

## АКТУАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

А.М. ХАДЖИБАЕВ, Ш.К. АТАДЖАНОВ, М.Д. УРАЗМЕТОВА, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ, А.Г. МИРЗАКУЛОВ

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан,  
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

## RELEVANCE AND PROSPECTS OF APPLICATION OF CELLULAR TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

A.M. KHADJIBAEV, SH.K. ATADJANOV, M.D. URAZMETOVA, F.A. KHADJIBAEV, A.G. MIRZAKULOV

Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan,  
Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

Мезенхимальные стволовые клетки являются перспективным и инновационным методом лечения панкреатита за счет подавления воспаления. Накоплен значительный клинический опыт применения стволовых клеток в лечении поражений поджелудочной железы. Восстановительное действие стволовых клеток, введенных в кровеносное русло или локально, при заболеваниях пищеварительного тракта обусловлено паракринным эффектом-стимуляцией регенеративных процессов благодаря выделению многочисленных факторов роста и возможностью трансдифференциации. Терапевтический эффект применения мезенхимальных стволовых клеток в лечении заболеваний поджелудочной железы сопровождается выраженным иммуносупрессивным действием. Показаны возможности и перспективы применения стволовых клеток, в частности мезенхимальных клеток при лечении острого панкреатита и панкреонекроза.

**Ключевые слова:** панкреатит, панкреонекроз, стволовые клетки, клеточная терапия, трансплантология.

Mesenchymal stem cells are a promising and innovative treatment for pancreatitis by suppressing inflammation. Significant clinical experience has been accumulated in the use of stem cells in the treatment of pancreatic lesions. The regenerative effect of stem cells introduced into the bloodstream or locally in diseases of the digestive tract is due to the paracrine effect - stimulation of regenerative processes due to the release of numerous growth factors and the possibility of transdifferentiation. The therapeutic effect of the use of mesenchymal stem cells in the treatment of pancreatic diseases is accompanied by a pronounced immunosuppressive effect. The possibilities and prospects of using stem cells, in particular mesenchymal cells in the treatment of acute pancreatitis and pancreonecrosis are shown.

**Keywords:** pancreatitis, pancreonecrosis, stem cells, cell therapy, transplantology.

[https://doi.org/10.54185/TBEM/vol15\\_iss2/a11](https://doi.org/10.54185/TBEM/vol15_iss2/a11)

### Применение клеточных технологий в лечении острого панкреатита и панкреонекроза, клинико-экспериментальные исследования

Клинические исследования с использованием продуктов стволовых клеток в регенеративной медицине направлены на лечение широкого спектра состояний с использованием различных типов стволовых клеток. На сегодняшний день было немного сообщений о проблемах безопасности, связанных с аутологичной или аллогенной трансплантацией. Многие введенные клетки демонстрируют временное присутствие в течение нескольких дней с трофическим влиянием на иммунные или воспалительные реакции [1].

Нельзя не упомянуть об огромном вкладе академика Арипова У.А. в разработку и клиническое внедрение клеточных технологий при патологии поджелудочной железы. Одним из направлений его научной деятельности по преодолению тканевой несовместимости при пересадке органов и тканей стало углубленное изучение результатов пересадки аллогенных и ксеногенных островковых клеток поджелудочной железы на экспериментальных моделях аллоксанового диабета и панкреатэктомии. В 1990 г. Министерство здравоохранения Республики Узбекистан разрешило клиническое испытание пересадки островковых клеток поджелудочной железы для лечения сахарного диабета

1 типа. Впервые в мировой практике в качестве доноров были использованы новорожденные ягнята каракулевых овец. Более чем 150 пересадок больным инсулинзависимым сахарным диабетом свидетельствуют об эффективности и перспективности метода. Разработка коллектива во главе с академиком У.А. Ариповым и профессором К.Г. Уразметовым запатентована в Республике Узбекистан (патент №156 от 1993 г.). Данный коллектив по праву можно считать пионером в области применения клеточных технологий в панкреатологии [2].

В последние годы значительное внимание ученых направлено на исследование биологических характеристик стволовых клеток пищеварительного тракта, их участия в регенерации слизистой оболочки желудка, кишечника, печени, а также роли в процессах малигнизации и метастазирования [3,4, 5, 6]. Не менее важным является вопрос мобилизации и возможного включения циркулирующих стволовых клеток костного мозга в процессы регенерации и канцерогенеза органов пищеварительного тракта [7]. В то же время разрабатываются подходы к применению клеточных и генных технологий в лечении патологии пищеварительного тракта, а также иммунобиологическая терапия, предусматривающая применение цитокинов (интерлейкина 12/23, интерлейкина-6R и др.), моноклональных антител (в частности к фактору некроза опухоли- $\alpha$ ), как и персонализированное лечение с использованием наночастиц для транспортировки лекарственных средств [5, 8, 9].

В развивающейся области тканевой инженерии каркасы заменяют внеклеточный матрикс (ЕСМ) с целью имитации нативных тканей, чтобы обеспечить оптимальную среду для клеток. Каркасы, клетки и факторы, стимулирующие рост, часто называемые триадой тканевой инженерии, 10-12 необходимы для создания биоискусственных органов. В нативных тканях ЕСМ способствует жизнеспособности и функционированию клеток посредством обеспечения структурной поддержки, механической стабильности, регулирования клеточной активности, хранения и высвобождения факторов роста и обеспечения деградируемой среды, которую можно реконструировать по запросу. Чтобы воспроизвести каждую из этих функций ЕСМ, в настоящее время используются биологические и синтетические материалы, такие как пористые каркасы для посева клеток, децеллюляризованные каркасы ЕСМ (dECM), каркасные клеточные листы и инкапсулирующие клетки гидрогели в настоящее время используются для хозяев секретирующих инсулин клеток (ISC). Применение каркасов варьируется от создания ISC из стволовых клеток и клеток-предшественников в трехмерных (3D) системах культивирования на основе каркасов до создания искусственно созданных систем поддержки, которые служат в качестве логистического шаблона. Эти системы поддержки предназначены для предотвращения аноикса, защиты пациента от воспалительных и иммунологических реакций хозяина и повышения долгосрочной жизнеспособности [10].

Плюрипотентные стволовые клетки человека (ПСК), включая эмбриональные стволовые клетки человека и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, являются многообещающими источниками клеток для регенерации островков поджелудочной железы посредством дифференцировки, направляемой *in vitro*. Недавний прогресс в этой области исследований позволил получить чувствительные к глюкозе клетки островков поджелудочной

железы из ПСК. Методы секвенирования одноклеточной РНК применялись для анализа эндокринных бета-клеток, происходящих из ПСК, которые затем сравнивались с островками человека. Это привело к идентификации новых сигнальных путей и молекул, участвующих в детерминации клонов во время процессов дифференцировки и созревания поджелудочной железы. Одноклеточная транскриптомика также используется для построения подробной карты эндокринной дифференцировки *in vivo*, для изучения развития островков поджелудочной железы [11].

Предыдущие исследования показали, что все типы клеток поджелудочной железы происходят из пула ранних клеток-предшественников поджелудочной железы, которые экспрессируют факторы транскрипции Pdx1, Ptf1a, Sox9 [12]. Клеточный покой, как обратимое неделяющееся состояние и противовес пролиферации, является консервативным механизмом, который встречается в соматических стволовых клетках [13]. Исследования различных типов тканей показали, что эти покоящиеся клетки могут способствовать долгосрочному поддержанию пула стволовых клеток, сохраняя способность к пролиферации и действуя как резервуар клеток. Затем они способствуют гомеостазу и регенерации тканей в ответ на повреждение ткани при активации [14].

Некоторые исследователи поддерживают концепцию пластичности поджелудочной железы, согласно которой экзокринные клетки поджелудочной железы могут трансдифференцироваться в клетки, подобные предшественникам, в ответ на повреждения [15]. Другие предполагают вероятное существование покоящихся клеток поджелудочной железы в поджелудочной железе взрослого человека, которые способны постоянно пополнять пул клеток, необходимый для гомеостаза или восстановления после травмы [16]. В подтверждение второго случая даблкортин-подобная киназа-1 (Dclk1) была ранее отмечена как маркер небольшой популяции покоящихся клеток поджелудочной железы, которые участвуют в восстановлении повреждений, вызванных церулеином, их потеря, по-видимому, оказывает пагубное влияние на церулеин-индуцированный панкреатит [17]. Открытие клеток SETD4+ обеспечивает дополнительное подтверждение популяции покоящихся клеток поджелудочной железы. Однако, в отличие от ранее отмеченных покоящихся клеток Dclk1+, Tian J.Z. et al. обнаружили, что клетки SETD4+ не только в значительной степени способствуют регенерации при панкреатите, индуцированном церулеином, но также вносят вклад в развитие поджелудочной железы как в эмбриональной, так и в постнатальной поджелудочной железе [18].

### **Применение мезенхимальных стволовых клеток в лечении острого панкреатита и панкреонекроза, клинично-экспериментальные исследования**

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) привлекли внимание как источник клеток для регенеративной медицины. МСК также известны как мультипотентные стволовые клетки или взрослые стволовые клетки [19]. Они могут регенерировать и дифференцироваться в несколько клеточных линий, включая мезодерму (остеоциты, хондроциты и адипоциты), а также энтодерму и эктодерму [20]. МСК – это взрослые стволовые клетки, выделенные в основном из костного мозга. В исследовании, проведенном Smukler

et al. [21], количество стволовых клеток, полученных из поджелудочной железы, было очень ограниченным (1 из 5000 клеток поджелудочной железы), хотя они были способны давать различные клетки, такие как эндокринные клетки и нейроны. Напротив, исследование, проведенное Gong et al. [22] с нестином (маркер стволовых клеток), выявило доказательства того, что поджелудочная железа не содержит стволовых клеток, а любые идентифицированные стволовые клетки могут происходить из костного мозга (КМ). Это означает, что стволовые клетки, происходящие из костного мозга, будут способствовать восстановлению и регенерации поврежденных тканей поджелудочной железы. Существует также исследование, которое показывает, что желчные протоки являются источником стволовых клеток для поджелудочной железы, как показано Wang et al. [23]. Их исследование показало, что поджелудочная и желчная системы тесно связаны друг с другом и что всегда есть стволовые клетки, которые могут дать начало определенным типам клеток поджелудочной железы, таким как протоки и железы поджелудочной железы [24].

МСК могут самообновляться и подвергаться мультилинейной дифференцировке [25]. МСК экспрессируют специфические поверхностные маркеры, такие как CD105, CD90 и CD73, но не экспрессируют CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79-альфа, CD19 или HLA-DR. МСК-подобные клетки были выделены из других тканей, включая плаценту человека [26], периферическую кровь [27], пуповину [28], жировую ткань [29], эндометрий [30] и поджелудочную железу [31]. МСК используются для лечения повреждений ран и острого воспаления, поскольку они способствуют ремоделированию поврежденных тканей [32]. МСК уменьшают острую воспалительную реакцию с помощью их иммуномодулирующего эффекта путем секреции противовоспалительных цитокинов, подавляя провоспалительные цитокины, и регулирующий активацию иммунных клеток [33]. МСК подавляют пролиферацию Т-клеток и созревание В-клеток и активируют регуляторные Т-клетки для дальнейшего подавления иммунного ответа *in vitro* [34]. МСК уменьшают хроническое воспаление и последующий фиброз посредством множества механизмов, включая подавление экспрессии TGF- $\beta$  1, который является основным регулятором хронического воспаления и фиброза [35].

Влияние трансплантации стволовых клеток на уровень окислительного стресса тканей изучается в последнее время. Фактически трансплантация стволовых клеток помогает поддерживать регенерацию тканей, заменяя дегенерированные клетки, а также регулируя выработку окислительного стресса. Было показано, что стволовые клетки способны улавливать реактивные формы кислорода и азота и ограничивать повреждение тканей, вызванное окислительным стрессом [36]. МСК снижают секрецию коллагена, который является основным компонентом внеклеточного матрикса (ECM), чтобы уменьшить чрезмерную секрецию ECM и его деградацию во время фиброза [37]. МСК проявляют свой иммуносупрессивный эффект, снижая уровень противовоспалительных цитокинов и подавляя продукцию иммуноглобулинов и активных иммунных клеток [38]. Кроме того, было показано, что МСК специфически перемещаются в поврежденные ткани и вызывают ангиогенез в ишемизированных тканях [39]. Учитывая эти преимущества, МСК являются многообещающими кандидатами для заместительной клеточной терапии воспаления тканей. Из-за отсутствия

эффективных методов лечения острого и хронического панкреатита и высокой смертности, связанной с тяжелым острым панкреатитом, крайне желателен новый терапевтический подход. Из-за их доступности, относительной безопасности и отсутствия этических соображений терапия МСК является наиболее распространенным подходом, используемым в экспериментальной терапии стволовыми клетками [38, 39].

В настоящее время МСК использовались во многих моделях животных и клинических испытаниях на людях для изучения эффектов трансплантации МСК при заболеваниях пищеварительного тракта, включая воспалительное заболевание кишечника [40], цирроз [41], ишемическое реперфузионное повреждение [17].

МСК обладают большим потенциалом в клеточной терапии не только с низкой иммуногенностью и иммунной регуляцией, но также с разнонаправленной дифференцировкой, направленной миграцией, восстановлением тканей и ингибированием воспалительных повреждений. Таким образом, терапия МСК является потенциальным методом лечения панкреатита за счет подавления воспаления. На сегодняшний день накоплен значительный клинический опыт применения стволовых клеток в лечении поражений поджелудочной железы [8, 42, 43]. Восстановительное действие стволовых клеток, введенных в кровеносное русло или локально, при заболеваниях пищеварительного тракта объясняют их паракринным эффектом – стимуляцией регенеративных процессов как благодаря выделению многочисленных факторов роста, так и возможностью трансдифференциации [44]. Терапевтический эффект применения мезенхимальных стволовых клеток в лечении поджелудочной железы обусловлен их выраженным иммуносупрессивным действием [45, 46].

Терапевтические стратегии, связанные с трансплантацией в поджелудочную железу стволовых клеток, на протяжении многих лет были направлены на восстановление продукции инсулина бета-клетками островков Лангерханса. Однако в последние годы клеточные технологии все чаще применяются и в лечении панкреатита [8].

Jung K.H. et al. первые сообщили о терапии ОП с помощью МСК [47]. Выявлено, что МСК могут снижать экспрессию воспалительных маркеров, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, в поджелудочной железе, с одной стороны, и увеличивать количество позитивных регуляторных Т-клеток Fox-p3 в лимфатических узлах и поджелудочной железе, с другой стороны [48]. Последующие исследования также подтвердили, что МСК обладают противовоспалительными свойствами, подавляя уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке и ткани поджелудочной железы, увеличивая экспрессию противовоспалительных факторов и регулируя баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами [49]. В других экспериментальных моделях острый панкреатит был вызван инъекцией таких молекул, как церулеин, L-аргинин и липополисахариды (ЛПС), как описано в других статьях, с сопоставимыми результатами [50]. Пусковым моментом ОП является внутриацинарная активация пищеварительных ферментов, которая приводит к выработке воспалительных молекул, вакуолизации и гибели ацинарных клеток с последующей органной недостаточностью. На всех этих моделях продемонстрирована способность МСК уменьшать симптомы панкреатита, а также повреждение паренхимы и некроз [51]. Основным защит-

ным механизмом, проявляемым МСК, является, как и ожидалось, их противовоспалительное действие, как за счет прямого высвобождения противовоспалительных цитокинов, так и за счет модуляции провоспалительных цитокинов, таких как TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , что привело к снижению после введения МСК. В частности, Zhao H. et al. наблюдали миграцию внутривенно введенных МСК в поджелудочную железу с последующим снижением IL 1- $\beta$  и TNF- $\alpha$  [52]. Несмотря на то что роль миграции МСК при лечении острого панкреатита все еще остается спорной, так как она не всегда наблюдается [49], снижение уровней воспалительных цитокинов в сыворотке после инъекции МСК теперь гарантировано, и это было предложено в качестве регулирующего механизма генерации Foxp3-позитивных регуляторных Т-клеток и отмены пролиферации CD3-позитивных Т-клеток. Эта врожденная иммуномодулирующая способность МСК может быть усилена генетическими манипуляциями. Hua J. et al. продемонстрировали, что трансфекция геном ангиопонтин-1 дополнительно снижает воспаление, уровни амилазы и липаз в сыворотке, а также повреждение поджелудочной железы, тем самым усиливая эффект человеческих МСК, происходящих из пуповины. Такое синергическое действие, вероятно, было связано с стимуляцией ангиогенеза, управляемой геном ангиопонтин-1, что привело к стабилизации сосудов и увеличению выживаемости эндотелиальных клеток [53].

МСК, трансплантированные сразу после индукции ОП, имели лучший противовоспалительный эффект, чем МСК, трансплантированные через несколько часов после индукции ОП. Было подтверждено, что противовоспалительные свойства клеточной терапии МСК положительно коррелировали со временем и дозой воздействия. Другой механизм ингибирования МСК воспаления в ОП – антиапоптотический эффект [54]. Блокируя путь JNK, МСК регулируют транскрипцию нижестоящих связанных с апоптозом генов-мишеней и экспрессию апоптотических белков транскрипционно-зависимым образом. МСК опосредуют апоптоз ацинарных клеток за счет выпячивания рецептора смерти и митохондриального пути. Кроме того, МСК могут способствовать восстановлению поврежденных тканей и ангиогенезу через ось SDF-1 $\alpha$  / C-X-C хемокинового рецептора типа 4 (CXCR4) [55]. Некоторые биоактивные молекулы, секретируемые МСК, играют важную роль в регуляции воспалительного иммунитета, хотя точный механизм противовоспалительного действия МСК все еще остается спорным. Ранее сообщалось, что микрокапсулы из МСК могут облегчить повреждение, вызванное ОП [49, 56].

Результаты показали, что МСК могут специфически мигрировать в поврежденную ткань поджелудочной железы. Конфокальные результаты также предполагают, что миграция МСК может быть связана со степенью воспаления. В группе панкреонекроза после вмешательства МСК уровни биохимических показателей, таких как амилаза и липаза при панкреатите, также значительно снизились. Патологические результаты также показали, что гиперемия и отек ткани поджелудочной железы, инфильтрация воспалительных клеток, паренхиматозное кровоизлияние, некроз и апоптоз ацинарных клеток были значительно уменьшены. Аналогичным образом в группе легкого панкреатита, а именно в группе отечного панкреатита, МСК также эффективно снижали степень отека поджелудочной железы. Кроме того, МСК значительно подавляли активность МПО

и эффективно снижали эффект окислительного стресса, вызванного пероксидазой [47]. В дополнительных исследованиях было обнаружено, что вмешательство МСК в начале панкреонекроза может более эффективно облегчить травму поджелудочной железы, снизить уровень SIRS, снизить частоту повреждения внешних органов и снизить уровень смертности по сравнению с вмешательством МСК ранее и через несколько часов после начала панкреонекроза. Результаты показали, что МСК имели определенную временную и дозовую зависимость от лечения SAP [57].

В клинических исследованиях показано, что внутривенное введение кордовой крови способствует уменьшению степени интоксикации и анемизации больных некротическим панкреатитом, нормализации содержания глюкозы и белкового профиля крови, уменьшает проявления цитолитического синдрома, а именно наблюдается динамичное снижение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы [58]. Механизм действия стволовых клеток кордовой крови следует считать результатом гуморальной стимуляции репаративных процессов, что вызвано уникальным свойством неонатальных клеток, цитокинов и факторов роста, которые находятся в препарате. Однако наиболее важным для проблемы острого некротического панкреатита является то, что стволовые клетки, адаптируясь к условиям микроокружения и отвечая на местные органы- и тканеспецифические регуляторные сигналы, могут выступать в роли продуцента аутокринных стволовых регуляторных медиаторов. В то же время стволовые предшественники могут реализовывать потенциал «пластичного строительного» материала, способного к восстановлению структур поврежденных участков органов и тканей. При трансплантации кордовой ткани эффект достигается через местное действие, в результате возможной миграции эндотелиальных стволовых и мезенхимальных клеток, которые в большом количестве расположены на внутренней поверхности пуповины, а также за счет гемостатического действия в результате выделения факторов фибриногенеза. Высока вероятность того, что стволовые клетки стимулируют облитерацию панкреатических протоков, предотвращают образование постнекротических поджелудочных свищей и кист [59]. Кебало А.Б. и соавт. [60] разработали новый метод лечения панкреонекроза с использованием стволовых клеток пуповинной крови и ткани пуповины. Лечение апробировано в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании, целью которого является оценка эффективности препарата стволовых клеток пуповинной крови Панкростем. Клиническому испытанию предшествовали доклинические исследования на животных, которые показали эффективность этого подхода. Результаты клинического исследования показали, что вмешательства с пуповинной кровью и тканью пуповины коррелировали со статистически значимым улучшением результатов и выживаемости пациентов с панкреатитом. Полученные результаты демонстрируют эффективность криоконсервированных ТНК пуповинной крови (Pancrostem) в составе комплексного лечения больных некротическим панкреатитом [58, 60].

Более того, несколько исследований показали, что МСК могут проявлять свои эффекты, не накапливая их в месте воспаления или повреждения тканей, что указывает на их действие через паракринные секреции. Кроме того, было показано, что TNF- $\alpha$ -индуцированный ген / белок 6 (TSG-6)



является ключевым секретируемым медиатором противовоспалительного ответа МСК при перитоните, инфаркте миокарда, ВЗК, заживлении кожных ран и повреждении легких [25, 61, 62, 63, 64]. В исследовании Li Q. et al. [65] оценивали терапевтические эффекты введенных внутрибрюшинно hAT-MSC на мышинной модели SAP, совместно индуцированной церулеином (50 мкг / кг) и липополисахаридом (LPS) (10 мг/кг). Воспалительный ответ и стресс ER измеряли в образцах ткани поджелудочной железы, а положительные эффекты оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (qRT-PCR), вестерн-блоттинга и иммунофлуоресцентного анализа. Воспалительный ответ и стресс ER уменьшались после инъекции hAT-MSC, и положительные эффекты наблюдались в отсутствие значительного приживления hAT-MSC. hAT-MSC, трансфицированные геном/белком 6 (TSG-6), нацеленным на siRNA, направленным на фактор некроза опухоли, были неспособны ингибировать стресс ER и воспаление. Кроме того, TSG-6 из hAT-MSC значительно подавлял индуцированный стрессом ER апоптоз и активность ядерного фактора каппа В (NF-κB) у мышей модели SAP. Авторы пришли к выводу, что TSG-6, секретируемый hAT-MSC, защищает PAC у мышей модели SAP посредством ингибирования стресса ER, а также воспалительных реакций. Это исследование выявило новую область для терапии стресса ER у пациентов с SAP [61, 65].

Как показало исследование Huang Q. et al., экзогенные CP-MSC могут выжить и колонизировать поврежденные ткани, такие как легкие, поджелудочная железа, кишечник и печень. Блокада или нарушение аутофагии способствует инфильтрации поджелудочной железы воспалительными (M1) и фиброгенными (M2) макрофагами. Между тем, авторы обнаружили, что CP-MSC облегчают повреждение поджелудочной железы и системное воспаление, индуцируя поляризацию макрофагов от M1 к M2 при ОП. Кроме того, данные свидетельствуют о том, что CP-MSCs индуцируют M2-поляризацию макрофагов, секретируя TSG-6, а TSG-6 играет жизненно важную роль в облегчении повреждения поджелудочной железы и системного воспаления при ОП. Среда с высоким воспалением может стимулировать CP-MSC, секретировать TSG-6. Авторами сделан вывод, что экзогенные CP-MSC имели тенденцию к колонизации в поврежденной ткани и уменьшали повреждение поджелудочной железы и системное воспаление при ОП за счет индукции M2 поляризации макрофагов путем секреции TSG-6. Это исследование предлагает новую стратегию лечения панкреонекроза и первоначально объясняет потенциальный защитный механизм CP-MSC при ОП [66].

Таким образом, еще предстоит провести дополнительные исследования безопасности трансплантации MSC. Регуляция процесса дифференцировки важна и должна контролироваться, поскольку потенциально может привести к опухолям. Кроме того, необходимо оценить функцию дифференцированных клеток, которые возникают из самих стволовых клеток, чтобы убедиться, что они могут выполнять предназначенную для них роль. Этические проблемы также возникают, когда люди участвуют в использовании стволовых клеток. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования и испытания, хотя трансплантация MSC, по-видимому, обладает значительным терапевтическим потенциалом как при остром, так и при хроническом панкреатите.

## Литература

1. Trounson A, McDonald C. Stem cell therapy in clinical trials: progress and challenges. *A stem cell*. 2015;17:11–22.
2. Арипов У.А., Уразметов К.Г., Исламов Б.Ф., Уразметова М.Д., Мамадалиев Ш.Х., Ахмедова Р.К., Арипова З.У. Способ лечения инсулинзависимого сахарного диабета. Патент РУз на изобретение №156. Расмий ахборотнома. 1993(1):9-10 [Aripov U.A., Urazmetov K.G., Islamov B.F., Urazmetova M.D., Mamadaliev Sh.Kh., Akhmedova R.K., Aripova Z.U. Sposob lecheniya insulinzavisimogo sakharnogo diabeta. Patent RUz na izobretenie №156. Rasmiy akhborotnoma. 1993(1):9-10. In Russian]
3. Yu L., Yang L., An W., Xiulan Su. Anticancer bioactive peptide-3 inhibits human gastric cancer growth by suppressing gastric cancer stem cells. *J Cell Biochem*. 2014;115(4):697–711.
4. Bessède E., Dubus P., Mégraud F., Varon C. Helicobacter pylori infection and stem cells at the origin of gastric cancer. *Oncogene*. 2014.
5. Nasadyuk C. M. Stem Cell Therapy In The Treatment Of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Hepatol: Open Access*. 2014;1(1):00006.
6. Liu M., Reichensperger J., Yang R. Therapeutic potential of human adipose stem cells in a cancer stem cell-like gastric cancer cell model. *Int J Oncol*. 2013;43(4):1301–1309.
7. Voswinkel J., Francois S., Gorin N.C., Chapel A. Gastrointestinal autoimmunity: preclinical experiences and successful therapy of fistulizing bowel diseases and gut Graft versus host disease by mesenchymal stromal Cells. *Immunol Res*. 2013;56:2-3:241–248.
8. Qin T., Liu C.J., Zhang H.W., Pan Y.F., Tang Q., Liu J.K. Effect of the IκBα mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res*. 2014;13(1):371–385.
9. Dhama K., Chakraborty S., Mahima M.Y., Pak. J. et al. Novel and emerging therapies safeguarding health of humans and their companion animals: a review. *Biol Sci*. 2013;16(3):101–111.
10. Salg G.A., Giese N.A., Schenk M., Hüttner F.J., Felix K., Probst P., Diener M.K., Hackert T., Kenngott H.G. The emerging field of pancreatic tissue engineering: A systematic review and evidence map of scaffold materials and scaffolding techniques for insulin-secreting cells. *Journal of tissue engineering*, 2019;10, 2041731419884708. <https://doi.org/10.1177/2041731419884708>
11. Sim E.Z., Shiraki N., Kume S. Recent progress in pancreatic islet cell therapy. *Inflamm Regen*. 2021;141. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00152-5>
12. Yao G. Modelling mammalian cellular quiescence. *Interface Focus*. 2014;4: 20130074.
13. Mohammad K., Dakik P., Medkour Y., et al. Quiescence entry, maintenance, and exit in adult stem cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2158.
14. Murtaugh L.C., Keefe, M.D. Regeneration and repair of the exocrine pancreas. *Annu. Rev. Physiol*. 2015;77:229–249.
15. Qiao Z., Douglas A.M. Pancreas regeneration. *Nature*. 2018;557:351–358.

16. Tian H, Biehs B, Warming S, Leong K.G., Rangell L, Klein O.D., de Sauvage F.J. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable. *Nature*. 2011;478:255–259.
17. Wise A.F., Williams T.M., Kiewiet M.B., Payne N.L., Siatskas C., Samuel C. S. Human mesenchymal stem cells alter macrophage phenotype and promote regeneration via homing to the kidney following ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F1222–F1235.
18. Tian J.Z., Xing S., Feng J.Y., Yang Sh.H., Ding Y.F., Huang X.T., Yang J.S., Yang W.J. SETD4-expressing cells contribute to pancreatic development and response to cerulein induced pancreatitis injury. *Sci Rep* 2021;11:12614. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92075-5>.
19. Kawakubo K., Ohnishi S., Kuwatani M. et al. Mesenchymal stem cell therapy in acute and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2018;53:1–5. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1363-9>
20. Khatri R., Mazurek S., Petry S.F., Linn T. Mesenchymal stem cells promote the regeneration of pancreatic  $\beta$ -cells by suppressing the FoxO1 pathway. *Stem Cells Res Ther* 2020;11:497. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02007-9>
21. Smukler S.R., Arntfield M.E., Razavi R., Bikopoulos G., Karpowicz P., Seaberg R. The adult mouse and human pancreas contain rare multipotent stem cells that express insulin. *Cell Stem Cell*. 2011;8:281–293. doi: 10.1016/j.stem.2011.01.015.
22. Gong J., Tian F., Ren J., Luo G. Experimental evidence supporting the lack of primary stem cells in adult pancreatic tissue. *Pancreatol*. 2010;10:620–30. doi: 10.1159/000321586.
23. Wang Y., Lanzoni G., Carpino G., Cui C.B., Dominguez-Bendala J. Biliary tree stem cells, precursors to pancreatic committed progenitors: evidence for possible life-long pancreatic organogenesis. *Stem Cells*. 2013;31:1966–19. doi: 10.1002/stem.1460.
24. Esrefoglu M. Stem Cell Therapies on Pancreatitis. In: Rodrigo L, editor. *Acute and Chronic Pancreatitis*. Rijeka: InTech. 2015:Ch08.
25. Richardson S.M., Kalamegam G., Pushparaj P.N., Matta C., Memic A., Khademhosseini A., Mobasheri R., Poletti F.L., Hoyland J.A., Mobasheri A. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods*. 2016;99:69–80. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.09.015.
26. Mao F., Tu Q., Wang L., Chu F., Li X., Li H.S., Xu W. Mesenchymal stem cells and their therapeutic applications in inflammatory bowel disease. *Oncotarget*. 2017; 8: 38008–38021. doi: 10.18632/oncotarget.16682.
27. Álvaro-Gracia J.M., Jover J.A., García-Vicuña R., Carreño L., Alonso A., Marsal S., Blanco F., Martínez-Taboada V.M., Taylor P., Martín-Martín C., et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): Results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/Ia clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:196–202. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208918.
28. Shi Y., Su J., Roberts A.I., Shou P., Rabson A.B., Ren G. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol*. 2012;33:136–143. doi: 10.1016/j.it.2011.11.004.
29. Nitzsche F., Müller C., Lukomska B., Jolkkonen J., Deten A., Boltze J. Concise Review: MSC Adhesion Cascade-Insights into Homing and Transendothelial Migration. *Stem Cells*. 2017;35:1446–1460. doi: 10.1002/stem.2614.
30. Xia X., Chiu P.W.Y., Lam P.K., Chin W.C., Ng E.K.W., Lau J.Y.W. Secretome from hypoxia-conditioned adipose-derived mesenchymal stem cells promotes the healing of gastric mucosal injury in a rodent model. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2018;1864:178–188. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.10.009.
31. Pouya S., Heidari M., Baghaei K., Asadzadeh Aghdai H., Moradi A., Namaki S., Zali M.R., Hashemi S.M. Study the effects of mesenchymal stem cell conditioned medium injection in mouse model of acute colitis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:86–94. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.001.
32. Ranganath S.H., Levy O., Inamdar M.S., Karp J.M. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell Stem Cell*. 2012; 10:244–258. doi: 10.1016/j.stem.2012.02.005.
33. Rani S., Ryan A.E., Griffin M.D., Ritter T. Mesenchymal Stem Cell-derived Extracellular Vesicles: Toward Cell-free Therapeutic Applications. *Mol. Ther.* 2015; 23:812–823. doi: 10.1038/mt.2015.44.
34. Prockop D.J., Oh J.Y. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): Role as guardians of inflammation. *Mol Ther.* 2012;20:14–20. doi: 10.1038/mt.2011.211.
35. Jiang W., Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*. 2020;53:e12712. doi: 10.1111/cpr.12712.
36. Melief S.M., Schrama E., Brugman M.H., Tiemessen M.M., Hoogduijn M.J., Fibbe W.E., Roelofs H. Multipotent stromal cells induce human regulatory T cells through a novel pathway involving skewing of monocytes toward anti-inflammatory macrophages. *Stem Cells*. 2013;31:1980–1991. doi: 10.1002/stem.1432.
37. Wang Y., Chen X., Cao W., Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: Pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol*. 2014;15:1009–1016. doi: 10.1038/ni.3002.
38. Liu J., Liu Q., Chen X. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells on Regulatory B Cells. *Front. Immunol*. 2020;11:1843. doi: 10.3389/fimmu.2020.01843.
39. Chen X., Cai C., Xu D., Liu Q., Zheng S., Liu L., Li G., Zhang X., Li X., Ma Y., et al. Human Mesenchymal Stem Cell-Treated Regulatory CD23+CD43+ B Cells Alleviate Intestinal Inflammation. *Theranostics*. 2019;9:4633–4647. doi: 10.7150/thno.32260.
40. Pérez-Merino E.M., Usón-Casaús J.M., Duque-Carrasco J., Zaragoza-Bayle C., Mariñas-Pardo L., Hermida-Prieto M., et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: endoscopic and histological outcomes. *Vet J* 2015;206:391–397.
41. Volarevic V., Nurkovic J., Arsenijevic N., Stojkovic M. Concise review: therapeutic potential of mesenchymal

- stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis. *Stem Cells*. 2014;32:2818–2823.
42. Ciccocioppo R., Bernardo M.E., Russo M.L., Vanoli A., Franco C., Martinetti M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may restore gluten tolerance in patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(4):422–427.
43. Meng H.B., Gong J., Zhou B., Hua J., Yao L., Song Z.S. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(12):2703–2712.
44. Watanabe Y., Arimura K. Conditioned mesenchymal stem cells produce pleiotropic gut trophic factors. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):270–282.
45. De Miguel M.P., Fuentes-Julián S., Blázquez-Martínez A. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. *Curr Mol Med*. 2012;12(5):574–591.
46. Lanthier N. Liver progenitor cells and therapeutic potential of stem cells in human chronic liver diseases. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013;76(1):3–9.
47. Jung K.H., Song S.U., Yi T., Jeon M.S., Hong S.W., Zheng H.M. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterol*. 2011;140:998–1008.
48. Tu X.H., Song J.X., Xue X.J., Guo X.W., Ma Y.X., Chen Z.Y. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2270.
49. Yin G., Hu G., Wan R. Yu, G. Cang X., Xiong J. Role of microvesicles from bone marrow mesenchymal stem cells in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2016;45:1282–1293.
50. Yin G., Hu G., Wan R. Yu, Cang G. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in L-arg-induced acute pancreatitis: Effects and possible mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:4457–4468.
51. Ahmed S.M., Morsi M., Ghoneim N.I., Abdel-Daim M.M., El-Badri N. Mesenchymal stromal cell therapy for Pancreatitis: A Systematic Review. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2018, 2018, 3250864.
52. Zhao H., He Z., Huang D. et al. Infusion of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Attenuates Experimental Severe Acute Pancreatitis in Rats. *Stem Cells Int*. 2016.
53. Hua J., He Z.G., Qian D.H., Lin S.P., Gong J. Meng H.B., et al. Angiopoietin-1 gene-modified human mesenchymal stem cells promote angiogenesis and reduce acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:3580–3595.
54. Meng H.B., Gong J., Zhou B., Hua J., Yao L., and Song Z.S. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:2703.
55. Qian D., Gong J., He Z., Hua J., Lin S., Xu C., et al. 2015. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells repair necrotic pancreatic tissue and promote angiogenesis by secreting cellular growth factors involved in the SDF-1 $\alpha$ /CXCR5 axis in rats. *Stem Cells Int*. 2015:1–20.
56. Sala E., Genua M., Petti L., Anselmo A., Arena V., Cibella J., et al. Mesenchymal stem cells reduce colitis in mice via release of TSG6, independently of their localization to the intestine. *Gastroenterol*. 2015;149:163–176.
57. Yang Y., Huang Q., Luo C., Wen Y., Liu R., Sun H., Tang L. MicroRNAs in acute pancreatitis: From pathogenesis to novel diagnosis and therapy. *J Cell Physiol*. 2020;235:1948–1961.
58. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M. et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10:68.
59. Pittenger M.F., Discher D.E., Péault B.M. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regen Med*. 2019;4:22.
60. Кебкало А.Б., Лобынцев Г.С., Семиног В.И., Шаблий В.А. Использование пуповинной крови и пуповинного канатика в комплексном лечении больных с некротическим панкреатитом. *Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.А. Можая*. 2012;13(1):77–85 [Kebkalo A.B., Lobynceva G.S., Seminog V.I., SHablii V.A. Ispol'zovanie pupovinnoy krvi i pupovinnogo kanatika v kompleksnom lechenii bol'nykh s nekroticheskim pankreatitom. *Ukrainskiy zhurnal ekstremal'noy meditsiny imeni G.A.Mozhaeva*. 2012;13(1):77–85. In Russian].
61. Bongso A., Fong C.Y. The therapeutic potential, challenges and future clinical directions of stem cells from the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cell Rev Rep*. 2013;9(2):226–240.
62. Murray I.R., West C.C., Hardy W.R., James A.W., Park T.S., Nguyen A., Tawonsawatruk T., Lazzari L., Soo C., Péault B. Natural history of mesenchymal stem cells, from vessel walls to culture vessels. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(8):1353–1374.
63. Secco M., Zucconi E., Vieira N.M., Fogaça L.L., Cerqueira A., Carvalho M.D., et al. Multipotent stem cells from umbilical cord: cord is richer than blood! *Stem Cells*. 2008;26(1):146–150.
64. Szabó G.V., Kövesd Z., Cserepes J., Daróczy J., Belkin M., Acsády G. Peripheral blood-derived autologous stem cell therapy for the treatment of patients with late-stage peripheral artery disease—results of the short- and long-term follow-up. *Cytother*. 2013;15(10):1245–1252.
65. Li Q., Song W.J., Ryu M.O., Nam A., An J.H., Ahn J.O. et al. 2018 TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates severe acute pancreatitis via ER stress downregulation in mice. *Stem cell research & therapy*. 2018;9(1):255. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1009-8>.
66. Huang Q., Cheng X., Luo C. Placental chorionic plate-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by regulating macrophage polarization via secreting TSG-6. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12:337. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02411-9>.

## ЎТКИР ПАНКРЕАТИТНИ ДАВОЛАШДА ХУЖАЙРА ТЕХНОЛОГИЯЛАРНИ ҚЎЛЛАШ ВА УНИНГ ИСТИҚБОЛЛАРИ

А.М. ХАДЖИБАЕВ, Ш.К. АТАДЖАНОВ, М.Д. УРАЗМЕТОВА, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ, А.Г.МИРЗАКУЛОВ

Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон  
Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мезенхимал илдиз хужайралари яллиғланишни бостириш орқали панкреатитни даволашнинг истиқболли ва инновацион усули ҳисобланади. Панкреатик лезёнларни даволашда илдиз хужайраларидан фойдаланишда катта клиник тажриба тўпланган. Қўплаб ўсиш омилларининг чиқарилиши ва трансдифференция эҳтимоли туфайли регенератив жараёнларни рағбатлантириш ошқозон-ичак тракти касалликларида қон оқимиға ёки маҳаллий равишда АОК қилинган илдиз хужайраларининг регенератив таъсири паракрин таъсирига боғлиқ. Панкреатик касалликларни даволашда мезенхимал илдиз хужайраларидан фойдаланишнинг терапевтик таъсири аниқ иммуносупрессив таъсир билан бирга келади. Ўткир панкреатит ва панкреонекрозни даволашда илдиз хужайраларини, хусусан мезенхимал хужайраларни қўллаш имкониятлари ва истиқболлари кўрсатилган. Ўткир панкреатит ва панкреонекрозни даволашда ўзак хужайраларини, хусусан мезенхимал хужайраларни ишлатиш имкониятлари ва истиқболлари кўрсатилган.

**Калит сўзлар:** панкреатит, панкреонекроз, ўзак хужайралари, хужайра терапияси, трансплантология.

### Сведения об авторах:

Хаджибаев Абдухаким Муминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экстренной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Атаджанов Шухрат Камилович – доктор медицинских наук, заместитель директора РНЦЭМП по науке и подготовке кадров.

Уразметова Маиса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией экспериментальной хирургии с трансплантологией РНЦЭМП.

Хаджибаев Фарход Абдухакимович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела экстренной хирургии РНЦЭМП.

Мирзакулов Акмал Гафуржанович – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела экстренной хирургии РНЦЭМП.

Поступила в редакцию 28.12.2021

### Information about authors:

Khadjibaev Abdukhakim Muminovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers.

Atajanov Shukhrat Kamilovich – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of the RRCCEM for science and training.

Urazmetova Maisa Dmitrievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Surgery with Transplantology, RRCCEM.

Khadjibaev Farkhod Abdukhakimovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Emergency Surgery Department of the RRCCEM.

Mirzakulov Akmal Gafurzhonovich – Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of the Department of Emergency Surgery, RRCCEM.

Received 28.12.2021