

О.Ю.Сіренко

Дніпропетровська державна
медична академія

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, панкреатичні зірчасті клітини.

Надійшла: 20.01.2010

Прийнята: 06.03.2010

УДК: 616.361-007.272:616.37:616-005

ПАНКРЕАТИЧНІ ЗІРЧАСТІ КЛІТИНИ ЯК МОРФОЛОГІЧНА ОСНОВА РОЗВИТКУ ФІБРОЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Останніми десятиліттями в Україні та багатьох країнах світу спостерігається чітка тенденція до зростання числа захворювань підшлункової залози. За більш ніж сторічний період дослідження патогенезу хронічного панкреатиту висунуто безліч його гіпотез. Значний прогрес у розумінні процесів фіброзу у підшлунковій залозі пов'язаний з ідентифікацією, ізоляцією та описом панкреатичних зірчастих клітин. Вони присутні в періацинарному просторі та мають довгі цитоплазматичні відростки, що охоплюють основу ацинусу. Під дією факторів активації панкреатичні зірчасті клітини можуть змінюватись зі стабільного ліпидовмісного до міофібробластоподібного фенотипу. Вони виконують широкий спектр функцій, мають здатність до скорочення, проліферації, можуть синтезувати компоненти позаклітинного матриксу та впливають на оточуюче клітинне середовище. Ці клітини можна розглядати як морфологічну основу розвитку фіброзу тканини підшлункової залози. Лікування хронічного панкреатиту повинно мати на меті вплив на ключові механізми активації панкреатичних зірчастих клітин та їх проліферацію. Розуміння біології даних клітин відкриває потенціальні терапевтичні цілі для лікування та попередження хронічного панкреатиту та інших захворювань, що супроводжуються фіброзом тканини підшлункової залози.

Морфологія. – 2010. – Т. IV, № 1. – С. 5-12.

© О.Ю.Сіренко, 2010

Sirenko O.Yu. Pancreatic stellate cells as a morphological basis for the development of pancreatic fibrosis.

Summary. Last decade in Ukraine and many countries there is a clear tendency to increase the number of cases of pancreatic diseases. For more than century study of the pathogenesis of chronic pancreatitis it has been proposed many hypotheses. Some of them were eventually dismissed, partially confirmed by other clinical and experimental research. Significant progress in understanding the process of fibrosis in the pancreas is associated with the identification, isolation and description of pancreatic stellate cells. They present in periacinar space and have long cytoplasmic processes covered the basis of acinus. This cells can be changed from stable fat-storing to miofibroblastic phenotype. Pancreatic stellate cells perform a wide range of functions, they have the ability to contraction, proliferation, they can synthesize extracellular matrix components and influence on the surrounding cellular environment. These cells can be regarded as a morphological basis for the development of pancreatic fibrosis. Currently, for the treatment of chronic pancreatitis, the main therapy is directed on depression of secretory activity of pancreas and inactivation biogenic amines in blood. Treatment of chronic pancreatitis should aim to influence the key mechanisms of pancreatic stellate cells activation and proliferation. Understanding the biology of this cells can open potential therapeutic targets for treatment and prevention of chronic pancreatitis and other diseases accompanied by pancreatic fibrosis.

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, pancreatic stellate cells.

Глобальний показник хронічних захворювань збільшується кожного року, вони становляться серйозним тягарем для більшості розвинутих країн та країн, що розвиваються. Хронічні ураження травного тракту займають одне з провідних місць в структурі загальної захворюваності і є поширеними серед осіб будь-якого віку. Увагу дослідників останнім часом привертає той факт, що у світі невідомо зростає частота патології панкреатодуоденальної зони, зокрема хронічного панкреатиту, серед дорослого і дитячого

населення (Kocher H.M., 2008). Цьому не в останню чергу сприяють швидкі темпи глобалізації, вплив хронічного соціального стресу, забруднення довкілля, низька культура харчування (Лембрик І.С., 2010). Згідно зі світовими статистичними даними частота хронічного панкреатиту у структурі захворюваності травного тракту складає від 5,1 до 9%. Поширеність захворювання в Європі складає приблизно 25 випадків на 100 тисяч населення (Минушкин О.П., 2008).

Відповідно до Міжнародної Марсельсько-

Римської класифікації (1989) хронічний панкреатит (ХП) – це хронічне запальне ушкодження тканини підшлункової залози (ПЗ) з деструкцією екзокринної паренхіми, її атрофією, фіброзом. За останні 30 років у світі відзначається двократне зростання числа хворих на гострий та хронічний панкреатит, а первинна інвалідизація таких пацієнтів сягає 15%. Двадцятирічний анамнез підвищує ризик розвитку раку ПЗ у 5 разів. У результаті впродовж 10 років помирають 30% хворих на ХП, протягом 20 років – понад 50%.

Панкреатичний фіброз – характерна гістопатологічна риса хронічного панкреатиту, особливо алкогольної етіології (Ревтович М.Ю., Леонівич С.И., 2006). На сьогоднішній день механізм розвитку хронічного панкреатиту вивчений недостатньо. На даний момент існує декілька провідних теорій, що пояснюють патофізіологію цього захворювання: теорія токсичних метаболітів, теорія оксидативного стресу, теорія обструкції вивідних протоків, теорія некрозу-фіброзу. У сучасній літературі висвітлюються нові концепції фіброгенезу при ХП: гіпотеза первинного ураження протоки, гіпотеза "сигнального" нападу гострого панкреатиту (Sentinel Acute Pancreatitis Event – SAPE). G. Whitcomb з колегами (2004) запропонували гіпотезу патогенезу ХП, яка є результатом прогресу в розумінні механізмів фіброгенезу при ХП та акумулює знання про молекулярні і клітинні механізми патогенезу, об'єднуючи попередні теорії (фіброзу та некрозу, токсико-метаболічну, оксидативного стресу).

Відповідно до гіпотези SAPE, в осіб групи ризику алкоголь, продукти оксидативного стресу та інші чинники діють на панкреатичні ациноси. Внаслідок нерегульованої активації трипсину відбувається перший епізод ГП ("попереджувальний/сигнальний" напад). Виникає масивна запальна відповідь, як первинна (гострофазова), так і вторинна (пізня). Компоненти первинної запальної відповіді (гострофазової) – нейтрофіли, лімфоцити, а також цитокіни – формують протизапальний клітинний інфільтрат. При вторинній (пізній) фазі ГП активуються профіброзні клітини, зокрема зірчасті, що веде до розвитку панкреатичного фіброзу. Коли ініціюючі чинники (алкоголь і окислювальний стрес) усунені, клітинний та функціональний стан ПЗ відновлюється до вихідного рівня (до норми). Подальший вплив алкоголю, продуктів оксидативного стресу, інших чинників призводить до продукції цитокінів, які безпосередньо активують зірчасті клітини, внаслідок чого накопичується колаген, що призводить до періацинарного фіброзу, а в подальшому – до розвитку ХП (Філіппов Ю.О., Крилова О.О., 2008).

Значний прогрес у розумінні процесів фіброзу у підшлунковій залозі пов'язаний з ідентифікацією, ізоляцією та описом панкреатичних

зірчастих клітин (pancreatic stellate cells) у 1997 році.

Початок досліджень ПЗК базується на знаннях та досвіді, що були отримані при вивченні печінкових зірчастих клітин (клітини Іто), які вперше були описані Карлом вон Купфером в 1876 році як Sternzellen – зірчасті клітини. Вважалось, що це ендотеліальні клітини, здатні до фагоцитозу. Зірчасті клітини також присутні у низці органів, включаючи нирки і легені.

Клітини підшлункової залози, що подібні до клітин Іто, були вперше виявлені завдяки аутофлуоресценції та електронній мікроскопії в 1982 році. Вони були ідентифіковані у щурів, які отримували з їжею вітамін А, тому що клітини з жировими краплинами у цитоплазмі надбають властивість аутофлуоресценції при накопиченні ретинолу в них. Потенціальна роль ПЗК у ремоделюванні та фіброзі тканини підшлункової залози вперше була розглядена Ікеїті (1990), пройшло ще 8 років поки Bachem та колеги (1998) змогли ізолювати ці клітини.

ПЗК присутні в періацинарному просторі та мають довгі цитоплазматичні відростки, що охоплюють основу ацинуса. Також вони можуть бути знайдені у перідуктальних та періваскулярних районах. Ці клітини складають приблизно 3,99% від загальної кількості клітин підшлункової залози. ПЗК були описані як фібробластоподібні, оскільки мають властивості, характерні міофібробластам: експресія гладком'язового актину α , синтез колагену та фібронектину, формування щільних тілець (Saotome T. et al., 1997).

Але ПЗК експресують проміжні філаменти, що характеризують декілька типів клітин – наприклад, десмін, що властивий міоцитам; GFAP (glial fibrillary acidic protein), що характеризує астроцити; віментин, що відповідає клітини сполучної тканини, такі як лейкоцити, фібробласти та ендотеліальні клітини; нестін, що характерний нейроепітеліальні стовбурові клітини. Експресія такого різноманіття проміжних філаментів свідчить, що ПЗК виконують широкий спектр функцій, мають здатність до скорочення, проліферації, можуть синтезувати компоненти позаклітинного матриксу та впливають на оточуюче клітинне середовище. Але важливо відмітити, що рівень експресії проміжних філаментів може відрізнитись в залежності від стану клітини. При активації ПЗК відбувається ряд морфологічних змін, включаючи збільшення ядра та ендоплазматичної сітки. При цьому, кількість та розмір ліпідних крапель зменшується паралельно зі збільшенням експресії гладком'язового актину (Ellenrieder V. et al., 2004).

Вони змінюються зі стабільного ліпідомістного до міофібробластоподібного фенотипу. Міофібробластоподібний фенотип клітин синтезує та секретує велику кількість колагену I типу та фібронектину. «Синтетичний» фенотип синте-

зує у 25-40 разів більше ефірів колагену I типу у порівнянні з ефірами колагену III типу (Bachem M.G et al., 1998). Ізольовані ПЗК характеризуються експресією десміну, GFAP та інтрацелюлярних жирових крапель, при цьому експресія гладком'язового актину відсутня (Lardon J. et al., 2002).

α -SMA – гладком'язовий актин α (ГМА- α) – сильно позитивний маркер для виявлення ПЗК у ділянках фіброзу в підшлунковій залозі, як у щурів, так і у людини. Клітини, що були сильно позитивні для десміну виявлені в ділянках фіброзу у підшлунковій залозі людини клітин, сильно позитивних для десміну клітин не виявлено. Співвідношення між панкреатичним фіброзом та ПЗК може бути продемонстровано найкращим чином завдяки подвійному фарбуванню на колаген та гладком'язовий актин. Як у підшлунковій залозі людини, так і у підшлунковій залозі щурів, фарбування на мРНК проколагену виявляє веретеноподібні клітини у ділянках фіброзу. Використання техніки гібридизації *in situ* в комбінації з імуногістохімічним фарбуванням на ГМА- α , демонструє однакову локалізацію мРНК проколагену та гладком'язового актину, але деякі ПЗК позитивні лише для одного з цих маркерів. Існує декілька пояснень цього факту: по-перше, фіброгенез є динамічним процесом, деякі ПЗК можуть знаходитись у початковій фазі активації (експресія лише ГМА- α), в той час як інші знаходяться в пізній фазі (експресія ГМА- α та мРНК колагену); по-друге, через зірчасту форму ПЗК в зріз тканини можуть потрапляти лише цитоплазматичні відростки клітин (де експресія ГМА- α максимальна) або тільки тіла клітин (де знаходиться ядро і відповідно максимальна кількість фарбування на мРНК колагену) (Haber P.S. et al., 1999).

У культурі клітин повільно проліферуючі ПЗК можуть померти шляхом апоптозу або диференціюватись в міофібробластоподібні клітини, що резистентні до апоптозу. Але в експериментальній моделі панкреатиту зустрічаються активовані ПЗК, що не резистентні до апоптозу, завдяки чому можливе відновлення структури підшлункової залози при усуненні пошкоджуючого фактору. Доведено, що у активованих ПЗК, що не резистентні до апоптозу в ядрі присутній інгібітор клітинного циклу – білок $p21^{Cip1/WAF1}$. При перетворенні у фібробластоподібний фенотип $p21^{Cip1/WAF1}$ переміщується в цитоплазму, тоді він інгібує активність Rho кінази 1 та кінази 1, що регулює сигнали апоптозу, зменшує сигнали до проліферації та зумовлює резистентність до апоптозу (Manarov F. et al., 2005).

Проводячи аналогію з властивостями $p21^{Cip1/WAF1}$ у нервових клітинах та наявністю у ядрі активованих нерезистентних до апоптозу ПЗК, можна стверджувати, що «фібробластоподібний» фенотип ПЗК є термінально диференці-

йованим фенотипом. Цей фенотип експресує малу кількість ГМА та резистентний до апоптозу (S.J.Pandol, 2005).

Базуючись на результатах багатьох досліджень *in vivo* та *in vitro*, екстрацелюлярні фактори, що викликають активацію ПЗК можуть бути розділені на дві головні групи: цитокіни/ростові фактори та етанол з його метаболітами (більш за все ацетальдегід) (Arte M.V, 2000). До цитокінів, що викликають активацію ПЗК відносять тромбоцитарний ростовий фактор (ТрРФ), фактор росту фібробластів, фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 (ІЛ), трансформуючий ростовий фактор- α та трансформуючий ростовий фактор- β (ТрФ) (Kruse M.L et al., 2000; Luttenberger T, 2000).

В той час як ТрФ- β найбільше впливає на синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, ТрРФ є найбільш впливовим мітогеном та має здатність збільшувати міграційну спроможність ПЗК. Дослідження демонструють, що активація ПЗК виступає умовою для їх міграції, ТрРФ стимулює міграцію ПЗК, цей ефект, переважно, хемотаксичний (Phillips T. et al., 2003).

ФНП- α включає як сигнали до апоптозу, так і механізми виживання клітини, впливаючи на апоптоз як ПЗК, так і периферичних лімфоцитів. В індукції апоптозу лімфоцитів провідна роль належить сигналам, які надходять в клітину не тільки через мембранні рецептори CD95, але й через рецептори для TNF. CD95-залежний апоптоз у більшому ступені впливає на активовані CD4+-клітини, а апоптоз, що викликається ФНП- α , – на активовані CD8+-клітини. ФНП-залежний апоптоз розвивається повільніше, ніж CD95-залежний, за допомогою чого здійснюється корекція співвідношення функціональних субкласів Т-клітин у процесі імунної відповіді, а порушення цього механізму призводить до хронізації процесу. Якщо припустити, що підвищення апоптичної активності периферичних лімфоцитів свідчить про підвищену апоптотичну активність клітин підшлункової залози, апоптоз ацинарних клітин зменшує пошкодження тканин при тяжкому перебігу ХП і тому лікування у даної групи хворих повинно бути направлено на переведення загибелі клітин шляхом некрозу в процес апоптозу, можливо шляхом впливу як на ФНП- α , так і на CD95-опосередкований апоптоз. (Гарас М.Н., 2005)

Джерелами цитокінів, що стимулюють активацію ПЗК виступають макрофаги, тромбоцити та, можливо, ацинарні клітини (що можуть виділяти ТрФ- α , ІЛ-1 та ІЛ-6). Важливо відмітити, що ПЗК самостійно здатні синтезувати цитокіни такі як ТрФ- β , ІЛ-1. Ці спостереження свідчать про існування аутокрінних циклів, які сприяють збереженню активування ПЗК після початкового екзогенного сигналу, викликаючи фіброз тканини ПЗ.

Питання механізму дії алкоголю на ПЗК залишається відкритим. Частина дослідників підтримують теорію прямої дії ацетальдегіду на ПЗК (Arte M.V. et al., 2000), в той час як інша частина виступають за опосередкований вплив алкоголю. Відповідно до другої теорії, алкоголь може викликати гострий алкогольний панкреатит, асоційований з некрозом та запаленням, під час якого виділяються запальні цитокіни (Wilson J.S., 2003).

Ацетальдегід може викликати перекисне окислення ліпідів у ПЗК. Вітамін Е, що є природним антиоксидантом попереджує етанол- та ацетальдегід опосередковану активацію ПЗК, що засвідчує факт впливу оксидантного стресу на активацію ПЗК. Чисельні дослідження визначили головні сигнальні шляхи, що задіяні в регуляції функції ПЗК. MAPK (mitogen-activated protein kinase) – ключові медіатори активуючих сигналів, ініційованих ростовими факторами, ангіотензином II та етанолом (Bishr M.O. et al., 2007).

ПЗК також мають фагоцитарну активність *in vivo* та у культурі клітин, тому можна казати про їх функціонування у якості постійних фагоцитів під час панкреатиту. Фагоцитарна активність регулюється PARP та експресією CD36, сквенджер рецептором, що стимулює фагоцитоз. Цитокіни, що мають активуючий вплив на ПЗК, одночасно зменшують здатність ПЗК до фагоцитозу. При гострому панкреатиті значна частина екстрацелюлярного матриксу розташовується в міжчасточкових та міжацинарних районах підшлункової залози. Регенерація після гострого церулеїн-індукованого панкреатиту характеризується проліферацією ацинарних та центроацинарних клітин, збільшенням мітотичної активності фібробластів та стимуляцією транскрипції, синтезу та накопичення компонентів екстрацелюлярного матриксу. Після двох тижнів з моменту індукції панкреатиту мікроскопічна будова, вага органу та вміст колагену повертається до вихідного, що свідчить про повну регенерацію. Навіть повторна індукція церулеїну не може індукувати фіброз у підшлунковій залозі щура. Церулеїнова модель гострого панкреатиту характеризується динамічним процесом формування та руйнування екстрацелюлярного матриксу.

Хронічний панкреатит характеризується деструкцією ацинарних клітин та острівцевих клітин, активацією ПЗК та заміщенням сполучною тканиною здорової тканини ПЗК. Ця тканина формується внаслідок збільшеного відкладання та дезорганізації білків екстрацелюлярного матриксу, включаючи фібрoneктин, ламінін, колаген I, III, IV типів. ПЗК можуть регулювати ремодельовання екстрацелюлярного матриксу під час відновлення тканини підшлункової залози шляхом продукування протеаз, що руйнують екстрацелюлярний матрикс та їх інгібіторів, таких як тканевий інгібітор металопротеїнази 1.

У більшості досліджень, в яких ПЗК активуються після пошкодження підшлункової залози, запальний процес завершується, а активовані ПЗК зникають після припинення дії пошкоджуючого фактору.

У той же час повторні пошкодження залози та недостатність механізмів, що регулюють відновлення тканини, можуть приводити до хронічного запалення, персистентної активації, проліферації ПЗК та, в результаті, до фіброзу. Відповідно до цієї гіпотези, повторні епізоди гострого експериментального панкреатиту зумовлюють зміни, що схожі на зміни при хронічному панкреатиті. (Neuschwander-Tetri V.A. et al., 2000).

Фіброз в ПЗ та інших органах може розглядатись як наслідок процесу регенерації у відповідь на хронічні пошкоджуючі фактори. У людини, повторне пошкодження ПЗК пов'язане з алкоголізмом, обструкцією панкреатичних протоків, метаболічними розладами та генетичними дефектами (Bishr M.O. et al., 2007). Хронічний панкреатит пов'язаний зі зменшеною продукцією матриксних металопротеїназ, що ймовірно допомагає підтримувати фібротичний фенотип (Shek F.W. et al., 2002). Активовані ПЗК експресують PAR-2 (protease activated receptor-2), які розщеплюються трипсином, що робить їх активними. Активні PAR-2 стимулюють проліферацію ПЗК та синтез колагену. Зміни складу екстрацелюлярного матриксу під час процесу регенерації також можуть модулювати активацію ПЗК. Так, активовані ПЗК повертаються до несинтетичного фенотипу при культивуванні на матриксі, що по складу схожий на склад базальної мембрани (Shek F.W. et al., 2002).

За допомогою знайденої імуногістохімічних та морфологічної подібності фібробластоподібні клітини печінки, нирок, товстої кишки, легень, підшлункової залози пропонується об'єднати у дифузну систему зірчастих клітин (Zhao L. et al., 2007). Вітамін-А вмістні клітини печінки та підшлункової залози описані в усіх хребетних, починаючи з примітивних риб і закінчуючи людиною.

Найбільш детальному порівнянню підлягли ПЗК та клітини Іто. Дослідження генного складу цих клітин знайшло різницю у 29 генах з 21 329 генів. Той факт, що переважаюча більшість генів однаково свідчить про те, що ці 2 типи клітин дуже подібні. Позитивне фарбування для ГМА- α після 48 годин в культурі є показником активованого стану ПЗК, цей феномен також був описаний у зірчастих клітинах печінки, але для її активації у культурі необхідно більше, ніж 48 годин, часу. ПЗК швидко проліферують у культурі клітин, збільшуючи розмір вдвічі за 96 годин, хоча рівень проліферації повільніший, ніж у зірчастих клітин печінки (Arte M.V. et al., 1997). Дослідження показали, що червоний кістковий мозок є джерелом 68% клітин Іто та 70% міофіб-

робластів, походження ПЗК ще потрібно дослідити, але існують гіпотези щодо спільного походження. Нещодавні дослідження показали, що клітини, що походять з червоного кісткового мозку можуть поповнювати популяцію ПЗК у щурів (Watanabe T. et al., 2009).

Алкоголь та його метаболіти можуть активувати як ПЗК, так і клітини Іто. Функції неактивованих ПЗК ще вивчаються, але багато відповідей можна знайти, виходячи з досліджень, що стосуються клітин Іто. Так, клітини Іто накопичують вітамін А, продукують компоненти екстрацелюлярного матриксу, забезпечують зв'язок між гепатоцитами та продукують паракринні фактори, що сприяють диференціації гепатоцитів, та регулюють протоковий та судинний тиск.

Такі функції можна передбачати і у ПЗК. Так, періваскулярні та перідуктальні ПЗК можуть регулювати тиск між цими компонентами шляхом свого скорочення, індукованого ендотеліном-1.

На даний момент при лікуванні хронічного панкреатиту, основні лікувальні заходи направлені на пригнічення секреторної діяльності підшлункової залози та на інактивацію циркулюючих у крові біогенних амінів (Бабак О.Я., 2008). Лікування хронічного панкреатиту повинно мати за мету вплив на ключові механізми активації ПЗК та їх проліферацію. Вплив на механізми активації зірчастих клітин підшлункової залози може здійснюватись шляхом блокади рецепторів до PDGF, TGF та ангіотензину I, блокади внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Крім попередження активації ПЗК одним з перспективних напрямків терапії хронічного панкреатиту може бути дія на шляхи трансдиференціації ПЗК.

Так, призначення вітаміну А (ретинол та його метаболіти) сприяє перетворенню активованих у культурі ПЗК щурів у несинтетичний фенотип (McCarrroll J.A. et al., 2006). Вплив на апоптоз цих клітин і на фактори, що здатні його індукувати також може використовуватись з метою попередження фіброзу тканини підшлункової залози. До речовин, що мали доведений вплив на зменшення ступеню фіброзу тканини ПЖ можна віднести: інгібітори ангіотензину II перетворюючого ферменту та антагоністи рецепторів до ангіотензину II, антагоністи тiazолідінедіону, камостат мезілат (інгібітор серинових протеаз), інгібітори ЦОГ-2, вітамін Е, вітамін А, гідроксиметилглутарил-КоА-інгібітор (ловастатин) та інші препарати, що мають антиоксидантні та протизапальні властивості (Rupjyoti T.A., Tandon R.K., 2007).

Блокада ТРФ- β нейтралізуючими антитілами може повністю призупинити синтез колагену, що здійснюється ПЗК (Shek F.W. et al., 2002). В той же час було продемонстровано збільшення активності специфічних металоферментів, що відповідають за деградацію екстрацелюлярного

матриксу.

Фолістатин (Follistatin) – ендогенний протеїн, що зв'язує активін А (по своїй молекулярній структурі відноситься до суперродини ТРФ- β). Активін А здатний активувати ПЗК та збільшувати секрецію ними колагену, діючи як антагоніст ТРФ- β . У культурі ПЗК *in vitro* було продемонстровано, що фолістатин блокував ці ефекти активіна А та знижував викид ТРФ- β зірчастими клітинами. Використання перорального синтетичного інгібітора серинових протеаз – камостата мезілата дозволяє дозозалежно пригнічувати продукцію ФНП- α моноцитами та знизити рівень експресії у підшлунковій залозі прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α та деяких ростових факторів ТРФ- β і ТрРФ, що здатні активувати ПЗК. Даний препарат також пригнічував проліферацію ПЗК. Але він впливав на продукцію та деградацію колагену ПЗК. Трапіділ – антагоніст ТрРФ, що відомий як ділататор коронарних артерій. Також є відомості, що він здатний пригнічувати проліферацію фібробластів та ПЗК *in vitro*. Відомостей щодо його використання у хворих хронічним панкреатитом в клінічних умовах нема. Використання Ловастатину (інгібітора фермента 3-гідрокси-3-метилглутарил коензима А редуктази) – препарату, знижуючого синтез холестерину, в експерименті *in vitro* приводило до зменшення проліферації ПЗК щурів, стимульованого ТрРФ, та збільшенню кількості ПЗК, що підлягли апоптозу.

Останні дослідження показали роль панкреатичної ренін-ангіотензинової системи (Chappell M.C. et al., 1991) в розвитку фіброзу підшлункової залози. Так, прийом інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту Лізіноприлу (Kuno A. et al., 2003) та антагоністу рецепторів до ангіотензину II Кандесартану, пригнічує запалення та фіброз підшлункової залози у експериментальній моделі хронічного панкреатиту, що проявлялося збільшенням маси ПЖ, зниженням мієлопероксидазної активності (показник інфільтрації гранулоцитами), зменшенням змісту гідроксипроліну в ПЖ (показник відкладення колагену). Комбінація з Лізіноприлом приводила до усилення інгібуючого впливу на функцію ПЗК (Nakazawa T. et al., 2003). Фармакологічне інгібування ЦОГ-2 зменшує експресію ГМА та колагену у ПЗК.

Дослідження також показали, що культивування активованих ПЗК на відновленій базальній мембрані разом з лікуванням N-ацетилцистеїном здатна деактивувати ПЗК (Jesnowski R. et al., 2005). Інтерферони також можуть здійснювати прямий інгібіторний вплив на головні ефекторні функції активованих ПЗК. Інтерферон- γ та інтерферон- β зменшують проліферацію ПЗК та синтез колагену, але тільки інтерферон- γ ефективно зменшує експресію ГМА- α – індикатора міофібробластичної трансдиференціації (Baumert J.T. et al., 2006). Карбон монооксид (CO)-рілізінг моле-

кула-2 здатна індукувати зупинку клітинного циклу ПЗК шляхом активації сигнального шляху p38/НО (гем оксигенази)-1, що забезпечує негативний вплив на проліферацію ПЗК та демонструє терапевтичні можливості носіїв СО у лікуванні панкреатичного фіброзу (Schwer C.I. et al., 2009).

Не дивлячись на пошквалений інтерес до ПЗК, існує ряд питань, що потребують подальшого вивчення, зокрема диференціація та трансдиференціація, елімінація ПЗК, взаємовідносини з сусідніми клітинами та походження ПЗК.

Залишається дискусійним питання щодо

коректності перенесення фактів, що доведені *in vitro* на процеси *in vivo*. Так, досі не відомо, чи можуть *in vivo* активовані ПЗК повертатись в неактивований фенотип після виконання замісної функції чи обов'язово підлягають апоптозу. Адже переважна більшість досліджень виконувалась на культурі клітин та за допомогою методів імуногістохімії.

Таким чином, розуміння біології ПЗК відкриває потенціальні терапевтичні цілі для лікування та попередження хронічного панкреатиту та інших захворювань, що супроводжуються фіброзом тканини ПЗ.

Літературні джерела

Гарас М. Н. Апоптоз при хронічному панкреатиті: норма чи патологія? / М. Н. Гарас // Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. – 2005. - № 7. – С. 22.

Лембрик І. С. Динаміка поширеності та деякі аспекти анамнезу в дітей, хворих на хронічний панкреатит (за даними ретроспективного аналізу) / І. С. Лембрик // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 1, № 53. – С. 52-53.

Минушкин О. П. Панкреатити (представлення, епідеміологія, етіологія, класифікація) / О. П. Минушкин // Експерим. і клін. гастроентерологія. – 2008. – № 1. – С. 4-10.

Ревтович М. Ю. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы // Ревтович М. Ю., Леонович С. И. - Медицинский журнал. – 2006. - № 4. – С. 45-49.

Філіппов Ю. О. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту / Ю. О. Філіппов, О. О. Крилова // Журн. АМН України. – 2008. - № 4. — С. 651-664.

Aoki H. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to pro-inflammatory cytokines / H. Aoki // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2007. - № 113. – P. 115-128.

Apoptosis in activated rat pancreatic stellate cells / H. Klonowski-Stumpe, R. Fischer, R. Reinehr [et al.] // Am. J. Physiol. Gastr. – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. 819-826.

Apte M. V. Battle-scarred pancreas: role of alcohol and pancreatic stellate cells in pancreatic fibrosis / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. - № 21. P. 97-101.

Apte M. V. Mechanisms of pancreatic fibrosis / M. V. Apte, J. S. Wilson // Dig. Dis. – 2004. - № 22. – P. 273-279.

Apte M. V. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis / M. V. Apte // Gut. – 1999. - № 44. – P. 534-541.

Apte M. V. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture / M. V. Apte // Cancer Res. – 1998. - № 43. – P. 128-

133.

Apte M. V. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis / M. V. Apte, J. S. Wilson // Pancreas. – 2003. - № 27. – P. 316-320.

Apte M. V. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. Pancreas / M. V. Apte, J. S. Wilson // Am. J. Gastroenterol. – 2003. - № 27. – P. 316-320.

Baba S. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse. / S. Baba // J. Hepatol. – 2004. - № 40. – P. 255-260.

Bachem M. G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M. G. Bachem // Gastroenterology. – 1998. - № 115. – P. 421-432.

Bachem M. G. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells / M. G. Bachem // Gastroenterology. – 2005. - № 128. - P. 907-921.

Bhanot U. K. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectopic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis / Umesh K. Bhanot, Peter Möller // Lab. Inv. – 2009. - № 89. – P. 489-497.

Binkley C. E. The molecular basis of pancreatic fibrosis: common stromal gene expression in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma / C. E. Binkley // Pancreas. – 2004. – № 29. – P. 254-263.

Bone marrow contributes to the population of pancreatic stellate cells in mice / Takashi Watanabe, Atsushi Masamune, Kazuhiro Kikuta [et al.] // Am. J. Physiol. – 2009. - № 297. – P. 11318-1146.

Carbon Monoxide releasing molecule-2 inhibits pancreatic stellate cell proliferation by activating p38 mitogen-activated protein Kinase/Heme Oxygenase-1 signaling / Christian I. Schwer, Manuel Mutschler, Patrick Stoll [et al.] // Molecular Pharmacology. - 2005. - Vol. 77. - № 4. – P. 660-669.

Casini A. Collagen type I synthesized by pancreatic periacinar stellate cells (PSC) co-localizes with lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic alcoholic pancreatitis / A. Casini // J. Pathol. – 2000. - № 192. – P. 81-89.

Casini A. Collagen type I synthesized by pan-

- creatic periacinar stellate cells (PSC) co-localizes with lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic alcoholic pancreatitis / A. Casini // *J. Pathol.* – 2000. - № 192. - P. 81–89.
- Cell migration: a novel aspect of pancreatic stellate cell biology / P. A. Phillips, M. J. Wu, R. K. Kumar [et al.] // *Gut.* – 2003. - № 52. – P. 677-682.
- Chronic pancreatitis: evolving paradigms / R. Talukdar, N. Saikia, D. K. Singal, R. Tandon // *Pancreatol.* – 2006. - № 6. – P. 440-449.
- Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis / T. Nakazawa, H. Ohara, H. Sano [et al.] // *Pancreas.* – 2005. - № 30. – P. 20-25.
- Differential roles of signaling pathways for proliferation and migration of rat pancreatic stellate cells. / A. Masamune, K. Kikuta, M. Satoh, K. Kume // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2003. - № 199. – P. 69–84.
- Differential roles of signaling pathways for proliferation and migration of rat pancreatic stellate cells / A. Masamune, K. Kikuta, M. Satoh [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2003. - № 199. – P. 69–84.
- Emori Y. Camostat, an oral trypsin inhibitor, reduces pancreatic fibrosis induced by repeated administration of a superoxide dismutase inhibitor in rats / Y. Emori // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. - № 20. – P. 895–899.
- Establishment and characterization of a rat pancreatic stellate cell line by spontaneous immortalization / A. Masamune, M. Satoh, K. Kikuta [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2003. - № 9. – P. 2751–2758.
- Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis / F. W. S hek, R. C. Benyon, F. M. Walker [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 2002. - Vol. 160, № 5. - P. 1787-1798.
- Fibrogenesis in the pancreas / V. Ellenrieder, W. Schneiderhan, M. Bachem, G. Adler // *An. Ac. Med. Bialost.* – 2004. - Vol. 49. – P. 410-427.
- Formation of vitamin A lipid droplets in pancreatic stellate cells requires albumin / N. Kim, W. Yoo, J. Lee [et al.] // *Gut.* – 2009. - № 58. - P. 1382-1390.
- Gao R. Connective tissue growth factor (CCN2) in rat pancreatic stellate cell function: integrin alpha5beta1 as a novel CCN2 receptor / R. Gao, D. R. Brigstock // *Gastroenterology.* – 2005. - № 129. – P. 1019–1030.
- Gomez J. A. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with development of chronic pancreatitis / J. A. Gomez // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2004. - № 287. – P.162-169.
- Haber P. S. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis / Gregory W. Keogh, Minoti V. Apte // *Am. J. Pathol.* – 1999. - № 155. – P. 1087–1095.
- Hama K. Angiotensin II promotes the proliferation of activated pancreatic stellate cells by Smad7 induction through a protein kinase C pathway / K. Hama // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. - № 340. – P. 742-750.
- Inhibitory effects of interferons on pancreatic stellate cell activation / Jan-Tido Baumert, Gisela Sparmann, Jorg Emmrich [et al.] // *World J. Gastr.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1007-1027.
- Inhibitory effects of interferons on pancreatic stellate cell activation / Jan-Tido Baumert, Gisela Sparmann, Jörg Emmrich [et al.] // *World J. Gastr.* – 2006. – Vol.12, № 6. – P. 896-901.
- Intermediate filament proteins and their associated diseases / M. B. Omary, P. A. Coulombe, W. H. McLean [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - № 351. – P. 2087–2100.
- Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function / R. Jaster // *Mol. Cancer.* – 2004. - № 3. – P. 26-40.
- Kocher H. M. Chronic pancreatitis / H. M.Kocher // *Am. Fam. Physician.* – 2008. – Vol. 77, № 5. – P. 661-662.
- Kuno A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. / A. Kuno // *Gastroenterology.* – 2003. - № 124. –P. 1010–1019.
- Lardon J. Nestin expression in pancreatic stellate cells and angiogenic endothelial cells / J. Lardon, I. Rooman, L. Bouwens // *Histochem. Cell Biol.* - 2002. - № 117. – P. 535–540.
- Lardon J. Nestin expression in pancreatic stellate cells and angiogenic endothelial cells / J. Lardon, I. Rooman, L. Bouwens // *Histochem. Cell Biol.* – 2002. - № 117. – P. 535–540.
- Löhr J. M. Pancreatic stellate cells and pancreatic carcinoma: an unholy alliance / Johannes-Matthias Löhr, Ralf Jesnowski // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 472-473.
- Luttenberger T. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis / T. Luttenberger // *Lab. Invest.* – 2000. - № 80. – P. 47–55.
- Manapov F. Translocation of p21(Cip1/WAF1) from the nucleus to the cytoplasm correlates with pancreatic myofibroblast to fibroblast cell conversion / F. Manapov, P. Muller, Rychly J. // *Gut.* – 2005. - № 54. – P. 814–822.
- Manapov F. Translocation of p21(Cip1/WAF1) from the nucleus to the cytoplasm correlates with pancreatic myofibroblast to fibroblast cell conversion / F. Manapov, P. Muller, J. Rychly // *Gut.* – 2005. - № 54. – P. 814–822.
- McCarroll J. A. Pancreatic stellate cell migration: role of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) pathway. / McCarroll J. A. // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. - № 67. – P. 1215–1225.
- Mews P. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews // *Gut.* – 2002. - № 50. – P. 535–

541.

Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini / T. Saotome, H. Inoue, Y. Fujiyama [et al.] // *Pancreas*. – 1997. - № 14. – P. 373-382.

Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini / T. Saotome, H. Inoue, M. Fujimiya [et al.] // *Pancreas*. – 1997. - № 14. – P. 373-382.

Munshi H. G. Reciprocal interactions between adhesion receptor signaling and MMP regulation / H. G. Munshi, M. S. Stack // *Cancer Metastasis Rev.* – 2006. - № 25. – P. 45–56.

Pandol S. J. Are we studying the correct state of the stellate cell to elucidate mechanisms of chronic pancreatitis? / Pandol S. J. // *Gut*. – 2005. - № 54. – P. 744-745.

Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture / M. V. Apte, P. S. Haber, T. L. Applegate [et al.] // *Gut*. – 1998. – № 43. – P. 128-133.

Pinzani M. Pancreatic stellate cells: new kids become mature / M Pinzani // *Gut*. – 2006. - № 55. – P. 12-14.

Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis / T. Luttenberger, A. Schmid-Kotsas, A. Menke [et al.] // *Lab. Invest.* – 2000. - № 80. - P. 47-55.

Shek F. W. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis / F. W. Shek // *Am. J. Pathol.* – 2002. – № 160. – P. 1787–179.

Sparmann G. Generation and characterization

of immortalized rat pancreatic stellate cells / G. Sparmann // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2004. - № 287. – P. 211-219.

Stevens T. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments / T. Stevens, D. L. Conwell, G. Zuccaro // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. - № 99. – P. 2256–2270.

TGFbeta1 autocrine growth control in isolated pancreatic fibroblastoid cells/stellate cells in vitro / M. L. Kruse, P. B. Hildebrand, C. Timke [et al.] // *Regul Pept.* - 2000. - № 90. – P. 47-52.

The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. Bishr Omary, Aurelia Lugea, Anson W. Lowe [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 1. – P. 50-59.

Wake K. Perisinusoidal stellate cells (fat-storing cells, interstitial cells, lipocytes), their related structure in and around the liver sinusoids, and vitamin A-storing cells in extrahepatic organs / K. Wake // *Int. Rev. Cytol.* – 1980. - № 66. - P. 303–353.

Watanabe I. Advanced pancreatic ductal cancer: fibrotic focus and beta-catenin expression correlate with outcome / I. Watanabe // *Pancreas*. – 2003. - № 26. – P. 326–333.

Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer / D. C. Whitcomb // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2004. - № 287. - P. 315-319.

Whitcomb D. C. Mechanisms of disease: advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis / D. C. Whitcomb // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. - № 1. – P. 46–52.

Zhao L. The diffuse stellate cell system / L. Zhao, A. D. Burt // *Journal of Molecular Histology.* – 2007. - Vol. 38. - № 1 – P. 53-64.

Сиренко О.Ю. Панкреатические звездчатые клетки как морфологическая основа развития фиброза поджелудочной железы.

Резюме. В последние десятилетия в Украине и многих странах мира наблюдается четкая тенденция к увеличению числа заболеваний поджелудочной железы. За более чем столетний период исследования патогенеза хронического панкреатита выдвинуто множество гипотез. Значительный прогресс в понимании процессов фиброза в поджелудочной железе связан с идентификацией, изоляцией и описанием панкреатических звездчатых клеток. Они присутствуют в периацинарном пространстве и имеют длинные цитоплазматические отростки, охватывающие основу ацинуса. Под воздействием факторов активации панкреатические звездчатые клетки могут трансформироваться со стабильного липидосодержащего на миофибробластоподобный фенотип. Они выполняют широкий спектр функций, обладают способностью к сокращению, пролиферации, могут синтезировать компоненты внеклеточного матрикса и влияют на окружающие клетки. Панкреатические звездчатые клетки рассматриваются как морфологическая основа развития фиброза ткани поджелудочной железы. Лечение хронического панкреатита должно влиять на ключевые механизмы активации панкреатических звездчатых клеток и их пролиферацию. Понимание биологии данных клеток открывает потенциальные терапевтические цели для лечения и предупреждения хронического панкреатита и других заболеваний, сопровождающихся фиброзом ткани поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, панкреатические звездчатые клетки.