DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2025.4.73

*О. А. Куделич*[1], *Г. Г. Кондратенко*[1], *О. А. Степуро*[1], *М. П. Потапнев*[2], *П. С. Неверов*[1]

# ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ИСХОДЫ ФУЛЬМИНАНТНОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА У КРЫС

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*[1]
*ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск*[2]

***Цель.*** *Оценить влияние клеточной терапии на исходы фульминантной формы острого некротизирующего панкреатита у крыс.*

***Материал и методы.*** *Модель фульминантной формы острого некротизирующего панкреатита создавали введением 0,3 мл 10 % неионного детергента полиэтиленгликоль-октилфенолового эфира в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы крыс. Для сравнительной оценки влияния клеточной терапии на исходы фульминантной формы острого некротизирующего панкреатита экспериментальным животным через 6 часов от начала моделирования заболевания внутривенно вводили 0,9 % NaCl, мезенхимальные стромальные клетки (МСК) и микровезикулы (МВ) МСК. Оценка функции выживаемости в группах проводилась по методу Каплана-Мейера. Забор органов и тканей производили у всех выживших и умерших животных. Гистологические изменения в тканях поджелудочной железы и органах-мишенях изучались путем окрашивания препаратов гематоксилином и эозином.*

***Результаты.*** *У животных контрольной группы развивалась молниеносная (фульминантная) форма заболевания, при которой на фоне субтотального некроза поджелудочной железы происходило системное нарушение микроциркуляции с формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, признаками полиорганного поражения и 100 %-й летальностью без лечения. Летальность в группе, где для лечения внутривенно применялся физиологический раствор, составила 83,3 %. Раннее применение МВ МСК способствовало повышению выживаемости экспериментальных животных, летальность составила 16,7 %. В группе, где для лечения в ранние сроки внутривенно вводились МСК, все животные выжили и были выведены из эксперимента на 7-е сутки для патоморфологического исследования.*

***Заключение.*** *Внутривенное применение клеточной терапии (МСК и МВ МСК) через 6 часов от начала моделирования заболевания положительно влияет на выживаемость экспериментальных животных с фульминантной формой острого некротизирующего панкреатита.*

***Ключевые слова:*** *микровезикулы, мезенхимальные стромальные клетки, фульминантный панкреатит, некроз, поджелудочная железа, выживаемость.*

*O. A. Kudelich*[1], *G. G. Kondratenko*[1], *O. A. Stepuro*[1], *M. P. Potapnev*[2], *P. S. Neverov*[1]

# *EFFECT OF CELL THERAPY ON OUTCOMES OF FULMINANT ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS IN RATS*

*Educational Institution “Belarusian State Medical University”,*[1]
*State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnology”, Minsk*[2]

***Aim.*** *To evaluate the effect of cell therapy on outcomes of the fulminant form of acute necrotizing pancreatitis in rats.*

***Material and methods.*** *Fulminant acute necrotizing pancreatitis was induced by the introduction of a 0.3 ml of 10 % solution of non-ionic polyethylene glycol octylphenol ether detergent into the caudal part of the rat pancreas. To comparatively evaluate the effect of cell therapy on the outcomes of the fulminant form of acute necrotizing pancreatitis, 0.9 % NaCl, mesenchymal stromal cells (MSCs) and MSC-derived microvesicles (MSC MVs) were intravenously injected into experimental animals 6 hours after the onset of disease modeling. The survival function in the groups was assessed using the Kaplan-Meier method. Organs and tissues was performed from all surviving and dead animals. Histologic changes in pancreatic tissues and target organs were studied by staining preparations with hematoxylin and eosin.*

***Results.*** *The animals of the control group developed a fulminant form of the disease, in which against the background of subtotal necrosis of the pancreas there was a systemic microcirculatory disorder with the formation of disseminated intravascular coagulation syndrome, signs of multiple organ damage and 100 % mortality without treatment. The mortality in the group where intravenous saline was used for treatment was 83.3 %. Early use of MSC MVs also contributed to increased survival of experimental animals, the mortality was 16.7 %. In the group where MSCs were intravenously injected for early treatment all animals survived and were removed from the experiment on the 7th day for pathomorphological examination.*

***Conclusion.*** *Intravenous administration of cell therapy (MSCs and MSC MVs) 6 hours after the onset of disease modeling has a positive effect on the survival of experimental animals with fulminant acute necrotizing pancreatitis.*

***Key words:*** *microvesicles, mesenchymal stromal cells, fulminant pancreatitis, necrosis, pancreas, survival.*

МВ – микровезикулы
МСК – мезенхимальные стромальные клетки
ОНП – острый некротизирующий панкреатит
ПЖ – поджелудочная железа
ФМА – форбол-миристат ацетат
ФСБ – фосфатно-солевой буфер
Ang-1 – ангиопоэтин-1
DAMPs – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями
HGF – фактор роста гепатоцитов
HMGB1 – белок 1-й группы с высокой подвижностью
MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

**Введение**

Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) за последнее десятилетие остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [1]. В 15–30 % наблюдений развивается некротизирующий панкреатит, при котором заболевание отличается тяжелым течением с высокой летальностью от 15 до 40 % [2]. Однако известно, что в ряде случаев состояние больных острым панкреатитом в короткие сроки прогрессивно ухудшается и заболевание приобретает молниеносное течение – фульминантную форму, которая является одной из самых неблагоприятных (летальность до 95 %) и неизученных [3]. Причиной смерти при фульминантной форме острого некротизирующего панкреатита (ОНП) является быстро прогрессирующая эндогенная интоксикация с развитием токсического шока и полиорганной недостаточности на фоне тотально-субтотального некроза поджелудочной железы [3, 4]. В настоящее время клеточную терапию рассматривают как одно из многообещающих средств лечения ОНП [5–7]. Способность мезенхимальных стромальных клеток (МСК) и их микровезикул (МВ) взаимодействовать с иммунными клетками, предотвращать апоптоз и положительно влиять на различные патологические звенья позволяет рассматривать их использование в качестве перспективного направления для лечения ОНП.

Таким образом, крайне неудовлетворительные результаты оказания помощи пациентам с фульминантной формой острого панкреатита свидетельствуют об особой актуальности экспериментальных исследований применения биопродуктов клеточного происхождения в качестве новых эффективных средств лечения данного заболевания.

**Цель.** Оценить влияние клеточной терапии на исходы фульминантной формы острого некротизирующего панкреатита у крыс.

**Материал и методы**

Эксперимент проводился в Научно-исследовательской части при Белорусском государственном медицинском университете (БГМУ). Протокол исследований утвержден на заседании этической комиссии УО «БГМУ» (№ 8 от 01.02.2022 г).

**Дизайн эксперимента.** На 24 половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 275–380 г проведено экспериментальное исследование, во время которого животные случайным образом были разделены на следующие группы: группа (контрольная) $К_ф$ (*n* = 6) – крысы с фульминантной формой ОНП без лечения; группа $O_1$ ($n$ = 6) – крысы с фульминантной формой ОНП, лечение 0,9 % раствором натрия хлорида; группа $O_2$ ($n$ = 6) – крысы с фульминантной формой ОНП, лечение 0,9 % раствором натрия хлорида и МСК; группа $O_3$ ($n$ = 6) – крысы с фульминантной формой ОНП, лечение 0,9 % раствором натрия хлорида и МВ МСК.

**Методика получения биопродуктов клеточного происхождения.** МСК костного мозга получали из бедренной кости крыс по стандартной методике [8]. Микровезикулы МСК получали методом дифференциального центрифугирования с подбором различных скоростных режимов, времени и фильтрации раствором [9].

**Моделирование фульминантной формы острого некротизирующего панкреатита.** Моделирование проводилось под наркозом тиопенталом натрия (производитель ОАО «Синтез», РФ) из расчета 45 мг/кг массы животного. С целью моделирования фульминантной формы ОНП (заявка на изобретение РБ № а20250006 от 17.01.2025 г.) стандартно всем животным выполняли лапаротомию и в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы (ПЖ) вводили 0,3 мл 10 % неионного детергента полиэтиленгликоль-октилфенолового эфира (Тритон Х-100, Carl Roth, Германия).

**Лечение фульминантной формы острого некротизирующего панкреатита в эксперименте.** Для оценки выживаемости экспериментальных животных с фульминантной формой ОНП через 6 часов от начала моделирования заболевания внутривенно (через хвостовую вену) вводили физиологический раствор в объеме 2 мл 1 раз в сутки (группа $O_1$), в остальных опытных группах инфузии 0,9 % NaCl сочетались с однократным внутривенным введением МСК в дозе $1{*}10^6$ клеток (группа $O_2$) и МВ в количестве, полученном из 1 млн МСК (группа $O_3$).

**Макроскопическая и гистологическая оценка органов и тканей.** Из эксперимента выживших животных выводили путем эвтаназии внутрибрюшинным введением тиопентала натрия в дозе 200 мг/кг. При аутопсии визуально изучались и фотографировались макроскопические изменения в поджелудочной железе и брюшной полости у экспериментальных животных. Для оценки результатов исследования у всех животных производили забор органов для исследований (ПЖ, печень, почки, сердце и легкие), гистологические изменения изучались путем окрашивания препаратов гематоксилином и эозином.

**Статистика.** Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0. Оценка функции выживаемости в группах проводилась по методу Каплана-Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовался логарифмический ранговый критерий. При обработке статистических данных уровень значимости считался достоверным при $p < 0{,}05$.

**Результаты**

Полученные нами ранее результаты лечения экспериментального ОНП внутривенным введением МСК и их микровезикул в 1-е сутки от начала моделирования показали их высокую эффективность и выявили положительное влияние на основные патогенетические звенья заболевания [10, 11].

Для оценки влияния клеточной терапии на исходы фульминантной формы ОНП были выполнены работы по созданию такой модели у экспериментальных животных. В ходе исследований были использованы различные концентрации и дозы детергента. Установлено, что фульминантная форма ОНП у крыс развивается после введения в желудочно-селезеночную часть ПЖ 0,3 мл 10 % Тритона Х-100. У всех животных наблюдалось молниеносное течение заболевания, на фоне субтотального некроза поджелудочной железы происходило системное нарушение микроциркуляции с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и признаками полиорганного поражения. Данный способ апробирован на 6 половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 275–380 г. Летальность в контрольной группе $К_ф$ составила 100 %. Три крысы погибли через 6 часов от начала моделирования, одна – через 24 часа и две – на 2-е сутки эксперимента.

После моделирования у крыс группы $К_ф$ в течение всего эксперимента отмечалась адинамия, глубокое угнетение, вынужденное положение на боку, животные не употребляли пищу. При аутопсии у этих животных вне зависимости от сроков гибели в брюшной полости определялся геморрагический выпот, ПЖ была чёрного или серо-чёрного цвета с участками размягчения, резко отёчная. При гистологическом исследовании наблюдался субтотальный некроз ткани ПЖ с очагами геморрагического пропитывания, без начальных признаков периферического воспаления (рисунок 1, *А*).

В сердце при гистологическом исследовании у животных группы $К_ф$ выявлялись субэпикардиальные кровоизлияния с геморрагическим пропитыванием прилежащих кардиомиоцитов, острая дистрофия миокарда, фрагментация кардиомиоцитов, контрактурные нарушения, неравномерность окрашивания эозином, интерстициальный отек (рисунок 2, *А*). В печени чётко прослеживались резко выраженное полнокровие центральных вен с тромбозом, очаги некрозов, острая дистрофия гепатоцитов. Последнее свидетельствовало о наличии острой печёночной недостаточности (рисунок 2, *Б*). Поражение почек при ОНП на ранней стадии заболевания, как правило, напрямую связано с массивной эндогенной интоксикацией, при этом почки быстро вовлекаются в патологический процесс и не справляются со своей функцией, что в свою очередь приводит к прогрессированию эндотоксикоза. У животных

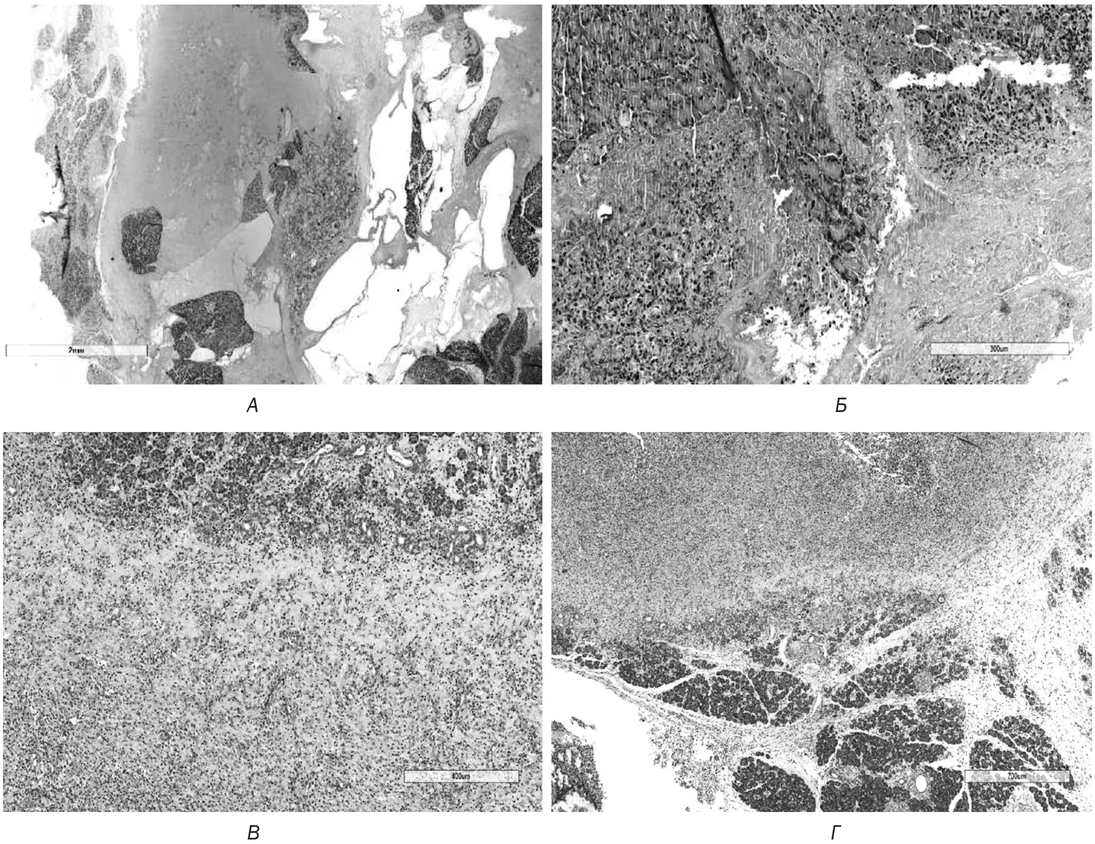


Рисунок 1. Микрофотография поджелудочной железы крысы. Окраска гематоксилином и эозином: *А* – изменения в ПЖ на 2-е сутки от начала моделирования ОНП у животных группы $К_ф$, цифр. ув. ×2, G 1 мм; *Б* – изменения в ПЖ на 2-е сутки от начала моделирования ОНП у животных группы $О_1$, цифр. ув. ×6, G 300 нм; *В* – изменения в ПЖ на 7-е сутки от начала моделирования ОНП у животных группы $О_1$, цифр. ув. ×5, G 400 нм; *Г* – изменения в ПЖ на 7-е сутки от начала моделирования ОНП у животных группы $О_1$, цифр. ув. ×2, G 700 нм

группы $К_ф$ в почках отмечался некротический нефроз, фибриновые тромбы в просвете капилляров клубочков и микрокровоизлияния (рисунок 2, *В*). В легких определялся геморрагический отек, фибриново-эритроцитарные тромбы в просвете микроциркуляторного русла межальвеолярных перегородок с геморрагическим пропитыванием (рисунок 2, *Г*).

Таким образом, в результате исследований установлено, что при использовании предложенного способа моделирования ОП у экспериментальных животных (крыс) действительно развивается фульминантная форма ОНП с признаками полиорганного поражения и 100 %-й летальностью.

Для оценки выживаемости экспериментальных животных с фульминантной формой ОНП через 6 часов от начала моделирования заболевания внутривенно вводили 0,9 % NaCl (группа $О_1$), однократно МСК (группа $О_2$) и МВ МСК (группа $О_3$).

Летальность в группе $О_1$ составила 83,3 %. Три крысы погибли на 2-е сутки от начала моделирования ОП, две – на 3-и сутки, одно животное выжило и выведено на 7-е сутки от начала эксперимента.

При гистологическом исследовании экспериментального животного группы $О_1$, умершего на 2-е сутки от начала моделирования заболевания, наблюдался массивный некроз ткани ПЖ (рисунок 1, *Б*). На фоне выраженных альтеративных изменений в ПЖ определялись очаги некроза с микробным обсеменением и с преобладанием серозно-гнойного воспаления. Патоморфологические изменения в органах-мишенях у этого животного в эти сроки были схожи с изменениями при фульминантной форме ОНП у крыс группы $К_ф$.

У выжившего и выведенного из эксперимента животного группы $О_1$ на 7-е сутки от начала моделирования заболевания при гистологическом исследовании ткани ПЖ наблюдались начальные процессы репарации, в зоне массивного повреждения отмечалась резорбция детрита и его организация (рисунок 1, *В*). В зоне повреждения краевого отдела ПЖ выявлялась пролиферация созревающей грануляционной ткани (рисунок 1, *Г*).

В группе $О_2$, где для лечения внутривенно вводились МСК, все животные выжили и были выведены из эксперимента для патоморфологического исследования. Раннее внутривенное применение МВ МСК также способствовало выживаемости экспериментальных животных. Летальность в группе $О_3$ составила 16,7 %. Одна крыса погибла на 4-е сутки от начала моделирования, остальные животные (5 крыс) выжили и были выведены из эксперимента на 7-е сутки. У животных этих групп на 7-е сутки от начала

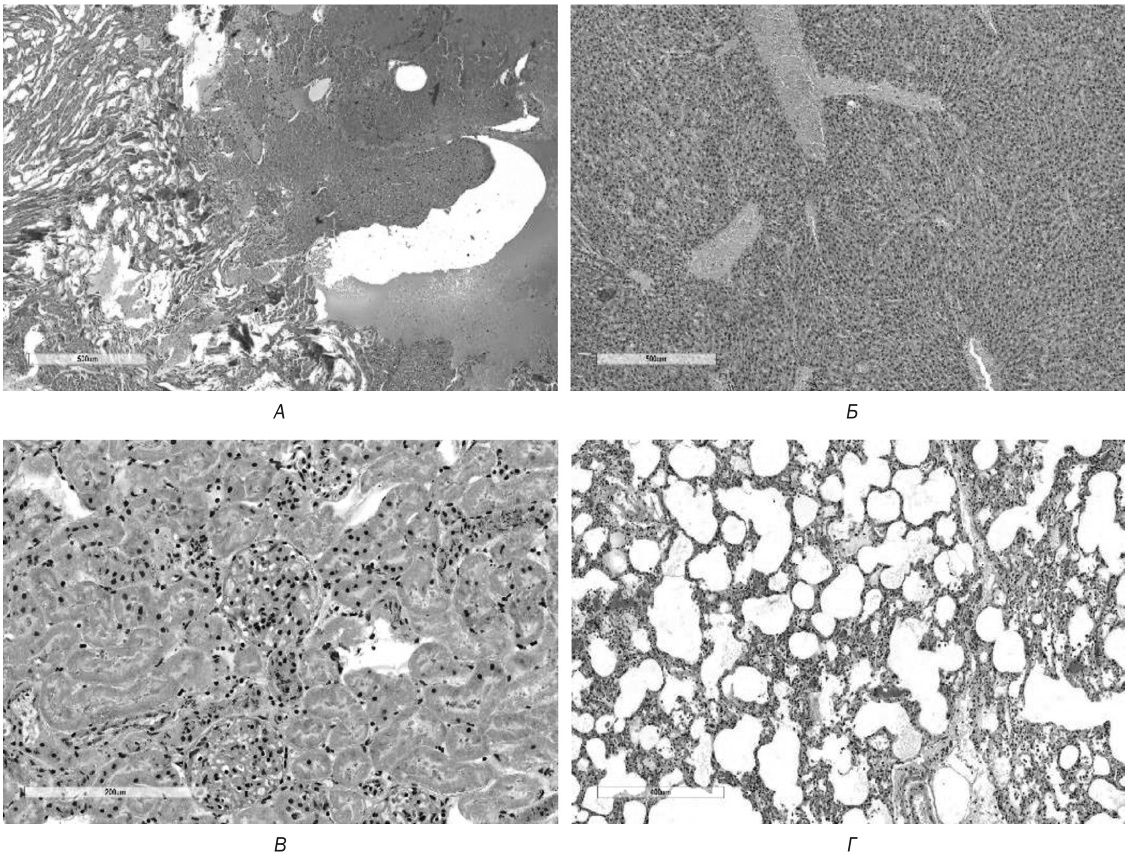


Рисунок 2. Изменения в органах-мишенях на 2-е сутки от начала моделирования ОНП у животных группы $К_ф$. Окраска гематоксилином и эозином: *А* – сердце, цифр. ув. ×2, G 1 мм; *Б* – печень, цифр. ув. ×4, G 500 нм; *В* – почки, цифр. ув. ×4, G 500 нм; *Г* – легкие, цифр. ув. ×4, G 500 нм

эксперимента гистологические изменения в ПЖ были однотипные. В ткани ПЖ отмечались признаки экссудативного воспаления, преимущественно за счет участия сегментоядерных лейкоцитов и плазмоцитов, завершалась резорбция детрита, имелись признаки регенерации в виде выраженной пролиферации фибробластов со значительным количеством коллагеновых волокон (рисунок 3, *А*). Сохранялся отек стромы ПЖ с массивными лимфоцитарными инфильтратами, полнокровие сосудов, в зоне организации некрозов отмечалась мукоидизация новообразованной стромы (рисунок 3, *Б*).

Патоморфологические изменения в органах-мишенях у экспериментальных животных групп $О_2$ и $О_3$ также были однотипными и неспецифическими. На 7-е сутки от начала моделирования в сердце наблюдалось полнокровие и дистрофические изменения кардиомиоцитов (рисунок 3, *В*). В печени отмечалось полнокровие синусоид и незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация в строме портальных трактов (рисунок 3, *Г*). В почках сохранялось полнокровие клубочков с дистрофическими изменениями тубулярного эпителия (рисунок 3, *Д*). В легких отмечалось полнокровие, интерстициальные лимфоцитарные инфильтраты (рисунок 3, *Е*).

Средняя выживаемость животных в сравниваемых группах представлена в таблице 1.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что показатель летальности в группе животных, которым лечение проводилось физиологическим раствором ($О_1$) был высокий и не отличался от такового в контрольной группе $К_ф$ (83,3 и 100 % соответственно, $p > 0{,}05$). Однако функция выживаемости животных в группе $О_1$ статистически значимо была выше, чем в группе $К_ф$ (3,167 ± 0,792 и 1,333 ± 0,211 сут. соответственно; $\chi^2 = 6{,}698$, $p = 0{,}010$). Напротив, внутривенное применение клеточной терапии, статистически значимо снижало показатель летальности и повышало функцию выживаемости в сравнении с группами $К_ф$ и $О_1$ ($p < 0{,}05$) (таблица 1).

На основании представленных данных построены кривые функций выживаемости (дожития) в группах животных в зависимости от получаемой терапии (рисунок 4).

Анализ графического представления функций выживаемости, рассчитанных и построенных по методу Каплана-Мейера, показывает лучшую выживаемость и близкое к параллельному расположение кривых в группах животных, получавших клеточную терапию. Это свидетельствует об отсутствии или незначимых колебаниях уровня смертности в данных группах. Кривые функции выживаемости в группе животных, не получавших лечение, а также у животных,

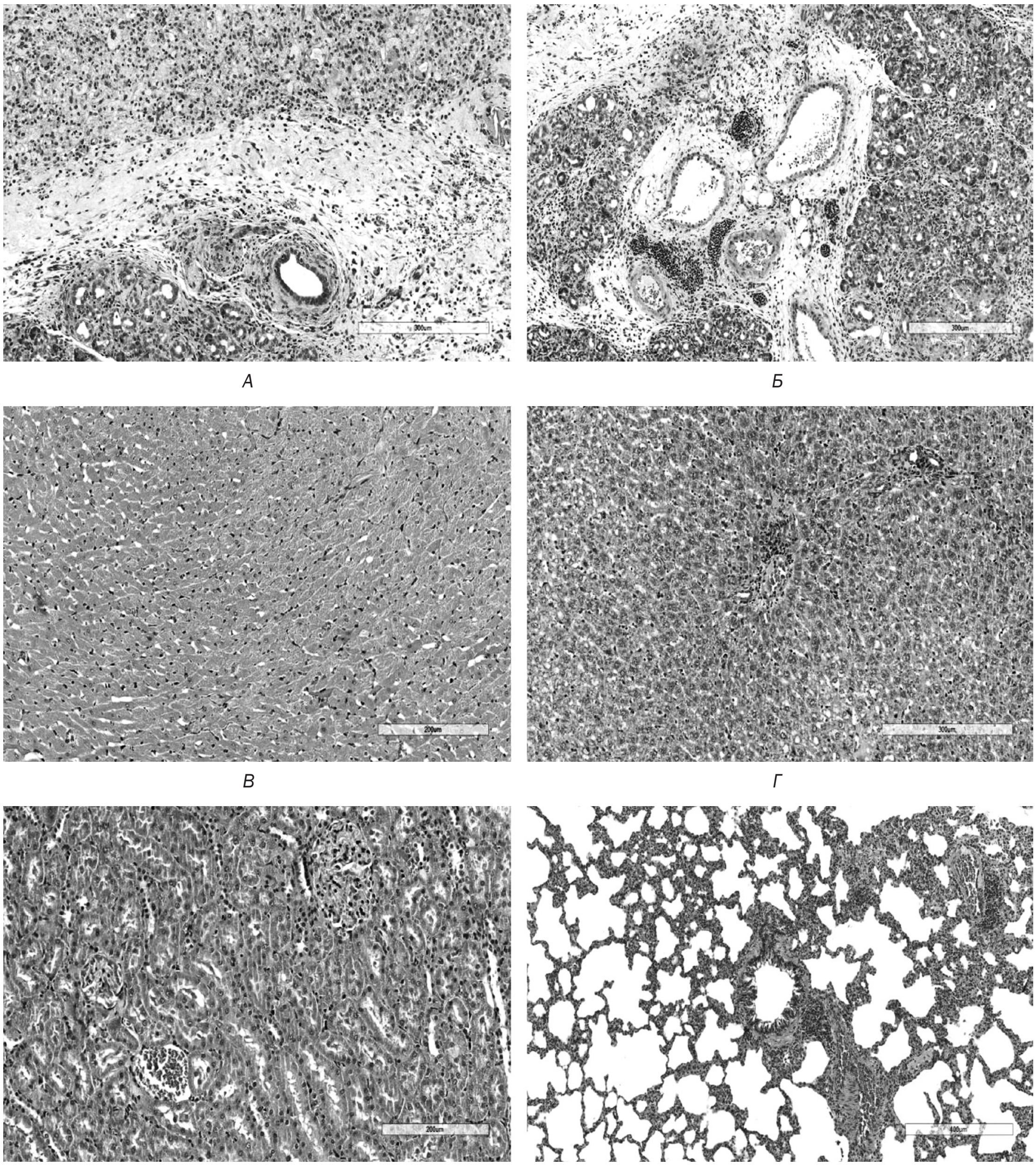


Рисунок 3. Изменения в поджелудочной железе и в органах-мишенях на 7-е сутки от начала моделирования ОНП у животных, получавших клеточную терапию. Окраска гематоксилином и эозином: *А* – ПЖ, группа $O_2$, цифр. ув. ×3, G 300 нм; *Б* – ПЖ, группа $O_2$, цифр. ув. ×6, G 300 нм; *В* – сердце, группа $O_2$, цифр. ув. ×10, G 200 нм; *Г* – печень, группа $O_2$, цифр. ув. ×6, G 300 нм; *Д* – почки, группа $O_2$, цифр. ув. ×10, G 200 нм; *Е* – легкие, группа $O_2$, цифр. ув. ×5, G 400 нм

*Таблица 1.* **Средняя выживаемость в группах животных в зависимости от получаемой терапии**

| Группы крыс с ОП | | Кол-во ($n$ = 24) | Средние значения выживаемости (сутки) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | значения M ± SE | 95 % доверительный интервал |
| 1 | Контроль | 6 | 1,333 ± 0,211 | 0,920; 1,747 |
| 2 | + 0,9 % NaCl | 6 | 3,167 ± 0,792* $p_{2-1}$ = 0,010 | 1,614; 4,720 |
| 3 | + МСК (1 млн клеток) | 6 | 7,000 ± 0,000* $p_{3-1}$ = 0,001, $p_{3-2}$ = 0,005 | 7,000; 7,000 |
| 4 | + МВ МСК (экв. 1 млн клеток) | 6 | 6,500 ± 0,500* $p_{4-1}$ = 0,001, $p_{4-2}$ = 0,011 | 5,520; 7,480 |

*Примечание:* контроль = группа крыс с фульминантной формой ОНП без лечения.
* – в сравнении с контролем.

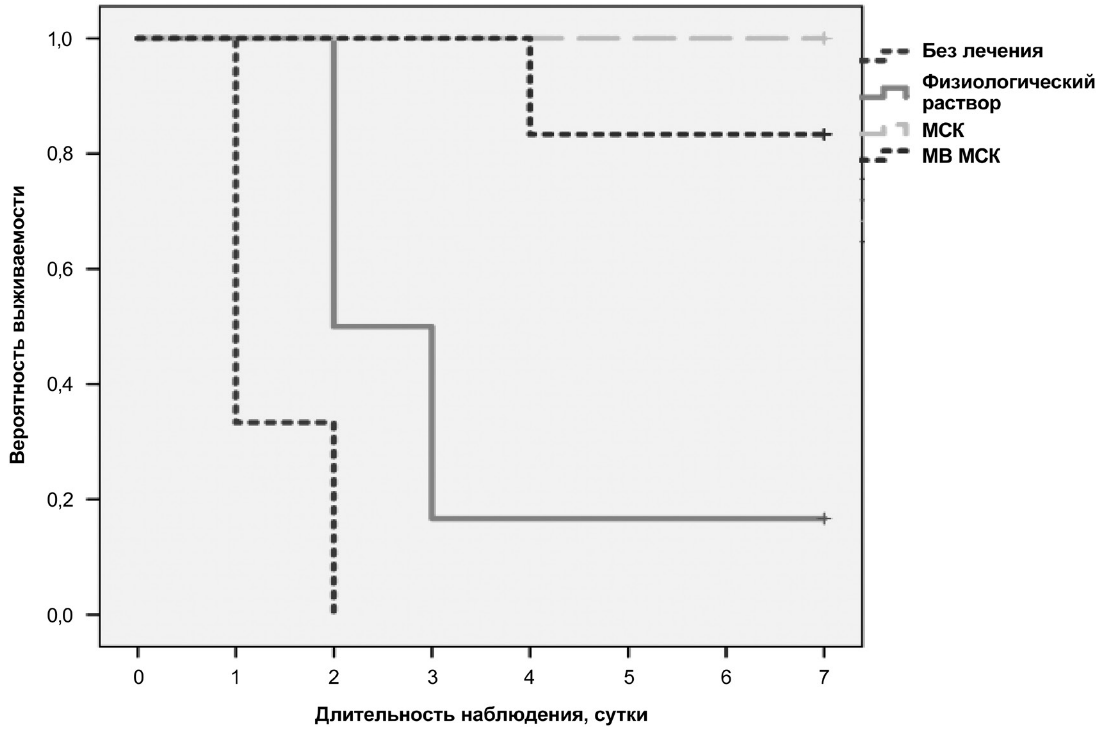


Рисунок 4. Функции выживаемости экспериментальных животных с фульминантной формой острого некротизирующего панкреатита в зависимости от получаемой терапии, построенных по методу Каплана-Мейера, *n* = 6 в каждой группе

которым для лечения применялся физиологический раствор имеют на графике параллельное расположение только в течение 1-х и 2-х суток наблюдения с последующим наступлением у них летальных исходов.

**Обсуждение**

Патофизиология ОНП включает активацию и высвобождение панкреатических энзимов в интерстициальное пространство. Это сопровождается нарушением аутофагии, как процесса деградации и очищения цитоплазмы ацинарных клеток от измененных под стрессовыми влияниями молекул и поврежденных митохондрий. Избыточная аутофагия ведет к активации трипсиногена, стрессовому состоянию эндоплазматического ретикулума, митохондриальной дисфункции, что делает ацинарные клетки более чувствительными к повреждению и гибели [12]. Ранее в исследованиях было установлено, что способ гибели ацинарных клеток при ОНП в разной степени влияет на активацию макрофагов. При тяжелом ОНП большое количество ацинарных клеток подвергается некрозу и распаду, высвобождая многочисленные клеточные компоненты и остатки, тем самым вызывая дифференциацию макрофагов в фенотип М1, тем самым усиливая воспаление [13]. Дисбаланс поляризации макрофагов, особенно вариант, при котором значительно увеличивается соотношение М1 к М2, является одним из механизмов, лежащих в основе тяжелого ОНП [14].

Воспалительные процессы в тканях активируют иммуномодулирующий потенциал мезенхимальных стволовых клеток. МСК способствуют регенерации ткани не путём замены повреждённых клеток, а через секрецию ростовых факторов и модулирование иммунного ответа [7]. Выделяемые ими простагландины и ИЛ-6 сдвигают продукцию макрофагов в сторону противовоспалительной реакции [15]. Таким образом, в ответ на выделяемые макрофагами провоспалительные цитокины МСК продуцируют вещества, регулирующие иммунный ответ и заставляющие макрофаги секретировать ростовые факторы и противовоспалительные цитокины, приводящие к регенерации тканей.

Как известно, апоптоз и некроз ацинарных клеток ПЖ имеют реципрокную трансформацию, поэтому уменьшение апоптоза ацинарных клеток может в определенной степени ослабить их некроз [16]. Наши исследования (Клименкова, 2024) показали, что МСК крыс обладают мощным витальным действием в отношении интактных или активированных форбол-миристат ацетатом (ФМА) лимфоцитов, культивированных *in vitro*. В присутствии МСК костного мозга крыс количество некротических лимфоцитов снижалось в 8,3–13,5 раз, а количество апоптотических клеток – в 2,3– 4,0 раза. Фракция микровезикул МСК обладала аналогичной способностью, снижая в 3,6 раза уровень апоптоза интактных лимфоцитов, и в 4,8–5,2 раза – уровень апоптоза ФМА-активированных лимфоцитов крыс. Авторами подчеркнуто, что витальное действие МСК (и микровезикул МСК) включает как антиапоптотическое, так и способность подавлять некроз. При этом последнее может включать трофическое действие

МСК, перенос митохондрий, выделение (паракринно или в составе микровезикул) ростовых факторов, способность подавлять избыточную аутофагию, подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, определяющих усиленный катаболизм клеток [17].

В ранее выполненных исследованиях нами установлено, что внутривенное введение МСК и их микровезикул в ранние сроки (6 ч) положительно влияет на основные патогенетические звенья ОНП [10]. При сравнительной гистоморфологической и иммуногистохимической оценке состояния ПЖ более выраженные процессы репарации и неоангиогенеза в ткани ПЖ происходили вследствие трансформации макрофагов от воспалительных М1 к противовоспалительным М2, о чем свидетельствовала выраженная иммуногистохимическая реакция к TGF-β1 в ПЖ у этих животных, который секретируется преимущественно макрофагами фенотипа М2 [11].

Полученные нами данные указывают на иммуномодулирующий, противовоспалительный, антиапоптотический и антинекротический эффект МСК и МВ МСК при раннем внутривенном использовании для лечения экспериментального ОНП. Возможно, именно эти эффекты положительно влияют на исходы фульминантной формы ОНП у крыс.

Внутривенное применение клеточной терапии (МСК и МВ МСК) через 6 часов от начала моделирования заболевания положительно влияет на выживаемость экспериментальных животных с фульминантной формой острого некротизирующего панкреатита.

Выводы:

1. Модель ОНП, созданная введением 0,3 мл 10 % раствора неионного детергента полиэтиленгликоль-октилфенолового эфира в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы, позволяет воспроизвести у животных форму заболевания, при которой на фоне субтотального некроза поджелудочной железы происходят системные нарушения с признаками полиорганного поражения и 100 %-й летальностью. Выявленные изменения патогенетически характерны для фульминантной формы острого некротизирующего панкреатита, что обосновывает целесообразность применения данной экспериментальной модели для изучения влияния новых методов лечения при данной форме заболевания.

2. Внутривенное применение клеточной терапии (МСК и МВ МСК) через 6 часов от начала моделирования заболевания положительно влияет на выживаемость экспериментальных животных с фульминантной формой острого некротизирующего панкреатита, увеличивая ее до 83,3 % при введении МВ МСК и до 100 % при введении МСК, в сравнении со нулевой выживаемостью в группе животных, которым лечение не проводилось, и 16,7 % выживаемостью на фоне стандартной терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Литературы**

1. *Petrov*, M. S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis / M. S. Petrov, D. Yadav // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 175–184.
2. *American* College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, S. S. Vege, S. G. Sheth [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2024. – Vol. 119, № 3. – P. 419–437.
3. *Корымасов*, Е. А. Молниеносный острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение / Е. А. Корымасов, М. Ю. Хорошилов // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 50–59.
4. *Fulminant* Emphysematous Pancreatitis: Diagnosis Time Counts / B. Darawsha, S. Mansour, T. Fahoum [et al.] // Gastroenterology research. – 2024. – Vol. 17, № 1. – P. 32–36.
5. *Goodmana*, R. R. Concise review: The challenges and opportunities of employing mesenchymal stromal cells in the treatment of acute pancreatitis / R. R. Goodmana, M. K. Jong, J. E. Davies // Biotechnology Advances. – 2020. – Vol. 42. – P. 1–9.
6. *Куделич*, О. А. Клеточные технологии в лечении острого экспериментального панкреатита / О. А. Куделич, Г. Г. Кондратенко, М. П. Потапнев // Воен. медицина. – 2022. – № 3(64). – С. 90–99.
7. *Mesenchymal* Stromal Cell Therapy for Pancreatitis: A Systematic Review / S. M. Ahmed, M. Morsi, N. I. Ghoneim [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – Vol. 18. – P. 1–14.
8. *Protective* Effects of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Insulin Secretion and Inflammation in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis in Rats / H. Dong, Z. Wang, Y. Chen, Y. Li // Transplant Proc. – 2020. – Vol. 52, № 1. – P. 333–344.
9. *Minimal* information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines / C. Théry, K. W. Witwer, E. Aikawa [et al.] // J Extracell Vesicles. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 1–47.
10. *Влияние* путей и времени введения биопродуктов клеточного происхождения на течение острого некротизирующего панкреатита в эксперименте / О. А. Куделич, Г. Г. Кондратенко, М. П. Потапнев [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2025. – Т. 14, № 2. – С. 226–243.
11. *Влияние* мезенхимальных стромальных клеток, их микровезикул и плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, на патологические изменения в ткани поджелудочной железы при остром некротизирующем панкреатите у крыс / О. А. Куделич, Г. Г. Кондратенко, Т. А. Летковская [и др.] // Трансплантология. – 2025. – Т. 17, № 2. – С. 167–183.
12. *Recent* insights about autophagy in pancreatitis / W. X. Ding, X. Ma, S. Kim [et al.] // Gastroenterology. – 2024. – Vol. 2, № 2. – P. 1–24.
13. *Cathepsin* B-Mediated Activation of Trypsinogen in Endocytosing Macrophages Increases Severity of Pancreatitis in Mice / M. Sendler, F. U. Weiss, J. Golchert [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154, № 3. – P. 704–718.
14. *Myeloid-specific* dopamine D2 receptor signalling controls inflammation in acute pancreatitis via inhibiting M1 macrophage / X. Han, J. Ni, Z. Wu [et al.] // Br J Pharmacol. – 2020. – Vol. 177, № 13. – P. 2991–3008.
15. *Bernardo*, M. E. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation / M. E. Bernardo, W. E. Fibbe // Cell Stem Cell. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 392–402.
16. *Therapeutic* effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis / H. B. Meng, J. Gong, B. Zhou [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2013. – Vol. 6, № 12. – P. 2703–2712.
17. *Сравнительная* характеристика влияния мезенхимальных стромальных клеток, их микровезикул и плазмы, обогащённой растворимыми факторами тромбоцитов, на выживаемость и апоптоз лимфоцитов селезёнки крыс *in vitro* / О. В. Клименкова, М. П. Потапнев, Н. В. Гончарова [и др.] // Гены и клетки. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 387–399.

**References**

1. *Petrov*, M. S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis / M. S. Petrov, D. Yadav // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 175–184.

2. *American* College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, S. S. Vege, S. G. Sheth [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2024. – Vol. 119, № 3. – P. 419–437.

3. *Korymasov*, E. A. Molnienosnyj ostryj pankreatit: diagnostika, prognozirovanie, lechenie / E. A. Korymasov, M. Yu. Horoshilov // Annaly hirurgicheskoj gepatologii. – 2021. – Vol. 26, № 2. – S. 50–59 [in Russian].

4. *Fulminant* Emphysematous Pancreatitis: Diagnosis Time Counts / B. Darawsha, S. Mansour, T. Fahoum [et al.] // Gastroenterology research. – 2024. – Vol. 17, № 1. – P. 32–36.

5. *Goodmana*, R. R. Concise review: The challenges and opportunities of employing mesenchymal stromal cells in the treatment of acute pancreatitis / R. R. Goodmana, M. K. Jong, J. E. Davies // Biotechnology Advances. – 2020. – Vol. 42. – P. 1–9.

6. *Kudelich*, O. A. Kletochnye tehnologii v lechenii ostrogo eksperimental'nogo pankreatita / O. A. Kudelich, G. G. Kondratenko, M. P. Potapnev // Voen. medicina. – 2022. – № 3(64). – S. 90–99 [in Russian].

7. *Mesenchymal* Stromal Cell Therapy for Pancreatitis: A Systematic Review / S. M. Ahmed, M. Morsi, N. I. Ghoneim [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – Vol. 18. – P. 1–14.

8. *Protective* Effects of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Insulin Secretion and Inflammation in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis in Rats / H. Dong, Z. Wang, Y. Chen, Y. Li // Transplant Proc. – 2020. – Vol. 52, № 1. – P. 333–344.

9. *Minimal* information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines / C. Théry, K. W. Witwer, E. Aikawa [et al.] // J Extracell Vesicles. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 1–47.

10. *Vliianie* putej i vremeni vvedeniia bioproduktov kletochnogo proishozhdeniia na techenie ostrogo nekrotiziruyuschego pankreatita v eksperimente / O. A. Kudelich, G. G. Kondratenko, M. P. Potapnev [et al.] // Hirurgiia Vostochnaia Evropa. – 2025. – Vol. 14, № 2. – S. 226–243 [in Russian].

11. *Vliianie* mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok, ih mikrovezikul i plazmy, obogaschennoj rastvorimymi faktorami trombocitov, na patologicheskie izmeneniia v tkani podzheludochnoj zhelezy pri ostrom nekrotiziruyuschem pankreatite u krys / O. A. Kudelich, G. G. Kondratenko, T. A. Letkovskaia [et al.] // Transplantologiia. – 2025. – Vol. 17, № 2. – S. 167–183 [in Russian].

12. *Recent* insights about autophagy in pancreatitis / W. X. Ding, X. Ma, S. Kim [et al.] // Gastroenterology. – 2024. – Vol. 2, № 2. – P. 1–24.

13. *Cathepsin* B-Mediated Activation of Trypsinogen in Endocytosing Macrophages Increases Severity of Pancreatitis in Mice / M. Sendler, F. U. Weiss, J. Golchert [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154, № 3. – P. 704–718.

14. *Myeloid-specific* dopamine D2 receptor signalling controls inflammation in acute pancreatitis via inhibiting M1 macrophage / X. Han, J. Ni, Z. Wu [et al.] // Br J Pharmacol. – 2020. – Vol. 177, № 13. – P. 2991–3008.

15. *Bernardo*, M. E. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation / M. E. Bernardo, W. E. Fibbe // Cell Stem Cell. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 392–402.

16. *Therapeutic* effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis / H. B. Meng, J. Gong, B. Zhou [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2013. – Vol. 6, № 12. – P. 2703–2712.

17. *Sravnitel'naia* harakteristika vliianiia mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok, ih mikrovezikul i plazmy, obogaschennoj rastvorimymi faktorami trombocitov, na vyzhivaemost' i apoptoz limfocitov selezenki krys *in vitro* / O. V. Klimenkova, M. P. Potapnev, N. V. Goncharova [et al.] // Geny i kletki. – 2024. – Vol. 19, № 3. – S. 387–399 [in Russian].


*Поступила 27.06.2025 г.*