

Розвиток і прогресування фіброзу підшлункової залози: сучасні уявлення

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва^{1, 2}

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, зірчасті клітини, фіброз, позаклітинний матрикс, сигнальні шляхи, перспективи антифібротичної терапії.

Сильне бажання чогось навчитися — це вже 50% успіху.

Дейл Карнегі

Фіброгенез являє собою розвиток або утворення фібрознаї тканини. У здоровій підшлунковій залозі (ПЗ) фіброгенез — це добре контрольований, регульований процес, необхідний для збалансованого обміну (синтез — деградація) позаклітинного матриксу (ПКМ) у паренхімі, що підтримує нормальну структуру ПЗ. Однак при патології цей процес є розлагодженим, порушується баланс між розвитком та руйнуванням фібрознаї тканини, що призводить до надмірного накопичення білків ПКМ в органі. Зрештою, все це призводить до патологічного фіброзу [101, 112].

Клітинні та молекулярні механізми, що беруть участь у фіброгенезі ПЗ, стали об'єктом вивчення тільки з 1998 р., коли було розроблено методи виділення з ПЗ гризунів і людини та культивування панкреатичних зірчастих клітин (ПЗК), які на сьогодні визнані ключовими клітинами в процесі фіброгенезу (рис. 1) [7, 13, 108].

Цікаво, що про наявність цих клітин у ПЗ було вперше повідомлено в Японії N. Watari та співавторами [114] на півтора десятиліття раніше (1982)

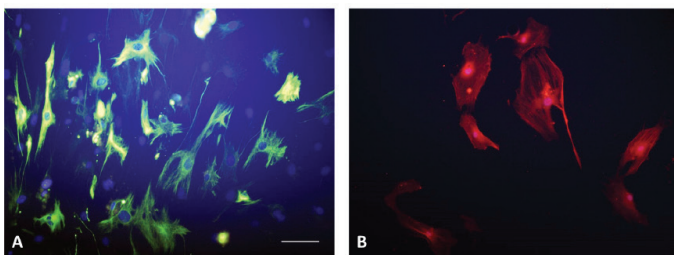


Рис. 1. ПЗК у спокої та активovanому стані (за R. Hue та співавт., 2018 [120]): А — ПЗК у стані спокою, яка містить десмін (забарвлення за Noeschst 33258 і Alexa Fluor 488 на вміст десміну; збільшення $\times 200$); В — активована ПЗК, яка містить α -актин гладких м'язів (α -АГМ) (забарвлення за Noeschst 33258 і Alexa Fluor 594 на вміст α -АГМ; збільшення $\times 200$) [4]

і підтверджено N. Ikejiri [45] у 1990 р. Однак у той час про функцію ПЗК було відомо мало. Подальша розробка методів виділення життєздатних ПЗК з ПЗ *in vitro* дала вченим інструмент, який дозволив їм дослідити функції цих клітин як в нормальному стані, так і при захворюваннях ПЗ [101].

ПЗК у здорових осіб

ПЗК являють собою резидентні клітини ПЗ, розташовані навколо базолатеральної частини ациноцитів (рис. 2, а), кровоносних судин і малих проток ПЗ [7, 13], а також навколо і всередині острівців Лангерганса [112, 125, 131].

У здоровій ПЗ ПЗК становлять відносно невелику частку (4–7%) від загальної популяції паренхіматозних клітин [7, 26, 112]. У стані спокою (неактивovanому стані) ПЗК зберігає в цитоплазмі запас вітаміну А (ретиноїдів). Ця характерна особливість визначає тип клітин, які є частиною більшої «системи зірчастих клітин» в організмі, що містить ретиноїдні клітини для зберігання вітаміну А в кількох інших органах, зокрема печінці, легенях, кишечнику, нирках, селезінці та надниркових залозах [110]. Цю здатність накопичувати вітамін А використано M. V. Arte та співавторами [7] для розробки методу центрифугування в градієнті щільності для виділення ПЗК з ПЗ у стані спокою. ПЗК у культурі мають багатокутну форму з безліччю ліпідних крапель, що оточують ядро (рис. 2, б).

Саме наявність цих цитоплазматичних крапель з вітаміном А, а також експресія селективних маркерів, як-от: проміжні філаменти, десмін, гліофібрилярний кислий білок (ГФКБ), нестин, нейроектодермальні білки, молекули адгезії нервових клітин та фактор росту нервів, слугують для диференціації ПЗК від фібробластів [101] (рис. 3).

На додаток до синтезу білків ПКМ (колаген I–IV типів, фібронектин і ламінін), які є складниками фібрознаї тканини, ПЗК також продукують

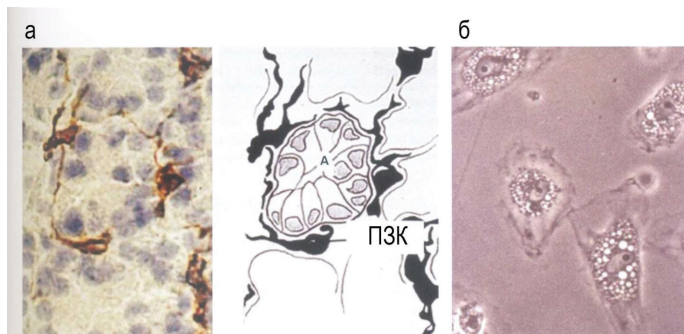


Рис. 2. Локалізація ПЗК (за М. V. Arpe та співавт., 1998 [7]): а — експресія цитоскелетного білка десміну в ПЗК: ліворуч — мікрофотографія зрізу ПЗ здорового щура із селективним маркером ПЗК десміном, праворуч — відповідне схематичне зображення. Уздовж базолатеральних полюсів ациноцитів візуалізуються десмін-позитивні ПЗК (коричневі) з довгими цитоплазматичними відростками (А — ацинус); б — ПЗК у молодій культурі мають типову сплюснену багатокутну форму. Ядро оточене безліччю лецитинових зерен у цитоплазмі, що містять вітамін А

матриксні металопротеїнази (ММП) — ферменти, що розкладають білки ПКМ, та їх інгібітори — тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІМП) [85]. Таким чином, вважається, що у здоровій ПЗ ПЗК регулюють нормальний стан ПКМ, підтримуючи баланс між розвитком та розщепленням білків ПКМ, як було зазначено вище. Важливо, що роль ПЗК у здоровій ПЗ не обмежується регулюванням стану ПКМ. Додаткові передбачувані функції ПЗК у здоровій ПЗ включають їх дію як проміжних клітин у холецистокінін-залежній екзокринній панкреатичній секреції у людей [26, 86]; підвищення вродженого імунітету шляхом експресії тол-подібних рецепторів [13, 45, 86, 108, 114], які розпізнають патоген-асоційований молекулярний патерн (рельєф) [60, 109], що дозволяє ПЗК активно захищати залозу від початкового ураження [96]; і роль клітин-попередників (на основі їх трансплантованості, виживання в кровотоку, здатності диференціюватися в інші типи клітин та експресії

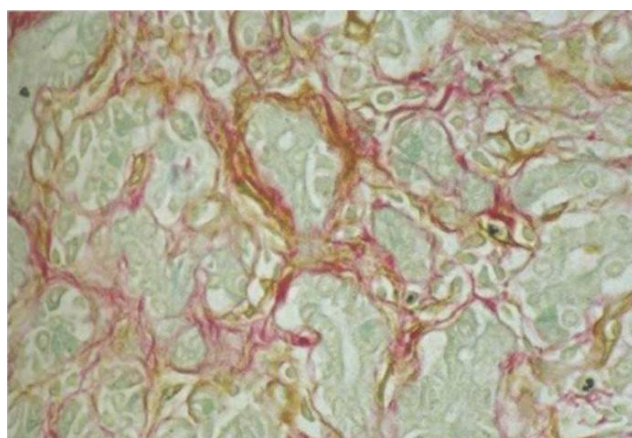


Рис. 3. Активовані ПЗК при хронічному панкреатиті (ХП). Зріз ПЗ із подвійним забарвленням, що показує локалізацію забарвлення активаційного маркера ПЗК — α -АГМ (коричневий) і колагену з використанням барвника «сіріус червоний» (червоний) у зонах фіброзу (за Р. Haber та співавт., 1999 [40])

декількох маркерів стовбурових клітин, включно з CD 133, SOX9, нестином та GDF3) [55, 65].

ПЗК при патології

При пошкодженні ПЗ ПЗК зазнають активації, у результаті чого вони переходять зі стану спокою в міофібробластоподібний фенотип, що характеризується втратою ліпідних крапель, які містять вітамін А, експресією активаційного маркера α -АГМ, підвищеною проліферацією, міграцією та синтезом ПКМ [6, 40, 112] (табл. 1, рис. 4).

Надмірне виділення білків ПКМ активованими ПЗК випереджає здатність клітин руйнувати ці білки, що зрештою призводить до фіброзу залози [112]. Активація ПЗК може бути викликана широким спектром факторів, кожен з яких має відношення до патофізіології ПЗ або як фактор, що

Таблиця 1. Характеристика неактивних та активованих фенотипів ПЗК (за Н. G. Veger та співавт., 2018 [101], R. Hue та співавт., 2018 [120])

Опис	ПЗК у стані спокою	Активовані ПЗК
Ліпідні краплі з вітаміном А	Наявні	Відсутні
Віментин	Багато	Мало
α -АГМ	Відсутній	Наявний
ГФКБ	Багато	Мало
Десмін	Багато	Мало
Проліферація	Обмежена	Підвищена
Міграція	Обмежена	Підвищена
Продукція ПКМ	Обмежена	Підвищена
ММП і ТІМП	Взаємодія (комплементація) ММП і ТІМП для підтримання нормального стану ПКМ	Зміна типів ММП і ТІМП для спрощення депонування ПКМ
Продукція цитокінів	Обмежена	Підвищена (ФРТ, ТФР- β , ФРСТ, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-15)
Здатність до фагоцитозу	Відсутня	Наявна
Протеомний аналіз	Базальна експресія білка	Диференційована експресія білків, пов'язаних із ростом, клітинним метаболізмом, клітинним цитоскелетом і інвазією
Функція	Залучена у підтримання архітектури тканини ПЗ. Проявляє себе як імунна клітина та проміжна клітина-попередник	Сприяє розвитку фіброзу. Залучена у процеси ангиогенезу та епітеліально-мезенхімальної трансдиференціації

Примітки: ФРТ — фактор росту тромбоцитів, ТФР- β — трансформувальний фактор росту β , ФРСТ — фактор росту сполучної тканини, ІЛ — інтерлейкін.

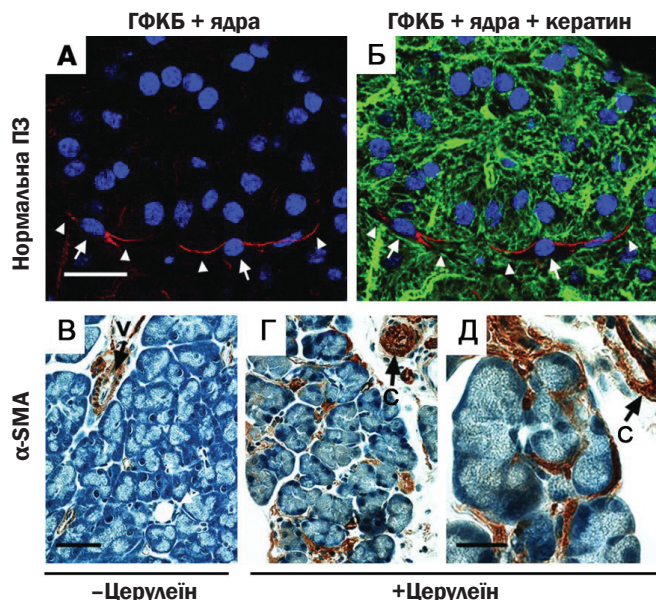


Рис. 4. Імуногістохімічне забарвлення ПЗК (за M. Bishr Omary та співавт., 2007 [15]): А та Б – нормальну ПЗ миші забарвлювали тричі для візуалізації ГФКБ (червоний), ядер (синій) та кератинового поліпептиду 8 (зелений); стрілки вказують на ядра ПЗК, а головки стрілок – на відростки ПЗК; В, Г, Д – ПЗ мишей з дефіцитом плазміногену, яким вводили фізіологічний розчин (В) або церулеїн для індукції панкреатиту (Г та Д); імуногістохімічне забарвлення антитілами, специфічними для α -АГМ; Д – більше збільшення, ніж Г. Привертає увагу різка індукція α -АГМ в активованих ПЗК, які оточують ацинуси чи розміщені між ними. Стрілка вказує на кровоносну судину (с). Масштаб: 20 мкм (А і Б), 50 мкм (В і Г) та 20 мкм (Д)

активується / модулюється під час захворювання ПЗ, або як сполука, яка безпосередньо ушкоджує залозу. Так, ПЗК активуються етанолом та його метаболітами (рис. 5).

Активовані ПЗК можуть мігрувати до місць пошкодження тканин, піддаватися регульованому скороченню, проліферації, фагоцитозу та генерувати продукти, які модулюють ПКМ, сприяючи відновленню або фіброзу [26, 81, 82]. Постійна активація ПЗК спричиняє фіброз, тоді як диференціювання у стані спокою або стимуляція для апоптозу сприяє відновленню тканин (рис. 6).

Показано, що ліпосахариди грамнегативних бактерій також здатні провокувати розвиток фіброзу ПЗ (рис. 7). Іншими факторами, що активують фіброгенез у ПЗ, можуть бути протеолітичні ферменти, окиснювальний стрес, гіпоксія, гіперглікемія, ангіогенні фактори та різні фактори росту, цитокіни, хемокіни та ін. (табл. 2).

Привертає увагу те, що у більшості випадків при зловживанні алкоголем у пацієнтів розвивається різний ступінь фіброзу печінки і ПЗ [26, 81, 82]. Ймовірно, це пояснюється генетичними факторами (рис. 8).

Вплив алкоголю та його метаболітів на ПЗ та печінку може значно варіювати у різних пацієнтів. При цьому в одних випадках немає жодного вираженого пошкоджувального ефекту, в інших – алкоголь має вибіркочку дію на ПЗ або печінку, а в третіх викликає захворювання обох органів. Причиною цих суттєвих відмінностей можуть бути погано вивчені генетичні, епігенетичні фактори та фактори мікрооточення [26, 81, 82].

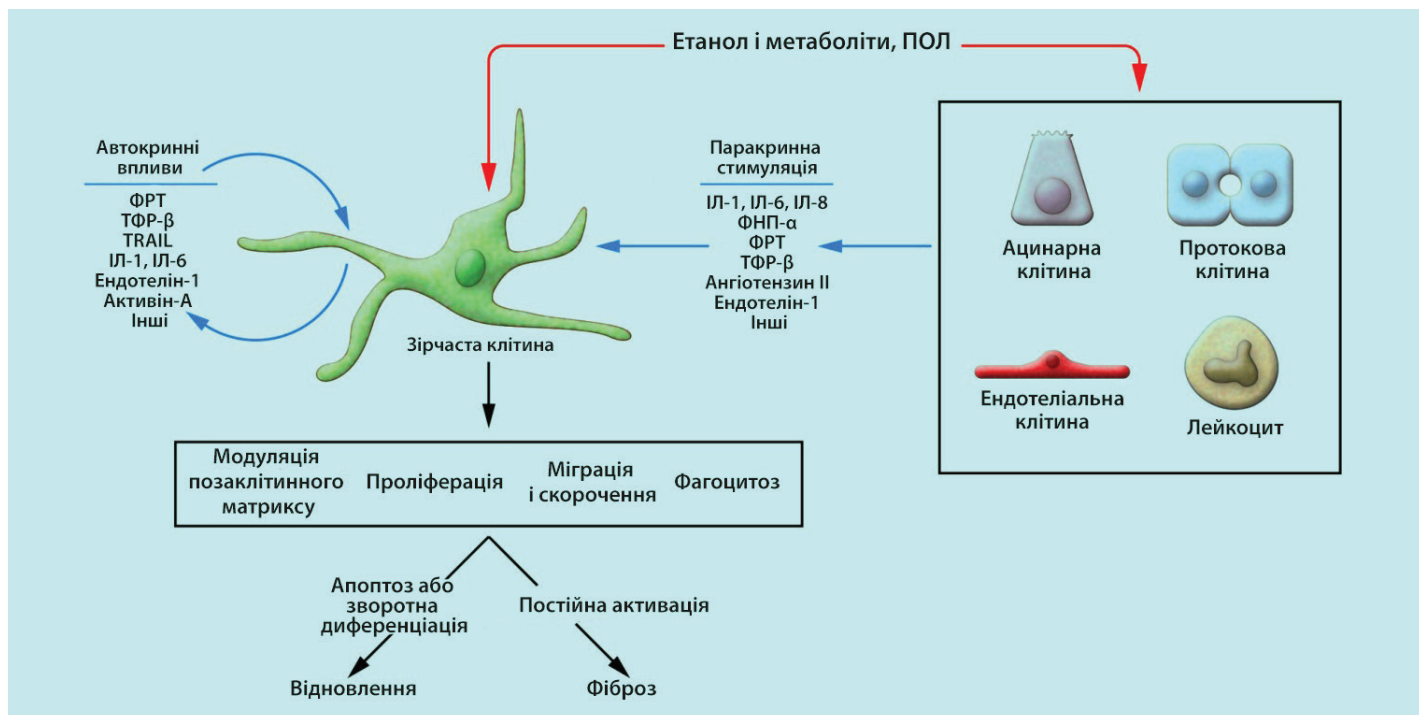


Рис. 5. Механізми активації ПЗК (за M. Bishr Omary та співавт., 2007 [15]). Вплив на ПЗ етанолу, його метаболітів, що генерують активні форми кисню, призводить до активації ПЗК автокринними та паракринними шляхами. Паракринні фактори виходять із сусідніх клітин, як-от: ацинарні та протокові клітини, ендотеліальні клітини та лейкоцити

Примітки: ФНП- α – фактор некрозу пухлини- α ; TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand (пов'язаний з фактором некрозу пухлини ліганд, що індукуює апоптоз).

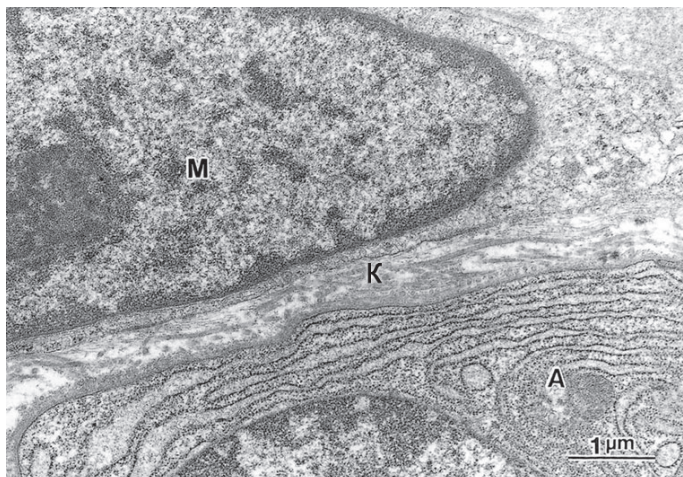


Рис. 6. Колагенові фібрили між міофібробластом та ацинарною клітиною у хворого на алкогольний панкреатит (за K. Suda та співавт., 2007 [80]). М – міофібробласт, А – ацинарна клітина, К – колагенові фібрили

Таблиця 2. Фактори, що активують ПЗК (за Н. G. Veger та співавт., 2018 [101])

- Етанол та його метаболіти (ацетальдегід, етилові ефіри жирних кислот)
- Запальні медіатори (цитокіни, фактори росту, комплемент 5)
- Протеази
- Фактор пігментного епітелію
- Галектин-1
- Гіперглікемія
- Паратиреоїдний гормон-зв'язувальний білок
- Окиснювальний стрес
- Гіпоксія
- Ендотоксин
- Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2)
- Ендотелін-1
- Ангіотензин
- Фібриноген

Примітно, що, крім активації екзогенними цитокінами (які вивільняються навколишніми ацинарними або запальними клітинами) через паракринні шляхи, ПЗК здатні виробляти свої власні цитокіни: ТФР- β , ФРСТ, ІЛ-8 та ІЛ-15, α -рецептор ІЛ-8 (в англомовній літературі відомий як CXCR1), моноцитарний хемотаксичний білок-1, а також регулятор активації експресії та секреції нормальних Т-клітин, які можуть діяти на клітини аутокринно [4, 50, 93, 104]. Відповідно, запускається процес нескінченної активації ПЗК, що забезпечує прогресування фіброзу навіть за відсутності початкових тригерів активації [101].

Було показано, що на відміну від активувальних факторів ПЗК у стані спокою індуються впливом ретинолу і його метаболітів [70, 116], куркуміну (поліфенол, що міститься в куркумі) [64], мелатоніну, антрахінонового похідного реїну [102], кісткового морфогенного білка [34], троглітазону (ліганд рецептора PPAR- γ , що активується проліфератором пероксисом) [97] та кальципотріолу (ліганд рецептора вітаміну D) [95]. Нещодавно було виявлено, що



Рис. 7. Схема участі ліпополісахаридів грамнегативних кишкових бактерій у розвитку фіброзу ПЗ (за Н. G. Veger та співавт., 2018 [101])

інгібітори кінази, як-от: сорафеніб, сунітиніб, траметиніб і дактолізіб, інгібують проліферацію ПЗК і синтез ПКМ [27, 115]. Траметиніб також знижує експресію двох аутокринних медіаторів активації ПЗК: ІЛ-6 та ТФР- β [115].

На сьогодні ідентифіковано декілька внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які забезпечують активацію або стан спокою ПЗК (табл. 3) [1, 101].

Таблиця 3. ПЗК: сигнальні шляхи (за Н. G. Veger та співавт., 2018 [101])

Сигнальний шлях	Функції ПЗК
Мітоген-активована протеїнкіназа [48, 63, 69]	Експресія α -АГМ, проліферація, міграція, синтез білка ПКМ
Фосфоінозитид-3-кіназа [67, 68]	Міграція, проліферація, синтез білка ПКМ
Протеїнкіназа С [69]	Синтез білка ПКМ

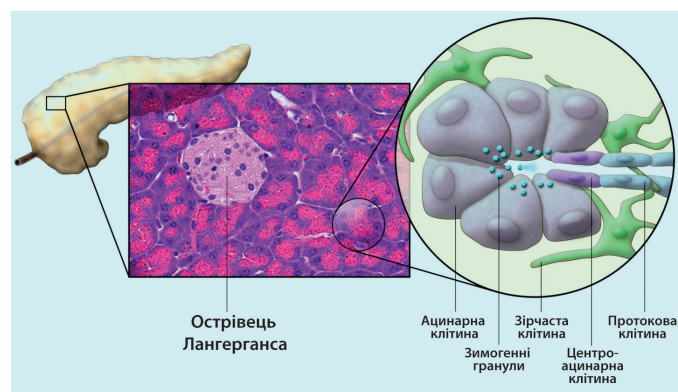


Рис. 8. Диференційований вплив алкоголю на ПЗ та печінку (за М. Bishr Omary та співавт., 2007 [15])

Сигнальний шлях	Функції ПЗК
Hedgehog-сигнальний шлях [98]	Міграція
JAK/STAT-сигнальний шлях [62]	Проліферація
Білок, що кодується геном SMADs [78]	Синтез білка ПКМ
Rho, Rho-кіназа [59]	Актиновий цитоскелет, формування волокон при стресі
Транскрипційні фактори (AP-1, NF-κB, Gli-1) [38, 98]	Активация, міграція, проліферація, синтез білка ПКМ
Wnt-ліганди та β-катенін [43]	Проліферація, експресія α-АГМ, експресія цитокінів
γ-рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPAR-γ) [96]	α-АГМ, проліферація, фагоцитоз
Внутрішньоклітинна кальцієва модуляція [37, 42, 115]	Активация ПЗК

Слід зазначити, що, незважаючи на виявлення безлічі дискретних шляхів регулювання функції ПЗК, між основними шляхами передачі сигналів існують значні перехрещення, тому модуляція одного може впливати на функції іншого [63, 67, 68]. Це має враховуватися під час розробки нових методів лікування, націлених на шляхи передачі сигналів ПЗК. Крім того, недавні дослідження показали, що низка описаних сигнальних шляхів сходиться в загальній системі вторинних посередників у ПЗК, зокрема шляхи внутрішньоклітинного кальцію [37, 42, 115]. Останнім часом увага дослідників була зосереджена на мікроРНК (miR), невеликій некодувальній РНК, що бере участь у клітинних функціях, як-от: проліферація, диференціювання, апоптоз і синтез білка. Виявлено значні відмінності між профілями miR неактивованих та активованих ПЗК, пов'язані з розвитком та зростанням, рухом та виживанням клітин [61, 94]. Інші дослідники виявили, що регуляторами апоптозу ПЗК можуть бути miR-15b і -16 через антиапоптотичний фактор Bcl-2 [94], а можливим кофактором в активації фактора росту ПЗК сполучної тканини – miR21 [20].

Припускають, що у осіб літнього віку розвивається фізіологічний вогнищевий фіброз ПЗ, який

асоціюється з протоковою папілярною гіперплазією (рис. 9).

X. Zhang та співавтори в експериментальному дослідженні довели, що тривале харчування з підвищеним вмістом жиру призводить до зростання вмісту вільних жирних кислот й активації переокисного окиснення ліпідів у тканині ПЗ, що спричиняє її пошкодження, активацію зірчастих клітин та синтезу колагену (рис. 10).

Роль ПЗК у патологічному фіброгенезі ПЗ була вивчена головним чином щодо трьох патологічних станів: гострого панкреатиту, ХП та раку ПЗ. Тоді як останні два захворювання характеризуються посиленням фіброгенезу в ПЗ, гострий панкреатит у більшості пацієнтів припиняється. Як описано нижче, ПЗК відіграють значну роль не тільки в процесі патологічного фіброгенезу при ХП та раку ПЗ, але й у процесі регенерації / відновлення ПЗ після гострого панкреатиту [101].

Гострий панкреатит

Проліферація ПЗК проявляється на ранніх стадіях гострого панкреатиту у відповідь на цитокіни та хемокіни, що секретуються пошкодженими ацинарними та запальними клітинами [28, 112]. Дослідження з використанням химерних моделей показують, що, незважаючи на збільшення популяції ПЗК, яке спостерігається в запаленій ПЗ, зумовлене переважно локальною проліферацією резидентних ПЗК, невелика частка (7–18%) популяції ПЗК може походити з циркулюючих клітин кісткового мозку [99]. Активована популяція ПЗК виділяє збільшену кількість білків ПКМ, які забезпечують основу та фізичну підтримку для регенерувальних протокових і ацинарних клітин під час фази відновлення гострого панкреатиту. На сьогодні добре відомо, що ПКМ мають ключове значення для відповідних інтегрин-пов'язаних взаємодій між клітинними мембранами та навколишнім матриксом, що, у свою чергу, необхідно для диференціювання та зростання клітин [17]. Більше того, на трансгенних тваринах з нокаутованим β₁-інтегрином показано, що відсутність експресії рецептора інтегрину на ПЗК призводить до зниження вироблення ПКМ, утруднення взаємодії ацинарних клітин з ПКМ, що зумовлює розвиток апоптозу ацинарних клітин та зменшення їх проліферації [91].

ПЗК також можуть відігравати ключову роль у лікуванні пацієнтів з тяжким некротичним

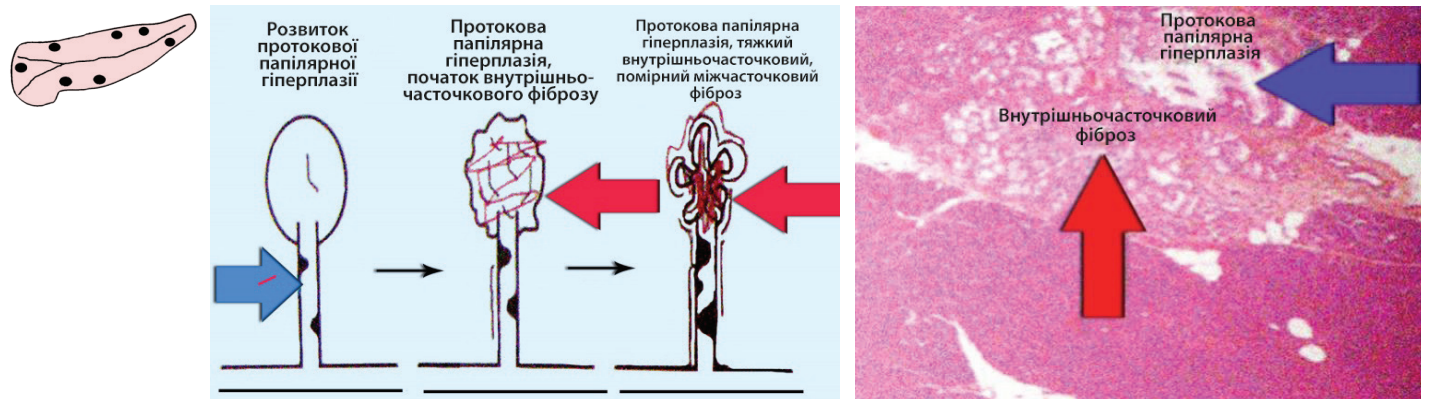


Рис. 9. Фізіологічний вогнищевий фіброз ПЗ у осіб літнього віку (за S. Detlefsen та співавт., 2005 [24])

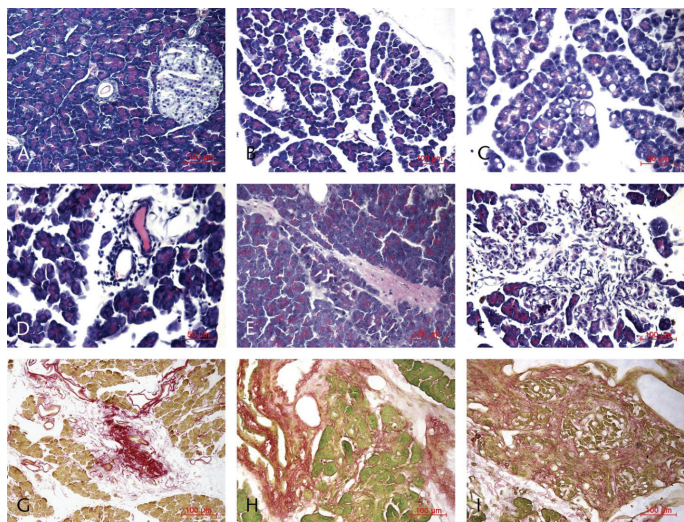


Рис. 10. Наростання вираженості фіброзу ПЗ в експериментальних тварин при високому вмісті жиру в харчуванні залежно від тривалості такої дієти (за X. Zhang та співавт., 2008 [127]): А — гістологічні зміни в контрольній групі відсутні (Н і Е, вихідне збільшення $\times 200$), але у щурів, що перебували на дієті з високим вмістом жиру протягом 2, 4 і 6 тижнів, відзначається інтерстиціальний набряк, гіперплазія капілярних судин, вогнищева дегенерація ацинусів (В), вакуолізація ацинусів і острівців (С), запальних клітин (D); Е і F — атрофія клітин ацинусів і острівців, фіброз, відкладення гемосидерину відзначається в ПЗ щурів, які перебували на високожировій дієті протягом 10–18 тижнів (Н і F; вихідне збільшення $\times 200$); G–I — забарвлення «сиріусом червоним» демонструє перидуктальний, інтер- та інтралобулярний фіброз у ПЗ щурів, що перебували на дієті з високим вмістом жиру протягом 6, 10 та 18 тижнів. У групі щурів, які отримали велику кількість жирів з їжею протягом 18 тижнів, фібротичні зміни набували характеру вузликових і локалізувалися в часточках, призводячи до руйнування острівців (збільшення $\times 200$)

панкреатитом [132]. У зрізах ПЗ осіб з тяжким некротичним панкреатитом виявляють гіперклітинні регенеративні сферичні утворення, що містять судинну грануляційну тканину, протокові клітини, залишкові часточкові елементи та ПЗК. Від країв цих сфер у навколишні тканини відходять спрямовувальні протоки, вистелені сплосченими епітеліальними клітинами та оточені «мантією» ПЗК. Передбачається, що така «мантія» забезпечує суттєвий стимул для проліферації клітин, що вистилають спрямовувальні протоки, а також для їх диференціювання в зрілі ацинарні та протокові клітини, сприяючи тим самим регенерації ПЗ [101].

Важливим етапом у повній регенерації залози після гострого панкреатиту є видалення надлишкового ПКМ та відновлення нормального співвідношення клітинних популяцій. ПЗК беруть участь у фібролізі завдяки своїй здатності продукувати матричні ферменти, що розщеплюють ММП. Усунення надлишку ПЗК може відбуватися шляхом апоптозу, повернення до стану спокою, що спостерігається при лікуванні метаболітом ретинолу третиноїном [70, 117] або лігандом рецептора вітаміну D

кальципотріолом [95]; та / або шляхом старіння, як видно з моделі панкреатиту, індукованого дибутилова хлоридом [31].

Хронічний панкреатит

Хронічне запалення ПЗ (ХП) гістологічно характеризується вираженим фіброзом, що оточує ділянки атрофованих ацинусів та деформовані протоки ПЗ [53, 112]. За останні 15 років дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували центральну роль ПЗК у цьому процесі [101].

Найбільш ранні дослідження включали гістологічне та імуногістохімічне забарвлення зрізів ПЗ у пацієнтів із ХП [13, 40]. Подвійне забарвлення для виявлення колагену та маркера активації ПЗК α -АГМ (з використанням барвника «сиріус червоний» та імуногістохімії) показало локалізацію обох ділянок забарвлення в одних і тих самих клітинах, що вказує на наявність активованих ПЗК у ділянці фіброзу ПЗ [30]. Більше того, подвійне забарвлення α -АГМ та проколагену мРНК ясно продемонструвало, що активовані ПЗК виявилися переважним джерелом колагену I у фіброзованій ПЗ [40].

При ХП ПЗК, ймовірно, активуються багатьма факторами, включно з профіброгенним ТФР- β , який, як виявилось, високо експресується у веретеноподібних клітинах у ділянках фіброзу, а також в ацинарних клітинах, розташованих близько до ділянок фіброзу (але не в ацинарних клітинах далеко від цих ділянок), що підтверджує думку про те, що ТФР- β справляє на ПЗК паракринну та аутокринну дію для стимуляції, активації клітин [40]. Крім того, рецептор такого мітогенного та хемотаксичного фактора, як ФРТ, активується в ділянках фіброзу, тим самим запускаючи можливий механізм збільшення проліферації та міграції ПЗК в уражені ділянки при запаленні ПЗ [40]. Не можна не згадати про фактор росту нервів, що локалізується в зонах фіброзу та асоціюється з болем при ХП через свою здатність викликати зростання аксонів нейронів [32]; а також про окиснювальний стрес, вплив якого підтверджує виражене забарвлення маркера окиснювального стресу 4-гідроксинафеналу [92].

Хоча дослідження на тканині людини дозволяють легко виявити наявність активованих ПЗК та відповідних активувальних факторів *in situ*, але саме дослідження на тваринах дали можливість встановити хронологічну послідовність явищ у розвитку фіброзу та роль ПЗК у фіброгенезі. У літературі наведено відомості про безліч різних експериментальних моделей ХП / фіброзу ПЗ у мишей та щурів [5]. Підходи до індукування фіброзу в цих моделях включають повторюване гостре ураження ПЗ шляхом багаторазового введення церулеїну [75] або інгібітора супероксиддисмутази [66]; введення токсинів у протоку ПЗ [29, 40, 66]; постійне введення етанолу тваринам з подальшим введенням церулеїну [103, 105], циклоспорину [39] або ендотоксину [109] (останній варіант вважається більш патофізіологічно обґрунтованим підходом, враховуючи чітко продемонстроване підвищення рівня сироваткового ендотоксину в осіб, що зловживають алкоголем [33]); трансгенні методи, що включають

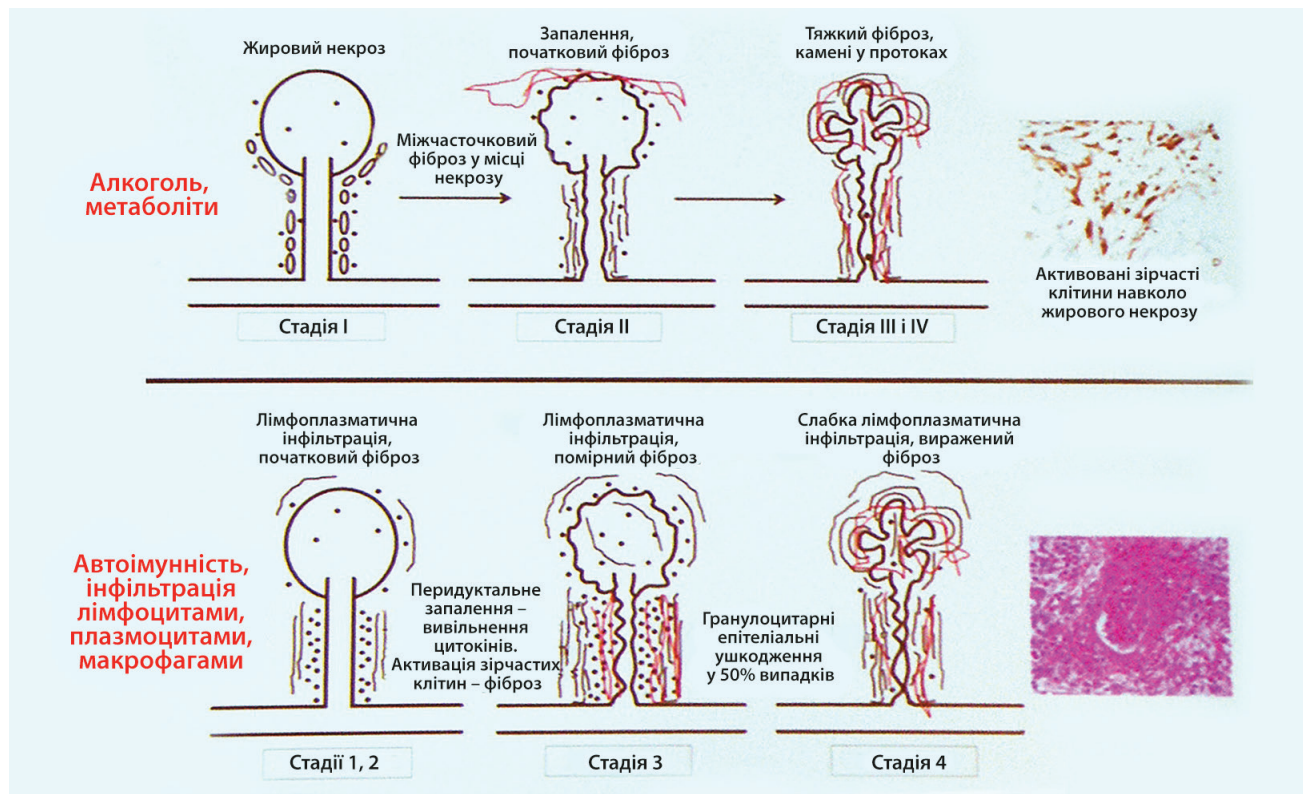


Рис. 11. Особливості розвитку фіброзу ПЗ залежно від етіології ХП (за S. Detlefsen та співавт., 2006, 2008 [23, 25])

надмірну експресію цитокінів або профіброгенних факторів, як-от: ІЛ-1 β , ТФР- β , гепарин-зв'язувальний епідермальний фактор росту [16, 58]. Також використовувалися щури, у яких розвивався спонтанний ХП (щури WBN-Kob [77]) та цукровий діабет 2-го типу (щури Гото – Какідзакі) [125].

Результати зазначених вище досліджень показують, що відомі фактори активації ПЗК (ТФР- β , ФРТ, окиснювальний стрес тощо) «включаються» на ранніх стадіях ураження ПЗ, що призводить до активації ПЗК (про це свідчать проліферація та посилення синтезу ПКМ). Збільшення кількості ПЗК відбувається переважно з популяції резидентних ПЗК, хоча невелика частина (5–18%) може виходити з поліпотентних клітин кісткового мозку, що циркулюють у крові [113]. Як зазначено вище, здатність активованих ПЗК виробляти ендogenousні цитокіни, які діють на клітини автокринно, призводить до нескінченного повторення процесу активації ПЗК і, зрештою, до патологічного фіброзу [101].

Обговорюються механізми розвитку та види фіброзу при різних етіологічних варіантах ХП. Так, для алкогольного ХП характерний переважно міжчасточковий фіброз, а для автоімунного – здебільшого перидуктальний фіброз (рис. 11).

Хоча більша частина описаних моделей зосереджена на участі ПЗК у фіброзі екзокринної тканини ПЗ, у недавніх дослідженнях було висунуто припущення про участь ПЗК і у фіброзі ендокринної тканини ПЗ. Випробування на тваринних моделях цукрового діабету (щури Гото – Какідзакі [125] та миші db / db [118]) показали наявність активованих ПЗК у ділянках фіброзу всередині та навколо острівців Лангерганса. Продемонстровано, що ПЗК

пригнічують секрецію інсуліну β -клітинами, а також стимулюють апоптоз β -клітин; ця дія ПЗК на β -клітини посилюється гіперглікемією [51]. Більше того, повторні введення церулеїну викликають тяжкий ХП у мишей з гіперглікемією, ніж у тварин з нормоглікемією [124]. Ці дані свідчать про наявність зворотного зв'язку між ПЗК і функцією острівцевих клітин та підтримують уявлення про активну роль ПЗК у патогенезі цукрового діабету на тлі ХП [101, 131].

Важливі для практики дослідження при ХП з ураженим фіброзом ПЗ стосуються ефекту замісної терапії мінімікросферичним ферментним препаратом при внутрішньосекреторній недостатності органа. Так, А. Коп та співавтори обстежили 17 хворих на ХП і зовнішньо- та внутрішньосекреторну недостатність ПЗ. Усім пацієнтам призначали мінімікросферичний ферментний препарат, доза якого залежала від ступеня панкреатичної недостатності. У хворих вірогідно збільшилися маса тіла та рівень альбуміну в крові. Дозу інсуліну довелося під час прийому ферментного препарату підвищити, що пояснюється поліпшенням засвоєння вуглеводів. Однак у пацієнтів вірогідно зменшилася частота епізодів гіпоглікемії, рідше виникала необхідність у зміні дози інсуліну. До призначення ферментного препарату 16 з 17 хворих потребували людського інсуліну, після – лише 10 осіб потребували такого інсуліну, решті 7 хворим було призначено аналоги [54].

Зважаючи на те, що у разі розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ при ХП внаслідок фіброзу та атрофії паренхіми залози підвищується смертність пацієнтів і зменшується вік, коли настає летальний кінець, можна з більшою ймовірністю

стверджувати, що замісна терапія із застосуванням сучасного мінімікросферичного препарату сприятиме збільшенню тривалості життя хворих [22].

Н. В. Корочанська зі співавторами показала, що замісна терапія в адекватних дозах (40–50 тис. ОД FIP на основний прийом їжі та 20–25 тис. ОД FIP на проміжний) знижує ризик розвитку аденокарциноми ПЗ на фоні ХП [2]. При 8-річному спостереженні 54 пацієнтів з ускладненими формами ХП з диспластичними змінами протокового епітелію, яким своєчасно було проведено хірургічне лікування та які отримували тривалу замісну терапію ферментним препаратом, у жодному випадку не виявлено ракової трансформації в ПЗ [2].

І. В. Маєв зі співавторами показав, що лікування ферментним препаратом сприяло не тільки усуненню болю у хворих на ХП, але й зниженню рівня прозапальних (ІЛ-8, ФНП- α) та збільшенню показника протизапального цитокіну (ІЛ-10) у крові, а також поліпшенню сонографічної картини ПЗ [3]. На тлі ферментної замісної терапії значно знизилася середня значення трансформувального фактора зростання, що свідчить про зменшення вираженості процесів фіброгенезу ПЗ. Автори дійшли висновку, що ферментна терапія знижуючи секреторне напруження ПЗ та больовий синдром, призводить до зменшення запальних змін паренхіми органа, сприяє гальмуванню фіброзу секреторної частини ПЗ [3].

Оборотний розвиток фіброзу ПЗ

За останнє десятиліття досягнення в розумінні біології ПЗК, особливо щодо їх ключової ролі в фіброзі ПЗ при ХП, стали основою досліджень, спрямованих на розробку цільових підходів до пригнічення процесу активації ПЗК, щоб запобігти процесу фіброзу, уповільнити його та / або сприяти оборотному його розвитку, і тим самим загальмувати прогресування захворювання. До сьогодні більшість цих нових методів лікування використовувалися в основному на експериментальних моделях. Вони включають пригнічення профіброгенних факторів росту ТФР- β і ФНП- α [44, 71, 84]; антиоксиданти, як-от: вітаміни Е [36], елагова кислота, рослинний поліфенол [100] та сальвіанолова кислота, фітотерапія [57]; інгібітори протеаз [35]; модуляцію сигнальних молекул (наприклад зв'язування троглітазону з PPAR- γ [97]; створення стану спокою ПЗК, індукованого ретиноевою кислотою за допомогою пригнічення шляху Wnt-катеніну [116]); інгібування синтезу колагену шляхом спрямованого на ПЗК впливу колагеном мРНК [47]; похідне антрахінону Rhein [102] та флавоноїд апігенін [21]; аналог простагліцину ONO-1301, який інгібує вироблення прозапальних та профіброгенних цитокінів [76]; у разі алкогольного панкреатиту — відмова від вживання алкоголю [107]. Деякі автори вважають, що антифібротичну дію при ХП в клінічній практиці можуть чинити камостату мезилат [73], інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту [56], антагоніст рецепторів ангіотензину II [121], антиоксиданти — вітаміни А, Е, D, поліфенол [36; 127–130], інгібітор ЦОГ-2 — рофекоксиб [89], інгібітор ТФР- β [74], PPAR- γ ліганд — препарат троглітазону [97, 106], канабіноїди [72].

Список потенційних методів лікування — вражаюче досягнення в цій галузі, яке має стати основою для проведення клінічних досліджень, що дозволять оцінити ефективність цих підходів при лікуванні людей із ХП [101].

Рак ПЗ

Протокова аденокарцинома ПЗ характеризується надмірною стромальною / десмопластичною реакцією, що оточує елементи пухлини. Ця фіброзна строма складається з білків ПКМ, зокрема колагену типу I, фібронектину і ламініну, неколагенових факторів, як-от: глікозаміноглікани (наприклад гіалуронан), глікопротеїни і протеоглікани, та кількох типів клітин, зокрема ПЗК, ендотеліальних клітин. Дослідження зрізів тканини раку ПЗ людини, що включають подвійне забарвлення ПЗК-селективними маркерами та гібридизацію *in situ* мРНК колагену, на сьогодні однозначно встановили, що ПЗК є основним джерелом фіброзу тканини раку ПЗ (рис. 12) [8].

Крім того, активовані ПЗК було виявлено навколо ранніх (передракових) уражень ПЗ (PanIN), що вказує на те, що активація ПЗК є ранньою ознакою канцерогенезу [9]. Зафіксовано зв'язок між поширенням активованих ПЗК у стромі та несприятливим клінічним результатом (за оцінкою загальної виживаності) [30, 111].

Стає все очевиднішим, що роль ПЗК у розвитку раку ПЗ виходить за рамки простого продукування фіброзної стромі. Використання підходів *in vitro* (спільна культура ПЗК та ракових клітин) та *in vivo* (підшкірні ксенотрансплантати, ортотопічні імпланти, генно-інженерні моделі) дозволило виявити тісну двоспрямовану взаємодію між ПЗК та раковими клітинами, що спричиняє локальне зростання пухлини та віддалене метастазування [11]. Ракові клітини ПЗ викликають активацію ПЗК, про що свідчить збільшення проліферації, продукція ПКМ та його міграція. Ці ефекти опосередковані такими факторами, як ТФР- β , фактор росту фібробластів, ФРТ [14], ЦОГ-2 (фермент, що бере участь у перетворенні арахідонової кислоти на простагландин) [123] і фактор трилісника-1 (стабільний секреторний білок, який активується при раку ПЗ, але не експресується в здоровому органі) [12]. У свою чергу, ПЗК значно збільшують проліферацію ракових клітин ПЗ, одночасно інгібуючи їх апоптоз [122], тим самим підвищуючи виживання ракових клітин. ПЗК також стимулюють міграцію ракових клітин (рис. 13).

Накопичуються докази перехресної взаємодії ПЗК з пухлинними клітинами, що, у свою чергу, спричиняє глибоку десмоплазію пухлини, яка відзначається при раку ПЗ. Такий прямий або непрямий міжклітинний діалог може також обумовлювати інвазію пухлини і, можливо, ангіогенез, хоча роль зірчастих клітин в ангіогенезі більше вивчена в печінці. Можуть бути залучені інші клітини ПЗ (наприклад ацинарні, протокові, ендотеліальні клітини та лейкоцити). Цей ефект пов'язаний з посиленням епітеліально-мезенхімальної трансформації ракових клітин (про що свідчить підвищена експресія мезенхімальних маркерів, як-от Snail та віментин, пов'язана з відповідним зниженням експресії

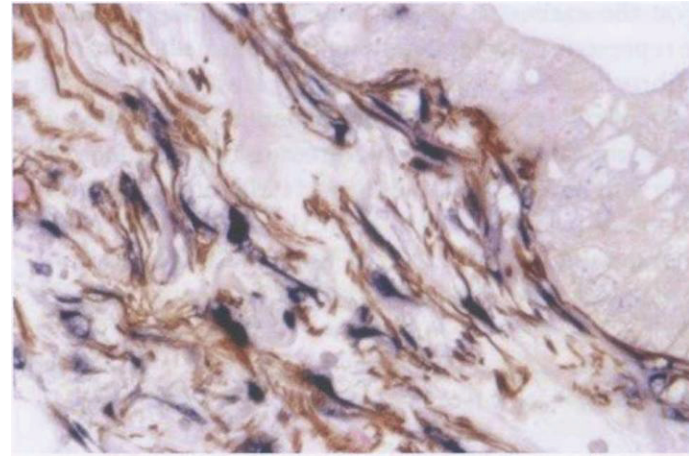
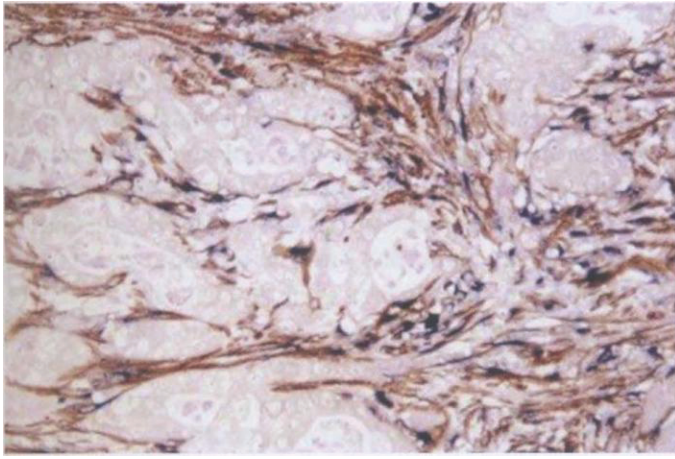


Рис. 12. Зображення зрізу тканини аденокарциноми ПЗ людини при малому і великому збільшенні, з подвійним забарвленням для α -АГМ і мРНК колагену (за М. V. Arpe та співавт., 2004 [8]). Імуногістохімічне забарвлення для α -АГМ (коричневий) у поєднанні з гібридизацією *in situ* для мРНК колагену (синій) виявляє локалізацію обох секторів у ділянці строми зрізу без забарвлення в пухлинних клітинах. Цей факт вказує на те, що ПЗК є основним джерелом колагену в стромі раку ПЗ

епітеліального маркера, зокрема Е-кадгерину) [12, 52]. Встановлено, що при впливі ПЗК на ракові клітини вони набувають ознак стовбурових клітин — вважається, що такий тип клітин відповідає за схильність раку ПЗ до рецидивів [41]. N. Ikenaga та співавтори [46] виявили різновид ПЗК, пов'язаних з раком і таких, що впливають на міграцію та проліферацію ракових клітин більш агресивно порівняно з вихідною популяцією. Цей різновид ПЗК демонструє підвищену експресію CD10 (ММП, асоційованої з клітинною мембраною), що здатна руйнувати базальну мембрану, сприяючи цим проникненню ПЗК в навколишні тканини, а також у кровоносні судини. ПЗК-індукована проліферація ракових клітин опосередковується, принаймні частково, ФРТ [119], тоді як фактор росту гепатоцитів відіграє значну роль у ПЗК-індукованій міграції ракових клітин [87]. Інші можливі фактори, що потребують подальшого вивчення як імовірні медіатори, включають інсуліноподібний фактор росту [83], епідермальний фактор росту, ТФР- β та інші прозапальні цитокіни. Взаємодія ПЗК з іншими типами клітин у стромі,

як-от: ендотеліальні клітини (що впливають на ангиогенез), імунні клітини (що сприяють ухиленню від нагляду імунної системи) та нейрональні клітини, все частіше є предметом досліджень [88].

Вважається, що фіброзна строма спричиняє хімотерапевтичну резистентність, становлячи собою фізичний бар'єр для проникнення препаратів у ракові клітини. Однак накопичувані дані вказують на те, що ПЗК можуть також безпосередньо впливати на реакцію ракових клітин при застосуванні хімотерапевтичних агентів за допомогою вироблення стромального фактора 1 α , який впливає на його рецептор CXCR4 на ракових клітинах для фосфорилування сигнальних шляхів, що знаходяться нижче, включно з мітоген-активованою протеїнкіназою та фосфоінозитид-3-кіназою у ракових клітинах. Це індукує вироблення раковими клітинами ІЛ-6, що чинить аутокринний ефект для захисту клітин від апоптозу, спричиненого гемцитабіном [126]. Було виявлено, що самі ПЗК виживають після хімотерапевтичної терапії та демонструють ще більш активований фенотип після лікування — особливість,

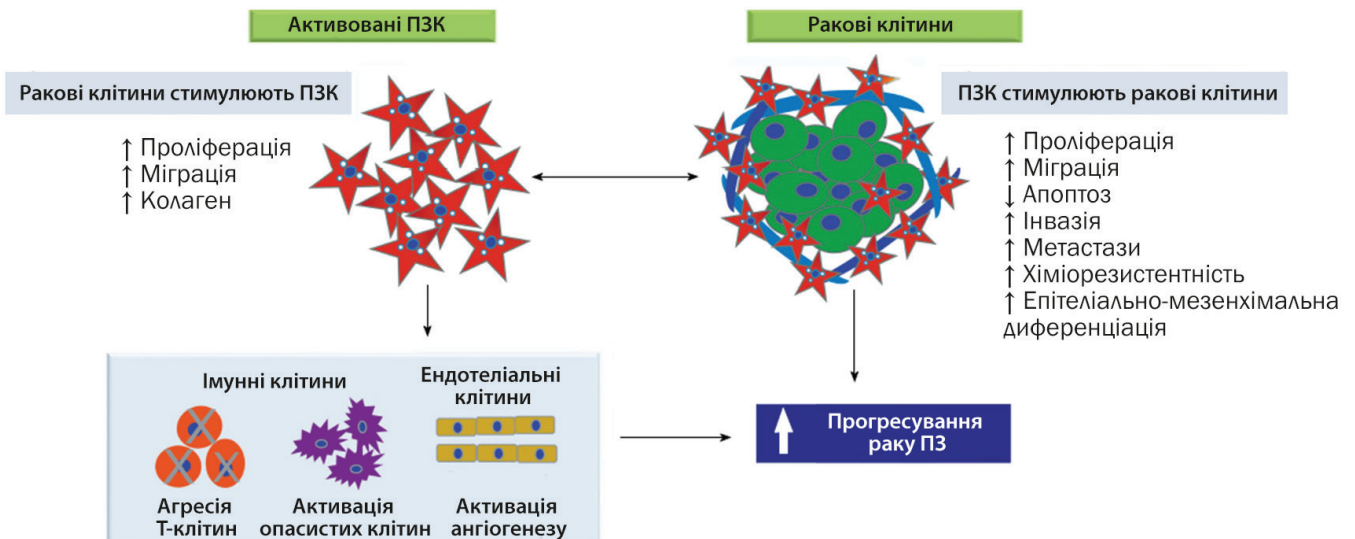


Рис. 13. Вплив ПЗК на інвазію пухлинних клітин та десмоплазію (R. Vunigeri та співавт., 2017 [18])

яка може дозволити ПЗК індукувати проліферацію залишкових ніш ракових стовбурових клітин, тим самим спричиняючи рецидив раку [19].

Хоча на сьогодні маса фактичних даних підтверджує роль ПЗК у прогресуванні раку ПЗ, у двох недавніх дослідженнях таку функцію ПЗК було поставлено під сумнів. У цих дослідженнях показано, що умовне виснаження α -АГМ міофібробластів [79] або націлювання на певний сигнальний шлях (шлях hedgehog) [90] на мишацькій моделі раку ПЗ парадоксальним чином призводило до зниження виживаності тварин. Ці суперечливі результати можна пояснити тим, що вплив ПЗК на розвиток раку є динамічним та залежним від стадії процесом. Наявність активованих ПЗК на ранніх стадіях раку ПЗ (PanIN) може бути захисною реакцією в залозі, оскільки фіброз, запущений ПЗК, можливо, є спробою відокремити злоякісні клітини від здорових клітин ПЗ. У міру прогресування захворювання ракові клітини можуть долати цей «захисний бар'єр» та використовувати ПЗК у своїх цілях, перетворюючи їх на «допоміжні» клітини [101].

Останнім часом значну увагу привертає терапевтичний вплив на ПЗК та мікрооточення для поліпшення результату у разі раку ПЗ. Ці дослідження в основному включають доклінічні моделі раку ПЗ, хоча деякі з них вже перейшли на етап ранніх клінічних випробувань, які демонструють обнадійливі, хоча й скромні результати [10, 88].

Висновки

Таким чином, на сьогодні однозначно встановлено, що клітини, відповідальні за фіброгенез у ПЗ, — це ПЗК. У здоровому стані ПЗК підтримують баланс між продукцією та руйнуванням ПКМ, тим самим забезпечуючи нормальний стан ПКМ у залозі. Накопичені дані свідчать про те, що у здоровій ПЗ ПЗК можуть також відігравати додаткову роль як клітини-попередники, імунні та проміжні клітини в холецистокінін-регульованій екзокринній панкреатичній секреції. При патології ПЗК переходять до активованого міофібробластоподібного стану, продукують надмірну кількість білків ПКМ. При

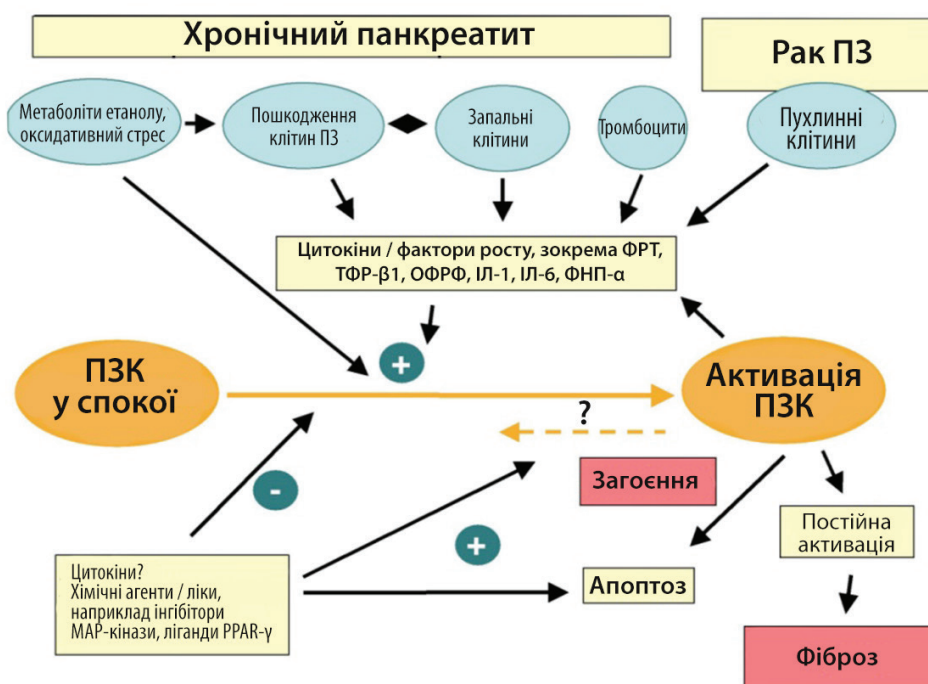


Рис. 14. Активация ПЗК та їх роль при панкреатиті та раку ПЗ (за P. Jaster та співавт., 2004 [49]). Профіброгенні медіатори, як-от: метаболіти етанолу, цитокіни, фактори росту, викликають перехід клітин в активний стан. При надмірно тривалій активації клітин, наприклад при патології, що має постійний перебіг, прогресує фіброз ПЗ

Примітки: ОФРФ — основний фактор росту фібробластів, MAP-кіназа — мітоген-активована протеїнкіназа.

обмеженій активації, у разі припинення гострого панкреатиту, ПЗК можуть сприяти процесу регенерації / відновлення. Однак безперервна активація клітин, що спостерігається при ХП та раку ПЗ, зрештою призводить до патологічного фіброзу. За даними сучасних досліджень, як при ХП, так і при раку ПЗ ПЗК беруть участь у фіброгенезі. Встановлено, що при ХП ПЗК спричиняють порушення функції острівцевих β -клітин [131], а при раку ПЗ ПЗК тісно взаємодіють з раковими клітинами та іншими стромальними клітинами, спричиняючи прогресування раку (рис. 14).

Розуміння біології цих багатофункціональних ПЗК стане основою розробки нових терапевтичних підходів до лікування пацієнтів з такими захворюваннями, як ХП та рак ПЗ [101].

І насамкінець наводимо висловлювання Юліана Семенова, вкладене в уста Штірліца у 8-й серії «Сімнадцяти миттєвостей весни»: «Нас усіх губить відсутність зухвалості в перспективному баченні проблем». Тож, дерзаймо! Адже перспективи розробки реальних методів гальмування фіброзу ПЗ того варті!

Список літератури:

1. Ахмедов А., Гаус О. В. Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите. Вестник Клуба панкреатологов. 2019; 2: 20–24.
2. Корочанская Н. В., Рогаль М. Л., Гришина И. Ю. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации хронического панкреатита. Гастро News. 2008; 5: 46–50.
3. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Дозозависимая терапия полиферментными препаратами. Врач. 2003; 12: 1–4.
4. Andoh A., Takaya H., Saotome T. et al. Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Gastroenterology*. 2000; 119(1): 211–9. <http://doi.org/10.1053/gast.2000.8538>.
5. Apte M., Pirola R., Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid. Redox Signal*. 2011; 15(10): 2711–22. <http://doi.org/10.1089/ars.2011.4079>.
6. Apte M., Pirola R. C., Wilson J. S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2015; 31(5): 416–23. <http://doi.org/10.1097/MOG.000000000000196>.
7. Apte M., Haber P., Applegate T. et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut*. 1998; 43(1): 128–33. <http://doi.org/10.1136/gut.43.1.128>.
8. Apte M., Park S., Phillips P. et al. Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells. *Pancreas*. 2004; 29(3): 179–87. <http://doi.org/10.1097/00006676-200410000-00002>.
9. Apte M., Wilson J., Lugea A. et al. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology*. 2013; 144(6): 1210–9. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.11.037>.
10. Apte M., Wilson J. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells. *J Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 27(2): 69–74. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07000.x>.
11. Apte M., Xu Z., Pothula S. et al. Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too! *Pancreatol*. 2015; 15(4): S32–8. <http://doi.org/10.1016/j.pan.2015.02.013>.
12. Arumugam T., Brandt W., Ramachandran V. et al. Trefoil factor 1 stimulates both pancreatic cancer and stellate cells and increases metastasis. *Pancreas*. 2011; 40(6): 815–22. <http://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31821f6927>.
13. Bachem M., Schneider E., Gross H. et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*. 1998; 115(2): 421–32. [http://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70209-4](http://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70209-4).
14. Bachem M., Schünemann M., Ramadani M. et al. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells. *Gastroenterology*. 2005; 128(4): 907–21. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.036>.
15. Omary M., Lugea A., Lowe A. et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J. Clin. Invest*. 2007; 117(1): 50–9. <http://doi.org/10.1172/JCI30082>.
16. Blaine S., Ray K., Branch K. et al. Epidermal growth factor receptor regulates pancreatic fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2009; 297(3): G434–41. <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00152.2009>.
17. Brizzi M., Tarone G., Defilippi P. Extracellular matrix, integrins, and growth factors as tailors of the stem cell niche. *Curr. Opin. Cell Biol*. 2012; 24(5): 645–51. <http://doi.org/10.1016/j.ceb.2012.07.001>.
18. Bynigeri R., Jakkampudi A., Jangala R. et al. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23(3): 382–405. <http://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.382>.
19. Cabrera M., Tilahun E., Nakles R. et al. Human pancreatic cancer-associated stellate cells remain activated after in vivo chemoradiation. *Front. Oncol*. 2014; 4: 102. <http://doi.org/10.3389/fonc.2014.00102>.
20. Charrier A., Chen R., Chen L. et al. Connective tissue growth factor (CCN2) and microRNA-21 are components of a positive feedback loop in pancreatic stellate cells (PSC) during chronic pancreatitis and are exported in PSC-derived exosomes. *J. Cell Commun. Signal*. 2014; 8(2): 147–56. <http://doi.org/10.1007/s12079-014-0220-3>.
21. Chen H., Mrazek A., Wang X. et al. Design, synthesis, and characterization of novel apigenin analogues that suppress pancreatic stellate cell proliferation in vitro and associated pancreatic fibrosis in vivo. *Bioorg. Med. Chem*. 2014; 22(13): 3393–404. <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.04.043>.
22. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Sendra N., Iglesias-Garcia J. et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018; 52(8): e63–e72. <http://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000917>.
23. Detlefsen S., Sipos B., Feyerabend B. et al. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines. *Mod. Pathol*. 2006; 19(8): 1019–26. <http://doi.org/10.1038/modpathol.3800613>.
24. Detlefsen S., Sipos B., Feyerabend B. et al. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia. *Virchows Arch*. 2005; 447(5): 800–5. <http://doi.org/10.1007/s00428-005-0032-1>.
25. Detlefsen S., Sipos B., Zhao J. et al. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am. J. Surg. Pathol*. 2008; 32(7): 986–95. <http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31815d2583>.
26. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Dominguez-Munoz J. E. Ed. A Blackwell Publishing Company; 2021. 698 p.
27. Elsner A., Lange F., Fitzner B. et al. Distinct antifibrogenic effects of erlotinib, sunitinib and sorafenib on rat pancreatic stellate cells. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(24): 7914–25. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7914>.
28. Elsässer H., Adler G., Kern H. Time course and cellular source of pancreatic regeneration following acute pancreatitis in the rat. *Pancreas*. 1986; 1(5): 421–9.

- <http://doi.org/10.1097/00006676-198609000-00006>.
29. Emmrich J., Weber I., Sparmann G. et al. Activation of pancreatic stellate cells in experimental chronic pancreatitis in rats. *Gastroenterology*. 2000; 118: A166.
 30. Erkan M., Michalski C. W., Rieder S. et al. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 200; 6(10): 1155–61. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.05.006>.
 31. Fitzner B., Müller S., Walther M. et al. Senescence determines the fate of activated rat pancreatic stellate cells. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16(11): 2620–30. <http://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01573.x>.
 32. Friess H., Zhu Z., di Mola F. et al. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 1999; 230(5): 615–24. <http://doi.org/10.1097/0000658-199911000-00002>.
 33. Fukui H., Brauner B., Bode J. et al. Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay. *J. Hepatol.* 1991; 12(2): 162–9. [http://doi.org/10.1016/0168-8278\(91\)90933-3](http://doi.org/10.1016/0168-8278(91)90933-3).
 34. Gao X., Cao Y., Staloch D. et al. Bone morphogenetic protein signaling protects against cerulein-induced pancreatic fibrosis. *PLoS One*. 2014; 9(2): e89114. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0089114>.
 35. Gibo J., Ito T., Kawabe K. et al. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab Invest*. 2005; 85(1): 75–89. <http://doi.org/10.1038/labinvest.3700203>.
 36. Gómez J., Molero X., Vaquero E. et al. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with development of chronic pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 287(1): G162–9. <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00333.2003>.
 37. Gryshchenko O., Gerasimenko J., Gerasimenko O. et al. Ca(2+) signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca(2+) channel blockade. *J. Physiol.* 2016; 594(2): 281–93. <http://doi.org/10.1113/JP271468>.
 38. Gukovskaya A., Mouria M., Gukovsky I. et al. Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology*. 2002; 122: 106–118.
 39. Gukovsky I., Lugea A., Shahsahebi M. et al. A rat model reproducing key pathological responses of alcoholic chronic pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 294(1): G68–79. <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00006.2007>.
 40. Haber P., Keogh G., Apte M. et al. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1999; 155(4): 1087–95. [http://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65211-X](http://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65211-X).
 41. Hamada S., Masamune A., Takikawa T. et al. Pancreatic stellate cells enhance stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 421(2): 349–54. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.04.014>.
 42. Hennigs J., Seiz O., Spiro J. et al. Molecular basis of P2-receptor-mediated calcium signaling in activated pancreatic stellate cells. *Pancreas*. 2011; 40(5): 740–6. <http://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31821b5b68>.
 43. Hu Y., Wan R., Yu G. et al. Imbalance of Wnt/Dkk negative feedback promotes persistent activation of pancreatic stellate cells in chronic pancreatitis. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95145. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0095145>.
 44. Hughes C., Gaber L., Mohey el-Din A. et al. Inhibition of TNF alpha improves survival in an experimental model of acute pancreatitis. *Am. Surg.* 1996; 62(1): 8–13.
 45. Ikejiri N. The vitamin A-storing cells in the human and rat pancreas. *Kurume Med. J.* 1990; 37(2): 67–81. <http://doi.org/10.2739/kurumemedj.37.67>.
 46. Ikenaga N., Ohuchida K., Mizumoto K. et al. CD10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2010; 139(3): 1041–51. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.084>.
 47. Ishiwatari H., Sato Y., Murase K. et al. Treatment of pancreatic fibrosis with siRNA against a collagen-specific chaperone in vitamin A-coupled liposomes. *Gut*. 2013; 62(9): 1328–39. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301746>.
 48. Jaster R., Sparmann G., Emmrich J. et al. Extracellular signal regulated kinases are key mediators of mitogenic signals in rat pancreatic stellate cells. *Gut*. 2002; 51(4): 579–84. <http://doi.org/10.1136/gut.51.4.579>.
 49. Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function. *Mol. Cancer*. 2004; 3: 26. <http://doi.org/10.1186/1476-4598-3-26>.
 50. Karger A., Fitzner B., Brock P. et al. Molecular insights into connective tissue growth factor action in rat pancreatic stellate cells. *Cell Signal*. 2008; 20(10): 1865–72. <http://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.06.016>.
 51. Kikuta K., Masamune A., Hamada S. et al. Pancreatic stellate cells reduce insulin expression and induce apoptosis in pancreatic beta-cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 433: 292–297.
 52. Kikuta K., Masamune A., Watanabe T. et al. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 403: 380–384.
 53. Kloppel G. Pathology of chronic pancreatitis and pancreatic pain. *Acta Chir. Scand.* 1990; 156: 261–265.
 54. Kon A., Tando Y., Yanagimachi M. et al. The study on the treatment of pancreatic steatorrhea and pancreatic diabetes for patients with pancreatic insufficiency. Abstracts of papers submitted to the Joint 40th anniversary meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society, Honolulu (Hawaii). *Pancreas*. 2009; 38(8): 1019.
 55. Kordes C., Sawitza I., Haussinger D. Hepatic and pancreatic stellate cells in focus. *Biol. Chem.* 2009; 390: 1003–1012.
 56. Kuno A., Yamada T., Masuda K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology*. 2003; 124(4): 1010–9.

57. Lu X., Dong X., Fu Y. et al. Protective effect of salvianolic acid B on chronic pancreatitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid solution in rats. *Pancreas*. 2009; 38: 71–77.
58. Marrache F., Tu S., Bhagat G. et al. Overexpression of interleukin-1beta in the murine pancreas results in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1277–1287.
59. Masamune A., Kikuta K., Satoh M. et al. Rho kinase inhibitors block activation of pancreatic stellate cells. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 140: 1292–1302.
60. Masamune A., Kikuta K., Watanabe T. et al. Pancreatic stellate cells express Toll-like receptors. *J. Gastroenterol.* 2008; 43: 352–362.
61. Masamune A., Nakano E., Hamada S. et al. Alteration of the microRNA expression profile during the activation of pancreatic stellate cells. *Scand J. Gastroenterol.* 2014; 49: 323–331.
62. Masamune A., Satoh M., Kikuta K. et al. Activation of JAK-STAT pathway is required for platelet-derived growth factor-induced proliferation of pancreatic stellate cells. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 3385–3391.
63. Masamune A., Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *J. Gastroenterol.* 2009; 44: 249–260.
64. Masamune A., Suzuki N., Kikuta K. et al. Curcumin blocks activation of pancreatic stellate cells. *J. Cell Biochem.* 2006; 97: 1080–1093.
65. Mato E., Lucas M., Petriz J. et al. Identification of a pancreatic stellate cell population with properties of progenitor cells: new role for stellate cells in the pancreas. *Biochem. J.* 2009; 421: 181–191.
66. Matsumura N., Ochi K., Ichimura M. et al. Study on free radicals and pancreatic fibrosis — pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor. *Pancreas*. 2001; 22: 53–57.
67. McCarroll J., Phillips P., Santucci N. et al. Alcoholic pancreatic fibrosis: role of the phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-K) and protein kinase C (PKC) pathways in pancreatic stellate cells. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 29: 347.
68. McCarroll J., Phillips P., Kumar R. et al. Pancreatic stellate cell migration: role of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) pathway. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67: 1215–1225.
69. McCarroll J., Phillips P., Park S. et al. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? *Pancreas*. 2003; 27: 150–160.
70. McCarroll J., Phillips P., Santucci N. et al. Vitamin A induces quiescence in culture-activated pancreatic stellate cells — potential as an anti-fibrotic agent? *Pancreas*. 2003; 27: 396.
71. Menke A., Yamaguchi H., Gress T. et al. Extracellular matrix is reduced by inhibition of transforming growth factor beta1 in pancreatitis in the rat. *Gastroenterology*. 1997; 113: 295–303.
72. Michalski C. W., Maier M., Erkan M. et al. Cannabinoids Reduce Markers of Inflammation and Fibrosis in Pancreatic Stellate Cells. *PLoS One*. 2008; 3(2): e1701.
73. Motoo Y. Antiproteases in the treatment of chronic pancreatitis. *JOP*. 2007; 8(4): 533–7.
74. Nagashio Y., Ueno H., Imamura M. et al. Inhibition of transforming growth factor beta decreases pancreatic fibrosis and protects the pancreas against chronic injury in mice. *Lab. Invest.* 2004; 84(12): 1610–8.
75. Neuschwander-Tetri B., Burton F., Presti M. et al. Repetitive self-limited acute pancreatitis induces pancreatic fibrogenesis in the mouse. *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45: 665–674.
76. Niina Y., Ito T., Oono T. et al. A sustained prostacyclin analog, ONO-1301, attenuates pancreatic fibrosis in experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Pancreatol.* 2014; 14: 201–210.
77. Ohashi K., Kim J., Hara H. et al. WBN/Kob rats. A new spontaneously occurring model of chronic pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 1990; 6: 231–247.
78. Ohnishi H., Miyata T., Yasuda H. et al. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta 1 regulation of pancreatic stellate cellular functions. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 8873–8878.
79. Ozdemir B., Pentcheva-Hoang T., Carstens J. et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. *Cancer Cell*. 2014; 25: 719–734.
80. *Pancreas — pathological practice and research*. Ed. K. Suda. Basel et al.: Karger. 2007. 318 p.
81. *Pancreatitis: medical and surgical management*. Eds.: D. B. Adams et al. Chichester: Wiley Blackwell. 2017. 326 p.
82. *Pancreatology: a clinical casebook*. Eds.: T. B. Gardner, K. D. Smith. Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG. 2017. 193 p.
83. Patel M., Collins J., Benyon C. et al. Pancreatic stellate cells express IGF-1 and insulin receptors: implications for treatment of pancreatic fibrosis / 42nd European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatol.* 2010; 10: 272.
84. Pereda J., Sabater L., Cassinello N. et al. Effect of simultaneous inhibition of TNF-alpha production and xanthine oxidase in experimental acute pancreatitis: the role of mitogen activated protein kinases. *Ann. Surg.* 2004; 240: 108–116.
85. Phillips P., McCarroll J., Park S. et al. Pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases — implications for extracellular matrix turnover. *Gut*. 2003; 52: 275–282.
86. Phillips P., Yang L., Shulkes A. et al. Pancreatic stellate cells produce acetylcholine and may play a role in pancreatic exocrine secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 17397–17402.
87. Pothula S., Xu Z., Goldstein D. et al. Hepatocyte growth factor inhibition: a novel therapeutic approach in pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*. 2016; 114: 269–280.
88. Pothula S., Xu Z., Goldstein D. et al. Key role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2016; 381: 194–200.
89. Reding T., Bimmler D., Perren A. et al. A selective COX-2 inhibitor suppresses chronic pancreatitis in an animal model (WBN/Kob rats): significant reduction

- of macrophage infiltration and fibrosis. *Gut*. 2006; 55(8): 1165–73.
90. Rhim A., Oberstein P., Thomas D. et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2014; 25: 735–747.
 91. Riopel M., Li J., Liu S. et al. pi integrin-extracellular matrix interactions are essential for maintaining exocrine pancreas architecture and function. *Lab. Invest*. 2012; 93: 31–40.
 92. Schneider E., Schmid-Kotsas A., Zhao J. et al. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2001; 281: C532–543.
 93. Shek F., Benyon R., Walker F. et al. Expression of transforming growth factor- β 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am. J. Pathol*. 2002; 160: 1787–1798.
 94. Shen J., Wan R., Hu G. et al. miR-15b and miR-16 induce the apoptosis of rat activated pancreatic stellate cells by targeting Bcl-2 *in vitro*. *Pancreatol*. 2012; 12: 91–99.
 95. Sherman M., Yu R., Engle D. et al. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell*. 2014; 159: 80–93.
 96. Shimizu K., Kobayashi M., Tahara J. et al. Cytokines and peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand regulate phagocytosis by pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2005; 128: 2105–2118.
 97. Shimizu K., Shiratori K., Kobayashi M. et al. Troglitazone inhibits the progression of chronic pancreatitis and the profibrogenic activity of pancreatic stellate cells via a PPAR γ -independent mechanism. *Pancreas*. 2004; 29: 67–74.
 98. Shinozaki S., Ohnishi H., Hama K. et al. Indian hedgehog promotes the migration of rat activated pancreatic stellate cells by increasing membrane type-1 matrix metalloproteinase on the plasma membrane. *J. Cell Physiol*. 2008; 216: 38–46.
 99. Sparmann G., Kruse M., Hofmeister-Mielke N. et al. Bone marrow-derived pancreatic stellate cells in rats. *Cell Res*. 2010; 20: 288–298.
 100. Suzuki N., Masamune A., Kikuta K. et al. Ellagic acid inhibits pancreatic fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Dig. Dis. Sci*. 2009; 54: 802–810.
 101. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Ed. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban et al. Oxford: Willey Blackwell. 2018. 1173 p.
 102. Tsang S., Bian Z. Anti-fibrotic and anti-tumorigenic effects of rhein, a natural anthraquinone derivative, in mammalian stellate and carcinoma cells. *Phytother. Res*. 2015; 29: 407–414.
 103. Tsukamoto H., Towner S., Yu G. et al. Potentiation of ethanol-induced pancreatic injury by dietary fat. Induction of chronic pancreatitis by alcohol in rats. *Am. J. Pathol*. 1988; 131: 246–257.
 104. Uchida M., Ito T., Nakamura T. et al. Pancreatic stellate cells and CX3CR1: occurrence in normal pancreas and acute and chronic pancreatitis and effect of their activation by a CX3CR1 agonist. *Pancreas*. 2014; 43: 708–719.
 105. Uesugi T., Froh M., Gabele E. et al. Contribution of angiotensin II to alcohol-induced pancreatic fibrosis in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004; 311: 921–928.
 106. van Westerloo D., Florquin S., de Boer A. et al. Therapeutic effects of troglitazone in experimental chronic pancreatitis in mice. *Am. J. Pathol*. 2005; 166(3): 721–8.
 107. Vonlaufen A., Phillips P., Xu Z. et al. Alcohol withdrawal promotes regression of pancreatic fibrosis via induction of pancreatic stellate cell (PSC apoptosis). *Gut*. 2011; 60: 238–246.
 108. Vonlaufen A., Phillips P., Xu Z. et al. Isolation of quiescent human pancreatic stellate cells; a useful *in vitro* tool to study hPSC biology. *Pancreatol*. 2010; 10: 434–443.
 109. Vonlaufen A., Xu Z., Joshi S. et al. Bacterial endotoxin — a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Findings of a novel physiologically relevant model. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1293–1303.
 110. 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. *Int. Rev. Cytol*. 1980; 66: 303–353.
 111. Wang L., Silva M., D'Costa Z. et al. The prognostic role of desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016; 7: 4183–4194.
 112. Wang Z., Dong S., Zhou W. Pancreatic stellate cells: Key players in pancreatic health and diseases (Review). *Mol. Med. Rep*. 2024; 30(1): 109. <http://doi.org/10.3892/mmr.2024.13233>.
 113. Watanabe T., Masamune A., Kikuta K. et al. Bone marrow contributes to the population of pancreatic stellate cells in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2009; 297: G1138–G1146.
 114. Watari N., Hotta Y., Mabuchi Y. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration. *Okajimas Folia Anatpn*. 1982; 58: 837–858.
 115. Witteck L., Jaster R. Trametinib and dactolisib but not regorafenib exert antiproliferative effects on rat pancreatic stellate cells. *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int*. 2015; 14: 642–650.
 116. Won J., Zhang Y., Ji B. et al. Phenotypic changes in mouse pancreatic stellate cell Ca²⁺ signaling events following activation in culture and in a disease model of pancreatitis. *Mol. Biol. Cell*. 2011; 22: 421–436.
 117. Xiao W., Jiang W., Shen J. et al. Retinoic acid ameliorates pancreatic fibrosis and inhibits the activation of pancreatic stellate cells in mice with experimental chronic pancreatitis via suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0141462.
 118. Xu W., Li W., Wang Y. et al. Regenerating islet-derived protein 1 inhibits the activation of islet stellate cells isolated from diabetic mice. *Oncotarget*. 2015; 6: 37054–37065.

119. Xu Z., Vonlaufen A., Phillips P. et al. Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 2585–2596.
120. Xue R., Jia K., Wang J. et al. A Rising Star in Pancreatic Diseases: Pancreatic Stellate Cells. *Front. Physiol.* 2018; 9: 754. <http://doi.org/10.3389/fphys.2018.00754>.
121. Yamada T., Kuno A., Masuda K. et al. Candesartan, an angiotensin II receptor antagonist, suppresses pancreatic inflammation and fibrosis in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 307(1): 17–23.
122. Yasuma T., Gabazza E. Cell Death in Acute Organ Injury and Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(7): 3930. <http://doi.org/10.3390/ijms25073930>.
123. Yoshida S., Ujiki M., Ding X. et al. Pancreatic stellate cells (PSCs) express cyclooxygenase-2 (COX-2) and pancreatic cancer stimulates COX-2 in PSCs. *Mol. Cancer.* 2005; 4: 27.
124. Zechner D., Knapp N., Bobrowski A. et al. Diabetes increases pancreatic fibrosis during chronic inflammation. *Exp. Biol. Med. (Maywood, NJ).* 2014; 239: 670–676.
125. Zha M., Xu W., Jones P. et al. Isolation and characterization of human islet stellate cells. *Exp. Cell Res.* 2016; 314: 61–66.
126. Zhang H., Wu H., Guan J. et al. Paracrine SDF-1 α signaling mediates the effects of PSCs on GEM chemoresistance through an IL-6 autocrine loop in pancreatic cancer cells. *Oncotarget.* 2015; 6: 3085–3097.
127. Zhang X., Cui Y., Fang L. et al. Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas.* 2008; 37(3): e31-8. <http://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181744b50>.
128. Zheng M., Gao R. Vitamin D: a potential star for treating chronic pancreatitis. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 902639. <http://doi.org/10.3389/fphar.2022.902639>.
129. Zheng M., Li H., Gao Y. et al. Vitamin D3 analogue calcipotriol inhibits the profibrotic effects of transforming growth factor- β 1 on pancreatic stellate cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2023; 957: 176000. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176000>.
130. Zhou Z., Zhang L, Wei X. et al. 1,25(OH)2D3 inhibits pancreatic stellate cells activation and promotes insulin secretion in T2DM. *Endocrine.* 2024; 85(3): 1193–1205. <http://doi.org/10.1007/s12020-024-03833-0>.
131. Zhu Y., Yang M., Xu W. et al. The collagen matrix regulates the survival and function of pancreatic islets. *Endocrine.* 2024; 83(3): 537–547. <http://doi.org/10.1007/s12020-023-03592-4>.
132. Zimmermann A., Gloor B., Kappeler A. et al. Pancreatic stellate cells contribute to regeneration early after acute necrotising pancreatitis in humans. *Gut.* 2002; 51: 574–578.

УДК 616.37-006.327-02:616-002«312»

doi: 10.33149/vkp.2023.02.04

UA Розвиток і прогресування фіброзу підшлункової залози: сучасні уявлення

Н. Б. Губерґріц¹, Н. В. Беляєва^{1, 2}

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, зірчасті клітини, фіброз, позаклітинний матрикс, сигнальні шляхи, перспективи антифібротичної терапії.

Панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК) є плюрипотентними клітинами, розташованими між часточками підшлункової залози та ацинусами, що їх оточують. У стані спокою (неактивованому) ПЗК зберігають у цитоплазмі запас вітаміну А (ретиноїдів), містять проміжні філаменти, десмін, гліофібрилярний кислий білок, нестин, нейроектодермальні білки, молекули адгезії нервових клітин і фактор росту нервів. Після активації ПЗК можуть трансформуватися в міофібробластоподібні клітини. Вони втрачають ліпідні краплі, що містять вітамін А, у них зменшується вміст віментину, десміну, підвищується проліферація, міграція, зростає синтез внутрішньоклітинного матриксу. Переконаливі доказові дані свідчать, що активовані ПЗК є основним джерелом накопичення білка позаклітинного матриксу за патологічних станів, які призводять до фіброзу підшлункової залози за хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози. Стаття містить детальний аналіз сучасних даних літера-

тури щодо механізмів фіброзу підшлункової залози, ролі зірчастих клітин у фіброгенезі. Викладено результати досліджень щодо функцій ПЗК у нормі та в разі патології: за гострого та хронічного панкреатиту, раку підшлункової залози. Описано варіанти фіброзу підшлункової залози, механізми його розвитку при старінні.

З метою розробки нових стратегій з лікування пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози в цій статті узагальнено результати останніх досліджень щодо біологічних властивостей ПЗК, включно з їх участю в синтезі екзосом, процесах клітинного старіння, епітеліальній мезенхімальній трансформації, метаболізмі. Особливе значення має розробка антифібротичного лікування на основі наявних теоретичних знань, результатів експериментальних досліджень. Розглянуто можливість використання замісної ферментної терапії в запобіганні розвитку фіброгенезу в підшлунковій залозі та його прогресування; наведено результати клінічних досліджень, що розкривають антифібротичний потенціал ферментних препаратів.

EN Development and progression of pancreatic fibrosis: current concepts

N. B. Gubergrits¹, N. V. Bieliaieva^{1, 2}

¹Into Sana Multidisciplinary Clinic, Odesa, Ukraine

²Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: pancreas, stellate cells, fibrosis, extracellular matrix, signaling pathways, prospects for antifibrotic therapy.

Pancreatic stellate cells (PSCs) are pluripotent cells located between the pancreatic lobules and the surrounding acinus. In the resting (inactivated state), PSCs store a supply of vitamin A (retinoids) in their cytoplasm, contain intermediate filaments, desmin, gliofibrillar acidic protein, nestin, neuroectodermal proteins, nerve cell adhesion molecules, and nerve growth factor. Once activated, PSCs can transform into myofibroblast-like cells. They lose lipid droplets containing vitamin A, they have decreased content of vimentin, desmin, increased proliferation, migration, and increased synthesis of intracellular matrix. Convincing evidence suggests that activated PSCs are a major source of extracellular matrix protein accumulation in pathological conditions that lead to pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. The article contains a detailed analysis of current literature data on the mechanisms of pancreatic fibrosis and the role of stellate cells in fibrogenesis. The

results of the research on the functions of PSCs in norm and pathology: in acute and chronic pancreatitis, and pancreatic cancer are presented. Variants of pancreatic fibrosis and mechanisms of its development in aging are described.

In order to develop new strategies for treating pancreatic diseases, this article summarises the results of recent studies on the biological properties of PSCs, including their involvement in exosome synthesis, cellular senescence processes, epithelial-mesenchymal transformation, and metabolism. The development of antifibrotic therapy based on available theoretical knowledge and experimental results is particularly important, and evidence-based studies are being conducted. The possibility of using enzyme replacement therapy in the prevention and progression of fibrogenesis in the pancreas is considered; the results of clinical trials revealing the antifibrotic potential of enzyme preparations are presented.