

Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: панкреатит, панкреатические звездчатые клетки, панкреатический фиброгенез, сигнальные пути, внеклеточный матрикс

Хронический панкреатит характеризуется постепенным формированием фиброзной ткани в поджелудочной железе и является ведущим фактором риска развития рака поджелудочной железы [27]. Согласно недавно опубликованным данным, каждый год в США выявляется 48 960 впервые выявленных случаев рака поджелудочной железы и 40 560 человек ежегодно погибают от рака поджелудочной железы [24].

Развитие фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите значительно затрудняет лечение пациентов. В настоящее время убедительно доказано, что наибольшее значение в формировании фиброза ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите играют различные типы эффекторных клеток, такие как фибробласты, миофибробласты и фиброциты [22], при этом фибробласты и миофибробласты служат ключевыми клетками фиброза и отвечают за секрецию внеклеточного матрикса [5].

В представленной обзорной статье освещены современные взгляды на процессы формирования фиброзной ткани в поджелудочной железе у пациентов с хроническим панкреатитом.

Процесс формирования фиброза является динамическим явлением, в ходе которого происходит образование внеклеточного матрикса в интерстициальных пространствах и в областях, где повреждены основные компоненты экзокринной панкреатической функции — ацинарные клетки [12]. В случае развития рака поджелудочной железы происходит активация макрофагов и нейтрофилов, которые, в свою очередь, запускают «каскад» активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8), хемокинов (белок хемоаттрактант моноцитов 1, макрофагальный воспалительный белок 1) и факторов роста, которые дополнительно активируют находящиеся в состоянии покоя панкреатические звездчатые клетки [12]. В свою очередь, активированные панкреатические звездчатые клетки являются основными компонентами развития фиброза у пациентов с хроническим панкреатитом, синтезируя трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов

и ЦОГ-2, что приводит к усиленному синтезу внеклеточного матрикса [3].

В последние годы было доказано, что активированные панкреатические звездчатые клетки начинают секретировать матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, выполняя тем самым двойную функцию — синтезируя и деградируя внеклеточный матрикс [20]. Следовательно, панкреатические звездчатые клетки контролируют баланс между фиброгенезом и деградацией матрикса и способны тем самым регулировать состояние ткани поджелудочной железы, поддерживая сохранение нормальной архитектуры ткани или развитие прогрессирующего фиброза при интенсивной активации.

В настоящее время описано несколько молекулярных сигнальных путей, играющих ключевую роль в активации панкреатических звездчатых клеток — Rho-киназный, митоген-активирующий протеинкиназный (MAPK), трансформирующий фактор роста β , ассоциированный с белком, кодируемым у человека геном SMAD (TGF- β /SMAD), фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K), JAK-STAT-киназный сигнальный путь (JAK — Janus-киназа; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции) [11, 19, 21].

Rho-киназный путь

Белки семейства Rho включают в себя RhoA, Rac и Cdc42, которые относятся к молекулам ядра и вызывают стресс-индуцированное образование фиброзных волокон, а также регулирование клеточной адгезии, ремоделирование цитоскелета в ответ на внешние сигналы [11]. У пациентов с хроническим панкреатитом активация панкреатических звездчатых клеток запускает формирование стресс-индуцированного формирования фиброзных волокон с ремоделированием белков цитоскелета в процессе заболевания [16]. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация Rho-киназы регулирует активацию трипсиногена и его высвобождение из ацинусов поджелудочной железы при остром

панкреатите с последующим образованием хемокинов, нейтрофильной инфильтрации с развитием повреждения ткани поджелудочной железы [4]. Применение ингибиторов Rho-киназы, таких как Y-27632 и HA-1077 (фазудил), сопровождается торможением активности панкреатических звездчатых клеток путем уменьшения пролиферации α -SMA (актина гладкой мускулатуры α), хемотаксиса и выработки коллагена I типа в активированной культуре панкреатических звездчатых клеток [17]. Следовательно, имеющиеся экспериментальные данные показывают, что Rho-киназа может служить новой молекулярной мишенью в будущем в лечении больных острым панкреатитом.

ЖАК-СТАТ-киназный сигнальный путь

Путь передачи ЖАК/СТАТ участвует в регуляции нескольких клеточных функций, таких как пролиферация клеток, дифференцировка и воспалительные реакции [29]. ИЛ-6 является хорошо изученным провоспалительным цитокином, играющим решающую роль в прогрессировании панкреатита, действие которого опосредовано через ЖАК/СТАТ [13]. Имеются исследования, показавшие более высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с панкреатитом по сравнению со здоровыми людьми [10]. Кроме того, исследования *in vitro* также указывают на усиление выработки ИЛ-6 из культуры человеческих панкреатических периацинарных клеток миофибробластов под влиянием ряда медиаторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-1 β и FGF-2, что дополнительно подтверждает решающую роль ИЛ-6 в патогенезе острого панкреатита [1]. Имеются данные, показавшие, что подавление ЖАК-1/СТАТ-1 снижает степень тяжести церулеин-стимулированного экспериментального панкреатита путем подавления активации NF κ B. Это дополнительно служит подтверждением того, что активация ЖАК-1/СТАТ-1 вовлекается в патогенез ранних изменений в ткани поджелудочной железы при формировании панкреатита [6].

Митоген-активирующий протеинкиназный (МАРК) путь

Доказательство участия митоген-активирующего протеинкиназного (МАРК) пути в формировании панкреатита было показано на примере индуцированного приемом алкоголя повреждения поджелудочной железы, когда было доказано, что сам этанол и его метаболит ацетальдегид приводили к активации протеина 1 и митоген-активирующего протеинкиназного (МАРК) пути в панкреатических звездчатых клетках [19]. Имеются данные, что протеаз-активирующий рецептор 2 (PAR-2) также участвует в патогенезе панкреатита, и применение агонистов PAR-2 приводит к увеличению синтеза коллагена посредством активации JNK — Jun N-концевых киназ, стресс-активируемых протеинкиназ, участвующих в ответе на действие цитокинов и р-38 MAP-киназных путей в панкреатических звездчатых клетках [15]. Данный факт подтверждает роль PAR-2 в индукции

формирования фиброзных изменений в ткани поджелудочной железы [15].

При этом применение в эксперименте препарата PD98059, являющегося ингибитором MAP/ERK киназы 1 (МЕК-1), способствовало защите от церулеин-стимулированного экспериментального острого панкреатита у мышей [18].

Фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K) путь

Возможное участие фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K) пути было показано в проведенном экспериментальном исследовании, доказавшем, что введение экспериментальным крысам ингибитора PI3K вортманнина приводило к снижению внутрипанкреатической активации трипсиногена в ацинарных клетках [25], а также сопровождалось снижением активности провоспалительных цитокинов при остром панкреатите [28]. Данные результаты позволили предположить участие PI3K в патогенезе острого панкреатита. Дальнейшие исследования выявили, что существует особая изоформа PI3K — PI3K γ , которая, как известно, регулирует патологические ответы ацинарной клетки поджелудочной железы при панкреатите [9]. Участие изоформы PI3K γ изучалось в двух разных моделях острого панкреатита, церулин-индуцированной и на фоне холин-дефицитной диеты, дополненной этионином. При этом мыши, у которых отсутствует ген PI3K γ , оказались защищены от повреждения/некроза ацинарных клеток, и у них было отмечено снижение тяжести острого панкреатита, что позволяет предположить в будущем возможность применения ингибиторов PI3K в лечении больных острым панкреатитом [14].

Трансформирующий фактор роста β , ассоциированный с белком, кодируемым у человека геном SMAD (TGF- β /SMAD), путь

Проведенные ранние исследования продемонстрировали участие TGF- β в патогенезе острого, хронического панкреатита и развитии фиброзных изменений в поджелудочной железе [23]. Как было установлено в экспериментальных исследованиях, TGF- β регулирует активацию и пролиферацию панкреатических звездчатых клеток посредством участия SMAD-2, SMAD-3 [2]. Помимо участия TGF- β в формировании фиброза поджелудочной железы было выявлено, что увеличение пролиферации TGF- α также может способствовать формированию фиброзных изменений в поджелудочной железе при хроническом панкреатите путем повышения активности матриксной металлопротеиназы 1 [26].

Согласно недавно проведенному исследованию, снижение активности SMAD-4 с чрезмерным повышением показателей TGF- α приводило к развитию фиброзных изменений в ткани поджелудочной железы [8]. Повышение активности TGF- β 1 при воспалительных изменениях поджелудочной железы сопровождается нарушением регуляции микро РНК-217-SIRT1 с усилением развития фиброза в поджелудочной железе [7].

Таким образом, в представленной обзорной статье освещены тонкие молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе панкреатита. Указана роль основных сигнальных путей активации панкреатических звездчатых клеток в последующем развитии фиброза поджелудочной железы после повреждения

ее ткани. Представленные данные открывают перспективы разработки новых диагностических направлений для выявления панкреатита, а также позволяют вести разработку новых терапевтических технологий, направленных на выявленные патогенетические механизмы.

Литература:

- Andoh A., Bamba S., Fujino S. Fibroblast growth factor-2 stimulates interleukin-6 secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Pancreas*. 2004. Vol. 29. P. 278–283.
- Aoki H., Ohnishi H., Hama K. Autocrine loop between TGF-beta1 and IL-1beta through Smad3- and ERK-dependent pathways in rat pancreatic stellate cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. Vol. 290. P. 1100–1108.
- Apte M. V., Wilson J. S., Lugea A., Pandolfi S. J. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1210–1219.
- Awla D., Hartman H., Abdulla A. Rho-kinase signalling regulates trypsinogen activation and tissue damage in severe acute pancreatitis. *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 162. P. 648–658.
- Brenner D. A., Kisseleva T., Scholten D. Origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012. Vol. 5. P. 17.
- Chen P., Huang L., Zhang Y., Qiao M. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity of cerulein-stimulated pancreatic injury via inhibition of NF- κ B activity. *Int. J. Mol. Med.* 2011. Vol. 27. P. 731–738.
- Deng S., Zhu S., Wang B. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett.* 2014. Vol. 355. P. 184–191.
- Garcia-Carracedo D., Yu C. C., Akhavan N. Smad 4 loss synergizes with TGF α overexpression in promoting pancreatic metaplasia, PanIN development, and fibrosis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0120851.
- Gukovsky I., Cheng J. H., Nam K. J. Phosphatidylinositol 3-kinase gamma regulates key pathologic responses to cholecystokinin in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 554–566.
- Hansen M., Nielsen A. R., Vilsbøll T. Increased levels of YKL-40 and interleukin 6 in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes. *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 1316–1318.
- Huang Y., Xiao S., Jiang Q. Role of Rho kinase signal pathway in inflammatory bowel disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8. P. 3089–3097.
- Jura N., Archer H., Bar-Sagi D. Chronic pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma and the black box in-between. *Cell. Res.* 2005. Vol. 15. P. 72–77.
- Lesina M., Wörmann S. M., Neuhöfer P. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin. Immunol.* 2014. Vol. 26. P. 80–87.
- Lupia E., Pigozzi L., Goffi A. Role of phosphoinositide 3-kinase in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 15190–15199.
- Masamune A., Kikuta K., Satoh M. Protease-activated receptor-2-mediated proliferation and collagen production of rat pancreatic stellate cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 312. P. 651–658.
- Masamune A., Kikuta K., Satoh M. Rho kinase inhibitors block activation of pancreatic stellate cells. *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 140. P. 1292–1302.
- Masamune A., Satoh M., Kikuta K. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase blocks activation of rat pancreatic stellate cells. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. Vol. 304. P. 8–14.
- Mazzon E., Impellizzeri D., Di Paola R. Effects of mitogen-activated protein kinase signaling pathway inhibition on the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 560–570.
- McCarroll J. A., Phillips P. A., Park S. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? *Pancreas*. 2003. Vol. 27. P. 150–160.
- Phillips P. A., McCarroll J. A., Park S. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut*. 2003. Vol. 52. P. 275–282.
- Prud'homme G. J. Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab. Invest.* 2007. Vol. 87. P. 1077–1091.
- Rockey D. C., Bell P. D., Hill J. A. Fibrosis — a common pathway to organ injury and failure. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1138–1149.
- Shek F. W., Benyon R. C., Walker F. M. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 160. P. 1787–1798.
- Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer. J. Clin.* 2015. Vol. 65. P. 5–29.
- Singh V. P., Saluja A. K., Bhagat L. Phosphatidylinositol 3-kinase dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 1387–1395.
- Tahara H., Sato K., Yamazaki Y. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity Transforming growth factor- α activates pancreatic stellate cells and may be involved in matrix metalloproteinase-1 upregulation. *Lab. Invest.* 2013. Vol. 93. P. 720–732.
- Whitcomb D. C. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287. P. 315–319.

28. Xu P., Wang J., Yang Z. W. Regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e81767.

УДК 616.37-003.826:616.37-002]-036.65
doi: 10.33149/vkr.2019.02.03

RU Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: панкреатит, панкреатические звездчатые клетки, панкреатический фиброгенез, сигнальные пути, внеклеточный матрикс

Формирование фиброза представляет собой динамический процесс, в ходе которого происходит образование внеклеточного матрикса в интерстициальных пространствах и областях, где повреждены основные компоненты экзокринной панкреатической функции — ацинарные клетки. В настоящее время, согласно исследованиям, наибольшее значение в формировании фиброза ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите играют различные типы эффекторных клеток, такие как фибробласты, миофибробласты и фиброциты, при этом фибробласты и миофибробласты служат ключевыми клетками фиброза и отвечают за секрецию внеклеточного матрикса. Активированные панкреатические звездчатые клетки становятся основными компонентами формирования фиброза у больных хроническим панкреатитом, синтезируя трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов, что приводит к усиленному синтезу внеклеточного матрикса.

В представленной обзорной статье освещены молекулярные механизмы (Rho-киназный, митоген-активирующий протеинкиназный, трансформирующий фактор роста β , ассоциированный с белком, кодируемым у человека геном *SMAD*, фосфатидилинозитол-3-киназный), которые играют важную роль в активации панкреатических звездчатых клеток и запуске феномена панкреатического фиброгенеза.

Представленные данные открывают перспективы разработки диагностических направлений с поиском новых маркеров диагностики острого и хронического панкреатита, а также позволяют на основе полученных результатов проводить разработку новых терапевтических направлений патогенетической терапии пациентов с острым и хроническим панкреатитом.

29. Yu J. H., Kim K. H., Kim H. Suppression of IL-1beta expression by the Jak 2 inhibitor AG490 in cerulein-stimulated pancreatic acinar cells. *Biochem. Pharmacol.* 2006. Vol. 72. P. 1555–1562.

УДК 616.37-003.826:616.37-002]-036.65
doi: 10.33149/vkr.2019.02.03

UA Нові аспекти формування та прогресування фіброзу підшлункової залози при панкреатиті

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омський державний медичний університет, Омськ, Росія

Ключові слова: панкреатит, панкреатичні зірчасті клітини, панкреатичний фіброгенез, сигнальні шляхи, позаклітинний матрикс

Формування фіброзу є динамічним процесом, під час якого відбувається утворення позаклітинного матриксу в інтерстиціальних просторах і місцях, де пошкоджені основні компоненти екзокринної панкреатичної функції — ацинарні клітини. Згідно з дослідженнями, найбільше значення у формуванні фіброзу тканини підшлункової залози при хронічному панкреатиті грають різні типи ефекторних клітин, такі як фібробласти, міофібробласти і фіброцити, причому фібробласти і міофібробласти є ключовими клітинами фіброзу, які відповідають за секрецію позаклітинного матриксу. Активовані панкреатичні зірчасті клітини стають основними компонентами формування фіброзу у хворих на хронічний панкреатит, синтезуючи трансформуючий фактор росту β , фактор росту фібробластів, що призводить до посиленого синтезу позаклітинного матриксу.

У наведеній оглядовій статті висвітлені молекулярні механізми (Rho-кіназний, митоген-активуючий протеїнкіназний, трансформуючий фактор росту β , асоційований із білком, що кодується у людини геном *SMAD*, фосфатидилинозитол-3-кіназний), які відіграють важливу роль в активації панкреатичних зірчастих клітин і запуску феномена панкреатичного фіброгенезу.

Представлені дані відкривають перспективи розробки діагностичних напрямків з пошуком нових маркерів діагностики гострого і хронічного панкреатиту, а також дозволяють на тлі отриманих результатів проводити розробку нових терапевтичних напрямків патогенетичної терапії пацієнтів із гострим та хронічним панкреатитом.

EN **New aspects of formation and progression of pancreatic fibrosis in pancreatitis**

V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Key words: pancreatitis, pancreatic stellate cells, pancreatic fibrogenesis, signal pathways, extracellular matrix

Fibrosis formation is a dynamic process during which the formation of an extracellular matrix takes place in interstitial spaces and areas where the main components of exocrine pancreatic function (acinar cells) are damaged. According to studies, the biggest role in the formation of pancreatic fibrosis upon chronic pancreatitis is played by various types of effector cells, such as fibroblasts, myofibroblasts and fibrocytes, while fibroblasts and myofibroblasts are the key fibrosis cells re-

sponsible for the secretion of extracellular matrix. Activated pancreatic stellate cells become main components of fibrosis formation in patients with chronic pancreatitis, synthesizing transforming growth factor β , fibroblast growth factor, which leads to enhanced synthesis of extracellular matrix.

The presented review highlights molecular mechanisms (Rho-kinase, mitogen-activating protein kinase, transforming growth factor β , associated with the protein encoded by SMAD in humans, phosphatidylinositol 3 kinase), which play an important role in the activation of pancreatic stellate cells and launching the phenomenon of pancreatic fibrogenesis.

The presented data opens up prospects for the development of diagnostic areas with the search for new markers for the diagnosis of acute and chronic pancreatitis along with development of new therapeutic options for the pathogenetic therapy of patients with acute and chronic pancreatitis based on the results obtained.