. Bone marrow mesenchymal stem cells can prevent pancreatic fibrosis in mice with chronic pancreatitis by inhibiting the activation of pancreatic stellate cells / T. Jin, H. Cheng, M. Li [et al.] // *Journal of Inflammation Research*. – 2025. – Vol. 2025, N 18. – P. 11041–11053. <https://doi.org/10.2147/JIR.S534110>
10. Adipose stem cell therapy mitigates chronic pancreatitis via differentiation into acinar-like cells in mice / Z. Sun, W. Gou, D. Kim [et al.] // *Molecular Therapy*. – 2017. – Vol. 25, N 11. – P. 2490–2501. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.06.016>
11. Mesenchymal stromal cell therapy for pancreatitis: Progress and challenges / Z. Ma, J. Zhou, T. Yang [et al.] // *Medicinal Research Reviews*. – 2021. – Vol. 41, N 4. – P. 2474–2488. <https://doi.org/10.1002/med.21801>
12. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway / X. Xu, H. Yu, L. Sun [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2020. – Vol. 21, N 4. – P. 1833–1840. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10995>

13. Поиск новых подходов к дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы / Л. В. Винокурова, К. А. Лесько, Д. С. Бордин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 3. – С. 24–30. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-163-3-24-30>

References

1. Chang M., Chen W., Xia R., Peng Y., Niu P., Fan H. Pancreatic stellate cells and the targeted therapeutic strategies in chronic pancreatitis. *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 14, art. 5586. <https://doi.org/10.3390/molecules28145586>
2. Taha H. S., Moustafa E. M., Moawed F. S. M., Hegazy M. G. A. Curative role of mesenchymal stromal cells in chronic pancreatitis: Modulation of MAPK and TGF- β 1/SMAD factors. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2021, vol. 35. <https://doi.org/10.1177/20587384211054036>
3. Peng L., Hu Y., Zhang X., Tan C., Yang C., Liu T., Ferdek P. E., Yin S., Wang L., Huang W., Zhang Y. TGF- β 1/SMAD3-mediated non-canonical hedgehog signaling promotes pancreatic stellate cell activation and fibrosis in chronic pancreatitis. *International Journal of Biological Sciences*, 2025, vol. 21, no. 15, pp. 6978–6996. <https://doi.org/10.7150/ijbs.108149>
4. Shuleiko A. Ch. *Selection of pathogenetically justified surgical treatment for chronic pancreatitis: PhD thesis*. Minsk, 2022. 47 p. (in Russian).
5. Qin L., Liu N., Bao C., Yang D., Ma G., Yi W., Xiao G., Cao H. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases – the two sides of the same coin. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2023, vol. 44, pp. 268–287. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00952-0>
6. Nizheharodava D. B., Kandratovich T. V., Halabarodzka M. V., Mahmudov A. M., Savitskaya T. V., Vladimirs-kaya T. E., Strinovich A. L., Zafranskaya M. M. The effect of mesenchymal stem cells based cell therapy on morphofunctional and molecular-biological parameters of fibrogenesis in experimental modeling. *Vestnik Fonda fundamental'nykh issledovanii = Vestnik of the Foundation for Fundamental Research*, 2017, no. 2/80, pp. 90–105 (in Russian).
7. Zafranskaya M. M., Fedulov A. S., Demidchik Yu. E. *The Effect of Mesenchymal Stem Cells in Cell Therapy of Multiple Sclerosis*. Minsk, 2016. 213 p. (in Russian).
8. Varabei A. V., Dybau A. G., Zafranskaya M. M., Shuleiko A. Ch., Adamovich H. Yu., Starastin A. M., Nizheharodava D. B., But-Husaim H. V., Hryko S. M., Bachko U. N., Kazlouski A. A. Selective infusion into the mesenteric arteries of autologous multipotent mesenchymal stromal cells in the treatment of ulcerative colitis. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa = Surgery. Eastern Europe*, 2024, vol. 13, no. 3, pp. 319–327 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.016>
9. Jin T., Cheng H., Li M., Wei X., Wang X., Li X., Sun G., Zhang D., Hao J., Liu X. Bone marrow mesenchymal stem cells can prevent pancreatic fibrosis in mice with chronic pancreatitis by inhibiting the activation of pancreatic stellate cells. *Journal of Inflammation Research*, 2025, vol. 2025, no. 18, pp. 11041–11053. <https://doi.org/10.2147/JIR.S534110>
10. Sun Z., Gou W., Kim D., Dong X., Strange C., Tan Y., Adams D. B., Wang H. Adipose stem cell therapy mitigates chronic pancreatitis via differentiation into acinar-like cells in mice. *Molecular Therapy*, 2017, vol. 25, no. 11, pp. 2490–2501. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.06.016>
11. Ma Z., Zhou J., Yang T., Xie W., Song G., Song Z., Chen J. Mesenchymal stromal cell therapy for pancreatitis: Progress and challenges. *Medicinal Research Reviews*, 2021, vol. 41, no. 4, pp. 2474–2488. <https://doi.org/10.1002/med.21801>
12. Xu X., Yu H., Sun L., Zheng C., Shan Y., Zhou Z., Wang C., Chen B. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 1833–1840. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10995>
13. Vinokurova L. V., Lesko K. A., Bordin D. S., Dubtsova E. A., Tyulyaeva E. Yu., Varvanina G. G. Research of new approaches of differential diagnosis of pancreatic lesions. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2019, no. 3, pp. 24–30 (in Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-163-3-24-30>

Информация об авторах

Зафранская Марина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. E-mail: zafranskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8739-8300.

Нижегородова Дарья Борисовна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. E-mail: darya.nizheharodava@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1633-7487.

Шулейко Анатолий Чеславович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. E-mail: dept-surg@hotmail.com.

Кулинич Светлана Степановна – науч. сотрудник. E-mail: ksv010613@gmail.com.

Боровик Егор Алексеевич – канд. мед. наук, заместитель главного врача. E-mail: zam.surg.help@mokb.by.

Иванчик Галина Ивановна – ст. науч. сотрудник. E-mail: immunology.by@gmail.com.

Назаренко Елизавета Максимовна – мл. науч. сотрудник. E-mail: el.m.nazarenko@gmail.com. ORCID: 0009-0003-8620-9445.

Чернявский Александр Николаевич – врач-хирург. E-mail: worldoffrostik@gmail.com.

Information about the authors

Zafranskaya Marina M. – D. Sc. (Medicine), Professor, Chief Researcher. E-mail: zafranskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8739-8300.

Nizheharodava Darya B. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory. E-mail: darya.nizheharodava@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1633-7487.

Shuleika Anatoliy Ch. – D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department. E-mail: dept-surg@hotmail.com.

Kulinich Svetlana S. – Researcher. E-mail: ksv010613@gmail.com.

Baravik Yavor A. – Ph. D. (Medicine), Deputy Chief Physician. E-mail: zam.surg.help@mokb.by.

Ivanichyk Galina I. – Senior Researcher. E-mail: immunology.by@gmail.com.

Nazaranka Elizaveta M. – Junior Researcher. E-mail: el.m.nazarenko@gmail.com. ORCID: 0009-0003-8620-9445.

Chernyavski Alexander N. – Surgeon. E-mail: worldoffrostik@gmail.com.