

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 611.37.018.1:612.014.2]:616.37-002
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-455-464>

Поступила в редакцию 19.02.2018
Received 19.02.2018

Л. А. Можейко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

**РОЛЬ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК В МОРФОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

Аннотация. В настоящем обзоре представлен анализ литературных сведений о роли панкреатических звездчатых клеток (ПЗК) в патогенезе фиброза, являющегося основным гистологическим признаком хронического алкогольного панкреатита. Показано, что этанол и токсичные продукты его обмена могут воздействовать на ПЗК прямым и косвенным путем, способствуя их трансформации из покоящегося в активное состояние. В процессе развития патологического процесса ПЗК взаимодействуют с паренхиматозными и иммунными клетками поджелудочной железы посредством цитокинов и ростовых факторов. В активированных ПЗК увеличиваются пролиферативная и миграционная активность, а также синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Постоянная активация ПЗК в течение заболевания способствует поддержанию воспаления, накоплению избыточных количеств белков ЭЦМ и развитию панкреатического фиброза.

Ключевые слова: хронический панкреатит, звездчатые панкреатические клетки, панкреатический фиброз

Для цитирования: Можейко, Л. А. Роль звездчатых клеток в морфогенезе хронического панкреатита / Л. А. Можейко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 455–464. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-455-464>

L. A. Mozhejko

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

ROLE OF STELLATE CELLS IN THE MORPHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS

Abstract. This review presents an analysis of the literature on the role of pancreatic stellate cells (PSCs) in the pathogenesis of fibrosis, a predominant histological feature of chronic alcoholic pancreatitis. It is shown that ethanol and toxic products of its metabolism can affect PSCs directly and indirectly, facilitating their transformation from a quiescent to an activated state. During the pathological process, PSCs interact with parenchymal and immune cells of the pancreas through cytokines and growth factors. In activated PSCs, the proliferative and migratory activity, as well as the synthesis of extracellular matrix (ECM) proteins increases. A continuous activation of PSCs during the disease promotes the maintenance of inflammation, the deposition of excessive amounts of ECM proteins and the development of pancreatic fibrosis.

Keywords: chronic pancreatitis, stellate pancreatic cells, pancreatic fibrosis

For citation: Mozhejko L. A. Role of stellate cells in the morphogenesis of chronic pancreatitis. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 455–464 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-455-464>

Рост заболеваний поджелудочной железы и прежде всего острого и хронического панкреатита обусловлен как внешними (социальными, экономическими), так и внутренними (биологическими, медицинскими) причинами. Последние 30 лет в мире отмечается двукратное увеличение числа больных острым и хроническим панкреатитом, а первичная инвалидизация таких пациентов достигает 15 %. В связи с этим продолжают интенсивные исследования по разработке средств и методов их лечения.

В настоящее время все большее внимание уделяется роли панкреатических звездчатых клеток (ПЗК) в патогенезе панкреатитов [1–3]. Главной особенностью ПЗК является их способность под влиянием различных факторов, сопровождающих панкреатиты, переходить из покоящегося в активное состояние, значительно изменяя свое строение и функции [4, 5]. При этом решающее значение имеет продукция активированными звездчатыми клетками избытка фибриллярных белков соединительнотканной стромы и их депонирование, ведущее к фиброзным изменениям органа и прогрессированию заболевания.

Цель настоящего обзора – проанализировать современные литературные сведения об участии панкреатических звездчатых клеток в развитии гистопатологических изменений поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

Как известно, злоупотребление алкоголем является одной из основных причин хронического панкреатита [6, 7]. Алкогольный хронический панкреатит обычно инициируется рецидивирующим тяжелым острым панкреатитом и рассматривается как единый воспалительно-дегенеративный процесс [1, 3]. Его характерная гистопатологическая особенность – развитие панкреатического фиброза. Патогенетические механизмы панкреатического фиброза до конца не выявлены. Большое значение в этом процессе придается усилению фиброгенетических функций активированных панкреатических клеток. В здоровой поджелудочной железе звездчатые клетки находятся в состоянии покоя [4, 5, 8]. Они локализируются в периацинарном пространстве, охватывая длинными цитоплазматическими отростками основания ацинарных клеток, реже – сосуды и выводные протоки. Среди других клеточных элементов органа ПЗК составляют 4–7 %. Кроме характерной формы эти клетки отличаются наличием в цитоплазме липидных капель, содержащих витамин А, экспрессией глиального фибриллярного кислого белка и десмина, что позволяет идентифицировать их с помощью гистохимических и иммуногистохимических методов с применением флуоресцентной и электронной микроскопии [9–11]. ПЗК в покое обладают ограниченной способностью к пролиферации и миграции. В физиологических условиях они секретируют белки экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) – коллаген, ламинин и др., а также разрушающие их ферменты – матриксные металлопротеиназы 1, 2, 9, 13 (ММП 1, 2, 9, 13) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2 (ТИМР 1, 2) [11]. Сохранение баланса между компонентами ЭЦМ позволяет поддерживать нормальную структуру органа. Строение и функции ПЗК значительно изменяются под влиянием активирующих факторов [12].

К настоящему времени накоплено достаточное количество экспериментальных и клинических доказательств, свидетельствующих об участии в активации ПЗК и развитии панкреатита алкоголя и его метаболитов. Предполагается, что активация последних может осуществляться двумя путями: непрямым и прямым.

При непрямом пути на ранних стадиях развития болезни этанол и токсичные продукты его обмена (ацетальдегид и др.) воздействуют на ацинарные клетки, вызывая окислительный стресс, который создает избыточное количество свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. В результате защита клеток истощается и происходит их повреждение. За некрозом ткани и аутоперевариванием следует воспаление. ПЗК на этой стадии находятся в тесной связи с другими клетками, инфильтрирующими участки поджелудочной железы вокруг некроза. Наиболее вероятно, что на ранней стадии повреждения ПЗК активируются паракринным способом цитокинами и активными формами кислорода (ROS), продуцируемыми поврежденными ацинарными клетками и/или клетками воспаления.

Второй путь – это прямое воздействие этилового спирта на ПЗК, которые посредством содержащейся в них алкогольной дегидрогеназы превращают его в ацетальдегид и генерируют окислительный стресс, способствуя, таким образом, активации процессов ПОЛ и собственной активации липидов [14].

С помощью иммуногистохимических методов продукты ПОЛ, в частности 4-HNE (4-hydroxynonenal), после воздействия алкоголя были обнаружены в ПЗК [15]. Кроме того, в этанол-стимулируемых ПЗК выявлено увеличение активности аденин динуклеотид фосфатной окислительной системы (NADPH) и усиление экспрессии соединительнотканного фактора роста (CTGF), который связан с продукцией ацетальдегида и окислительным стрессом, что подтверждает предположение

об участии ROS, генерируемых ПЗК, в их собственной активации [16]. Этанол угнетает также апоптоз ПЗК, способствуя их выживанию. Более того, он усиливает угнетающий эффект липополисахарида на апоптоз ПЗК. Действуя синергично, эти два фактора могут содействовать развитию панкреатического фиброза [17].

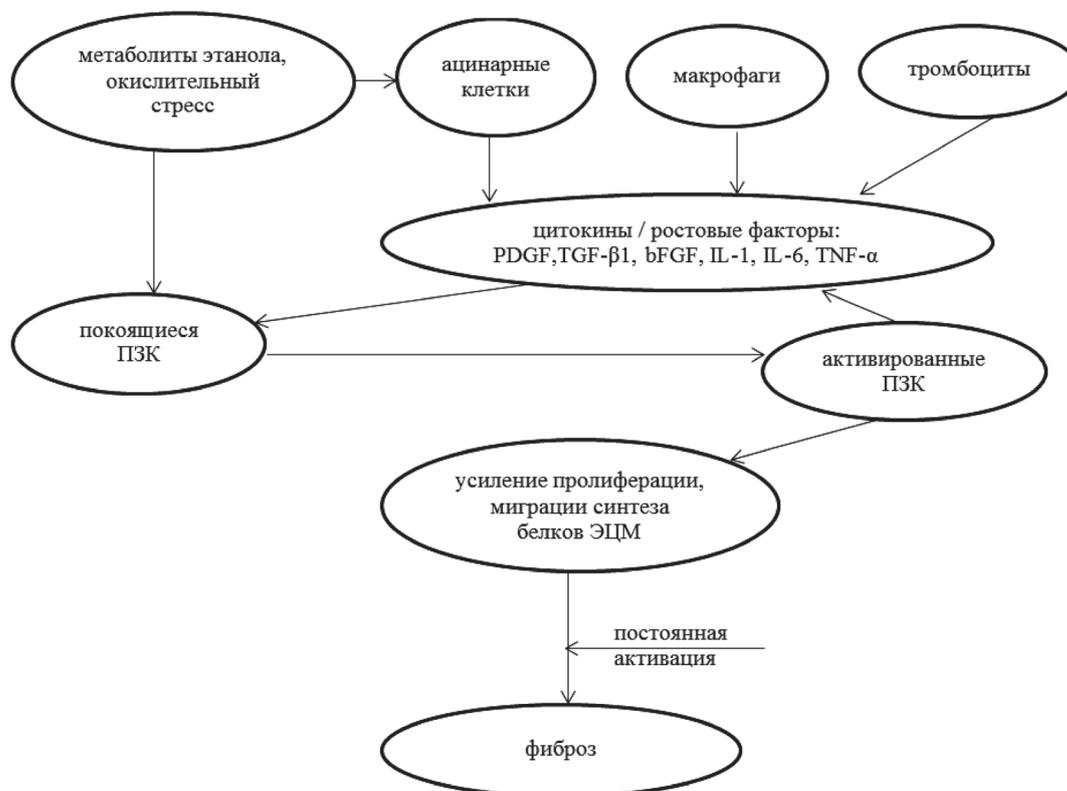
Патофизиологические процессы, происходящие в поджелудочной железе при алкогольном панкреатите, изучали *in vivo* на экспериментальных моделях хронического панкреатита у разных животных (свинки, собаки, опоссумы, крысы и др.) [18, 19], а также у пациентов с хроническим панкреатитом, используя интраоперационные инцизионные панкреатобиоптаты, либо *ex vivo*, используя срезы секционного материала органа [3, 20]. Применение в этих исследованиях стандартных гистологических методов окрашивания соединительной ткани и коллагеновых волокон (по Ван Гизону, по Массону), а также иммуногистохимических методов с флуоресцентной и электронной микроскопией позволило оценить структурно-функциональное состояние ПЗК и их участие в развитии гистопатологических изменений поджелудочной железы.

Использование экспериментальных моделей и культуры тканей дало возможность проследить динамику изменений ПЗК в процессе развития хронического панкреатита [21, 22]. При этом знание спектральных и морфологических особенностей их структуры, а также применение нелинейного оптического микроскопирования (3D) позволило более точно количественно и качественно охарактеризовать как ПЗК, так и другие компоненты поджелудочной железы, включая клетки воспаления, кровеносные сосуды, ацинарные клетки, внеклеточный матрикс [21]. Установлено, что уже в первые дни после моделирования панкреатита отростки ПЗК укорачиваются, а клетки приобретают треугольную форму. Увеличиваются размеры ядра, эндоплазматической сети и самих клеток. Площадь, занятая ПЗК, увеличивается в 1,75 раза. На 7-е сутки эксперимента в интерстициальной ткани поджелудочной железы обнаруживается много лимфоцитов, макрофагов. Количество коллагеновых фибрилл небольшое, и они локализуются вокруг отдельных ацинусов. Спустя 7 сут визуализировать ПЗК одновременно с другими компонентами в очагах воспаления труднее, так как они теряют ретинол-содержащие липидные капли и перестают флуоресцировать. Потеря аутофлуоресценции, характерной для витамина А, может быть индикатором конверсии фенотипа ПЗК [21]. По мере прогрессирования хронического панкреатита ПЗК постепенно трансформируются в активированный миофибробластоподобный фенотип. Активированные ПЗК верифицируют иммуногистохимически по экспрессии гладкомышечного актина (α -SMA) и десмина [22]. К 30-м суткам экспериментального хронического панкреатита количество α -SMA-положительных клеток значительно увеличивается. Предполагается, что это происходит не только за счет усиления пролиферации, но и вследствие миграции клеток из костного мозга [23]. Одновременно наблюдаются деструкция ацинарных клеток и появление тубулярных комплексов, состоящих из протоково-подобных структур с большим просветом, окруженных однослойным кубическим или плоским эпителием. В панкреатической ткани обнаруживаются макрофаги больших размеров с клеточными включениями, которые, возможно, участвуют в фагоцитировании клеточных остатков, и другие и инфильтрирующие клетки. Количественный анализ показал, что в сроки до 1 мес. после индукции панкреатита плотность коллагеновых фибрилл значительно увеличивается. Постепенное накопление стромального фибриллярного коллагена, наблюдаемое после конверсии фенотипа ПЗК, предполагает участие активированных ПЗК в развитии интенсивного периацинарного фиброза. Выявляются также трубчатые структуры диаметром 6–9 мкм, которые представляют собой кровеносные сосуды с перипитами и эндотелиальными клетками. Плотность расположения этих структур возрастает по мере прогрессирования экспериментального хронического панкреатита и превышает таковую в нормальной ткани поджелудочной железы, что рассматривается как усиление ангиогенеза [24].

Показано, что активация ПЗК при приеме алкоголя опосредуется цитокинами и ростовыми факторами. Предложена математическая модель развития хронического панкреатита, основанная на динамическом взаимодействии между клетками воспаления, макрофагами и ПЗК через цитокины, содержание которых в крови и ткани поджелудочной железы во время панкреатической атаки резко увеличивается [25]. Установлено, что в условиях воспалительного процесса эндотелиальные клетки экспрессируют протеин хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1) – мессенджер РНК,

который триггирует постоянный приток моноцитов из крови. Последние дифференцируются в тканевые макрофаги. Активированные макрофаги и ацинарные клетки рассматриваются в качестве основных продуцентов провоспалительных цитокинов, которые играют ключевую роль в иницировании поражения органа и регулируют уровень воспалительной реакции. Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (TNA- α) и интерлейкины 1 и 6 (IL-1, IL-6) способны вызывать активацию ПЗК [26]. Кроме того, установлено повышение экспрессии про-фибротических цитокинов (или ростовых факторов), известных как активаторы ПЗК: трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и регулирующих TGF генов – *SM22 α* , *CyD b/STAP*, а также тромбоцитпроизводного фактора роста (PDGF) и его рецептора. Однажды активированные, ПЗК могут сами секретировать провоспалительные цитокины и ростовые факторы, включая PDGF, TGF- β , IL-6 и MCP-1 и др., содействуя активации клеток аутокринным способом [27, 28]. Более того, IL-4 и IL-13, секретируемые ПЗК, изменяют классически активированные макрофаги M1 в альтернативно активированные макрофаги M2, которые секретируют IL-10, TGF- β и PDGF [29]. Отмечается, что смесь цитокинов и хемокинов при воспалении поджелудочной железы очень динамична и тесно взаимодействует с другими растворимыми факторами, вызывая синергический или антагонистический эффект [27]. Например, активация ПЗК может усиливаться аутокринно и паракринно TGF- β , IL-6 и TNF- α . TNF- α один или вместе с другими митогенами звездчатых клеток, такими как PDGF, стимулирует пролиферацию и миграцию ПЗК как *in vitro* [27], так и *in vivo* [30, 31], в то время как TGF- β и IL-6 уменьшают их пролиферацию [32]. Совместное действие TGF- β , PDGF и TNF- α усиливает активацию ПЗК, индуцирует экспрессию α -SMA и белков ЭЦМ [27]. Среди многих медиаторов воспаления, освобождающихся при развитии панкреатита, в регуляции ПЗК наибольшая роль отводится TGF- β , TNF- α , PDGF и ангиотензину II как ключевым модуляторам активированного фенотипа этих клеток [27]. Схема участия ПЗК в фиброзе поджелудочной железы представлена на рисунке.

Особый интерес представляют результаты клинических исследований поджелудочной железы. В ряде работ у пациентов с диагностируемым хроническим алкогольным панкреатитом установлено



Участие ПЗК в фиброзе поджелудочной железы при хроническом алкогольном панкреатите

Participation of PSCs in the pancreas fibrosis in chronic alcoholic pancreatitis

наличие внутريدолькового или вокругдолькового фиброза и повышение иммунореактивности миофибробластного маркера – α -SMA, а также коллагена I и III типа, что позволило авторам рассматривать фиброз как результат хронической стимуляции алкоголем ПЗК, играющих важную роль в фиброгенезе [30, 33, 34]. На основании прямых интраоперационных измерений и данных морфологического обследования материала поджелудочной железы, взятого после резекции ее головки у оперированных пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, подтверждено, что количество активированных ПЗК прямо коррелирует с тяжестью фиброзных изменений органа [3]. Установлено, что в результате прогрессирующего фиброза происходит стенозирование протоков и сдавление проходящих в них кровеносных сосудов, что ведет к хронической гипоксии ткани поджелудочной железы и протоковой гипертензии, осложняющих течение заболевания. При патоморфологическом исследовании панкреатобиоптатов больных хроническим панкреатитом с помощью гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методов удалось при тяжелом панкреатическом фиброзе идентифицировать циркулярно-перидуктальный фиброз (вокруг крупных протоков железы), пластинчато-ламинарный фиброз (в широких фиброзных полях между крупными протоками и ацинарной тканью), лентовидный междольковый и септально-периацинарный внутريدольковый фиброз, замещающий паренхиму органа. Развитию его, по заключению авторов, способствуют пролиферация и увеличение количества α -SMA⁺, виментин⁺, десмин⁺ активированных ПЗК, синтезирующих избыток компонентов волокнисто-молекулярного матрикса (коллагена I, III типа и фибронектина), депонирующегося в железе [20].

Отмечается, что по ряду причин воспалительный процесс может продолжаться и после купирования основных клинических проявлений заболевания. Так, его могут поддерживать продукты ПОЛ, уровень которых в ткани поджелудочной железы остается повышенным. Этому способствует и то обстоятельство, что поджелудочная железа обладает наименьшей устойчивостью к окислительному стрессу по сравнению с другими органами, а физиологический резерв антиоксидантной защиты недостаточен для приостановки процессов ПОЛ [35]. Предполагается, что степень выраженности склеротических изменений в поджелудочной железе и возможность рецидива напрямую зависят от длительности протекания процессов ПОЛ и повышения концентрации цитокинов и ростовых факторов [1]. Поддержание фибротичного фенотипа может быть связано с уменьшением продукции матриксных металлопротеиназ или увеличением секреции их ингибиторов; активацией PAR-2 (протеазоактивированного рецептора-2), стимулирующего пролиферацию и синтез коллагена ПЗК; индукцией провоспалительных молекул – ЦОГ-2 (циклоксигеназа 2) [36, 37]. Воспаление, поддерживаемое с помощью паракринных триггеров (провоспалительных цитокинов и ростовых факторов) или же аутокринным путем, даже при прекращении действия панкреатит-провоцирующих факторов может способствовать постоянному активированию ПЗК и непрерывному прогрессированию фиброза [27, 28]. На рост выраженности фибротических изменений при хроническом панкреатите оказывают влияние также развивающаяся протоковая гипертензия, хроническая гипоксия, метаболические нарушения, генетические дефекты, бактериальная инфекция [3].

В связи с изложенным выше разрабатываются варианты консервативной терапии, которые позволят воздействовать на различные звенья патогенеза фиброза при хроническом панкреатите. Так, в экспериментах на животных использовали витамин А (ретинол и его метаболиты), что способствовало угнетению накопления фибриллярного коллагена, по крайней мере, на ранних стадиях хронического панкреатита; антиоксидантные препараты, оказывавшие антиоксидантную поддержку как в острый период, так и в период ремиссии; ингибиторы продукции провоспалительных цитокинов и факторы роста [35, 38, 39]. Дальнейшее изучение роли и терапевтического потенциала этих средств будет способствовать внедрению их в клиническую практику. Экспериментально установлено, что в случае стабилизации воспалительного процесса количество активированных ПЗК заметно уменьшается и панкреатический фиброз регрессирует. Рассматривается возможность апоптоза ПЗК, их трансформации в неактивный фенотип или старение с последующим уничтожением этих клеток лимфоцитами [40].

Считается, что выяснение феномена трансформации ПЗК может быть ключом к механизму управления процессами панкреатического фиброза. На решение этого вопроса направлены многие

современные исследования. Согласно последним данным, морфологические и функциональные изменения, наблюдаемые при активации ПЗК *in vitro*, имеют много общего с процессом эпителиально-мезенхимального превращения. Активация ПЗК *in vitro* сопровождается изменением экспрессии белков, регулирующих различные биологические процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, морфогенез, наблюдаемые и при эпителиально-мезенхимальной трансформации. В противоположность покоящимся ПЗК уровни экспрессии белков эпителиальных маркеров (E. cadherin и BMP7) в активированных ПЗК снижаются, а мезенхимальных маркеров (коллагена 1, фибронектина, N-cadherin, виментина, S100A4) и транскрипционных факторов (Snail и Slug) – повышаются [41].

Продолжается изучение молекулярных механизмов активации ПЗК. Установлено, что этанол, ацетальдегид и окислительный стресс способны активировать ПЗК с помощью наиболее важного сигнального пути – митоген-активированного белково-киназного, включающего все три семейства киназ (внеклеточную сигнально-регулируемую киназу, P38 киназу, c-jun аминоктерминальную киназу), и ядерного транскрипционного фактора – активатора белка [42, 43]. Этанол и ацетальдегид активируют еще две сигнальные молекулы: фосфатидилинозитол 3 киназу и белковую киназу С [44]. Паракринный профиброгенетический эффект TGF- β 1 на ПЗК осуществляется через внутриклеточные сигнальные медиаторы Smad 2 и Smad 3, а аутокринный эффект – через внеклеточный сигнальный киназный путь [45]. Требуется дополнительные исследования для установления сигнальных путей, модулирующих процесс трансдифференцировки ПЗК.

Таким образом, активированные звездчатые клетки можно рассматривать в качестве морфологической основы панкреатического фиброза, развивающегося в результате хронического алкогольного панкреатита. Активация ПЗК этанолом и токсичными продуктами его обмена происходит как прямым, так и непрямым путем. Она опосредуется цитокинами и ростовыми факторами (PDGF, TGF- β , TNF- α , IL-1, IL-6 и др.). В результате активации увеличиваются пролиферативная и миграционная активность ПЗК, а также синтез фибриллярных белков ЭЦМ. Постоянная активация ПЗК способствует накоплению избыточных количеств фибриллярных белков и развитию тяжелого панкреатического фиброза.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Ревтович, М. Ю. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы / М. Ю. Ревтович, С. И. Леонович // Мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 14–16.
2. Сіренко, О. Ю. Панкреатичні зірчасті клітини як морфологічна основа розвитку фіброзу підшлункової залози / О. Ю. Сіренко // Морфологія. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 5–12.
3. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита / А. В. Воробей [и др.] // Укр. журн. хирургии. – 2017. – № 2 (33). – С. 10–20.
4. Apte, M. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer / M. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 31, N 5. – P. 416–423. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000196>
5. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology / R. R. Bynigeri [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, N 3. – P. 382–405. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.382>
6. Mössner, J. Epidemiology of chronic pancreatitis / J. Mössner // Standards in pancreatic surgery / eds. : H. G. Beger, M. Büchler, P. Malfertheiner. – Berlin, 1993. – P. 263–271.
7. Pezzilli, R. Pancreatic stellate cells and chronic alcoholic pancreatitis // JOP. J. Pancreas. – 2007. – Vol. 8, N 2. – P. 254–257.
8. Можейко, Л. А. Панкреатические звездчатые клетки: структура и функция. Ч. 1. Морфофункциональная характеристика панкреатических звездчатых клеток в физиологических условиях / Л. А. Можейко // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – № 1. – С. 21–25.
9. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M. G. Bachem [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, N 2. – P. 421–432. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70209-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70209-4)
10. Apte, M. V. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells / M. V. Apte, J. S. Wilson // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 27, suppl. 2. – P. 69–74. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07000.x>
11. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover / P. A. Phillips [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, N 2. – P. 275–282. <https://doi.org/10.1136/gut.52.2.275>
12. Ferdek, P. E. Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer / P. E. Ferdek, M. A. Jakubowska // Eur. J. Physiol. – 2017. – Vol. 469, N 9. – P. 1039–1050. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1968-0>

13. Wilson, J. S. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis / J. S. Wilson, M. V. Apte // *Pancreas*. – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 311–315. <https://doi.org/10.1097/00006676-200311000-00007>
14. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells / M. V. Apte [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, N 4. – P. 780–794. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70148-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70148-x)
15. 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. – Vol. 21, suppl. 3. – P. S97–S101. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04587.x>
16. Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells / R. Hu [et al.] // *Pancreatol.* – 2007. – Vol. 7, N 4. – P. 332–340. <https://doi.org/10.1159/000105499>
17. Alcohol withdrawal promotes regression of pancreatic fibrosis via induction of Pancreatic Stellate Cell (PSC) apoptosis / A. Vonlaufen [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 136, N 5, suppl. 1. – P. A-589–A-590. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(09\)62716-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(09)62716-5)
18. Reed, A. M. Animal models of chronic pancreatitis [Electronic resource] / A. M. Reed, F. S. Gorelick // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. – Mode of access : <https://www.pancreapedia.org/reviews/animal-models-of-chronic-pancreatitis>. – Date of access : 20.09.2018.
19. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of acute and chronic pancreatitis. / X. Zhan [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2016. – Vol. 311, N 3. – P. G343–G355. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00372.2015>
20. Туманский, В. А. Тяжелый фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: основные патоморфологические составляющие, иммунофенотип фиброгенных клеток и коллагена / В. А. Туманский, И. С. Коваленко // *Патология*. – 2013. – № 1 (27). – С. 27–30.
21. Hu, W. Simultaneous characterization of pancreatic stellate cells and other pancreatic components within three-dimensional tissue environment during chronic pancreatitis. / W. Hu, L. Fu // *J. Biomed. Optics*. – 2013. – Vol. 18, N 5. – P. 056002. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.18.5.056002>
22. *Pancreas – pathological practice and research* / ed. K. Suda. – Tokyo : Karger, 2007. – 318 p.
23. Bone marrow-derived pancreatic stellate cells in rats / G. Sparmann [et al.] // *Cell Res.* – 2010. – Vol. 20, N 3. – P. 288–298. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.10>
24. Angiogenesis, angiogenic growth factors, and cell adhesion molecules are upregulated in chronic pancreatic diseases: angiogenesis in chronic pancreatitis and in pancreatic cancer / R. Kuehn [et al.] // *Pancreas*. – 1999. – Vol. 18, N 1. – P. 96–103. <https://doi.org/10.1097/00006676-199901000-00012>
25. Mathematical model of chronic pancreatitis / W. Hao [et al.] // *PNAS*. – 2017. – Vol. 114, N 19. – P. 5011–5016. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620264114>
26. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. B. Omary [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, N 1. – P. 50–59. <https://doi.org/10.1172/jci30082>
27. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 50, N 4. – P. 535–541. <https://doi.org/10.1136/gut.50.4.535>
28. Marra, F. Renaming cytokines: MCP-1, major chemokine in pancreatitis / F. Marra // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, N 12. – P. 1679–1681. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.068593>
29. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis / J. Xue [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6, N 1. – P. 7158–7165. <https://doi.org/10.1038/ncomms8158>
30. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis / P. S. Haber [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155, N 4. – P. 1087–1095. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65211-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65211-x)
31. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma block activation of pancreatic stellate cells / A. Masamune [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 277, N 1. – P. 141–147. <https://doi.org/10.1074/jbc.m107582200>
32. Proteome variations in pancreatic stellate cells upon stimulation with proinflammatory factors / A. J. Marzoq [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, N 45. – P. 32517–32527. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.488387>
33. Activated peribiliary, not periacinar, pancreatic stellate cells contribute to fibrogenesis in chronic alcoholic pancreatitis / K. Suda [et al.] // *Pathol. Int.* – 2007. – Vol. 57, N 1. – P. 21–25. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02051.x>
34. Pathophysiology of chronic pancreatitis / C. Brock [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, N 42. – P. 7231–7240. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7231>
35. Study on free radicals and pancreatic fibrosis-pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor / N. Matsumura [et al.] // *Pancreas*. – 2001. – Vol. 22, N 1. – P. 53–57. <https://doi.org/10.1097/00006676-200101000-00009>
36. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to proinflammatory cytokines / H. Aoki [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 292, N 1. – P. C259–C268. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00030.2006>
37. Shimizu, K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu // *J. Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 43, N 11. – P. 823–832. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2249-7>
38. Ингибирование активированных панкреатических звездчатых клеток (витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита / М. Е. Ничитайло [и др.] // *Морфология*. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 34–41.
39. Talukdar, R. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis / R. Talukdar, R. K. Tandon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, N 1. – P. 34–41. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x>
40. Senescence determines the fate of activated rat pancreatic stellate cells / B. Fitzner [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16, N 11. – P. 2620–2630. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01573.x>

41. Activation of pancreatic stellate cells involves an EMT-like process / L. Tian [et al.] // *Inter. J. Oncol.* – 2016. – Vol. 48, N 2. – P. 783–792. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3282>
42. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions / G. Pearson [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2001. – Vol. 22, N 2. – P. 153–183. <https://doi.org/10.1210/er.22.2.153>
43. Masamune, A. Signal transduction in pancreatic stellate cells / A. Masamune, T. Shimosegawa // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44, N 4. – P. 249–260. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0013-2>
44. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? / J. A. McCarroll [et al.] // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 27, N 2. – P. 150–160. <https://doi.org/10.1097/00006676-200308000-00008>
45. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions / H. Ohnishi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 279, N 10. – P. 8873–8878. <https://doi.org/10.1074/jbc.m309698200>

References

1. Revtovich M. Yu., Leonovich S. I. Chronic pancreatitis: some aspects of the problem. *Meditinskii zhurnal* [Medical journal], 2006, no. 4, pp. 14–16 (in Russian).
2. Sirenko O. Yu. Pancreatic stellate cells as a morphological basis for the development of pancreatic fibrosis. *Morfologiya* [Morphology], 2010, vol. 4, no. 1, pp. 5–12 (in Ukrainian).
3. Vorobei A. V., Shuleiko A. Ch., Vladimirskaya T. E., Shved I. A., Vizhinis E. I., Orlovskii Yu. N., Makki M. Yu. Interrelation of fibrosis and pancreatic hypoxia in pathogenesis of chronic pancreatitis. *Ukrainskii zhurnal khirurgii = Ukrainian journal of surgery*, 2017, no. 2 (33), pp. 10–20 (in Ukrainian).
4. Apte M., Pirola R. C., Wilson J. S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2015, vol. 31, no. 5, pp. 416–423. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000196>
5. Bynigeri R. R., Jakkampudi A., Jangala R., Subramanyam C., Sasikala M., Venkat G. Rao, Nageshwar D. R., Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 382–405. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.382>
6. Mössner J. Epidemiology of chronic pancreatitis. *Standards in pancreatic surgery*. Berlin, Springer, 1993, pp. 263–271.
7. Pezzilli R. Pancreatic stellate cells and chronic alcoholic pancreatitis. *JOP. Journal of Pancreas*, 2007, vol. 8, no. 2, pp. 254–257.
8. Mozheyko L. A. Pancreatic stellate cells: structure and function. Pt. 1. Morphofunctional characteristics of pancreatic stellate cells under physiological conditions. *Gepatologiya i gastroenterologiya* [Hepatology and Gastroenterology], 2018, no. 1, pp. 21–25 (in Russian).
9. Bachem M. G., Schneider E., Groß H., Weidenbach H., Schmid R. M., Menke A., Siech M., Beger H., Grünert A., Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*, 1998, vol. 115, no. 2, pp. 421–432. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70209-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70209-4)
10. Apte M. V., Wilson J. S. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012, vol. 27, suppl. 2, pp. 69–74. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07000.x>
11. Phillips P. A., McCarroll J. A., Park S., Wu M.-J., Korsten M., Pirola R., Wilson J. S., Apte M. V. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut*, 2003, vol. 52, no. 2, pp. 275–282. <https://doi.org/10.1136/gut.52.2.275>
12. Ferdek P. E., Jakubowska M. A. Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer. *European Journal of Physiology*, 2017, vol. 469, no. 9, pp. 1039–1050. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1968-0>
13. Wilson J. S., Apte M. V. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 2003, vol. 27, no. 4, pp. 311–315. <https://doi.org/10.1097/00006676-200311000-00007>
14. Apte M. V., Phillips P. A., Fahmy R. G., Darby S. J., Rodgers S. C., McCaughan G. W., Korsten M. A., Pirola R. C., Naidoo D., Wilson J. S. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*, 2000, vol. 118, no. 4, pp. 780–794. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70148-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70148-x)
15. Apte M. V., Pirola R. C., Wilson J. S. Battle-scarred pancreas: role of alcohol and pancreatic stellate cells in pancreatic fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2006, vol. 21, suppl. 3, pp. S97–S101. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04587.x>
16. Hu R., Wang Y.-L., Edderkaoui M., Lugea A., Apte M. V., Pandolfi S. J. Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells. *Pancreatol.*, 2007, vol. 7, no. 4, pp. 332–340. <https://doi.org/10.1159/000105499>
17. Vonlaufen A., Phillips P., Xu Zh., Zhang X., Yang L., Pirola R., Wilson J. S., Apte M. V. Alcohol withdrawal promotes regression of pancreatic fibrosis via induction of Pancreatic Stellate Cell (PSC) apoptosis. *Gastroenterology*, 2011, vol. 136, no. 5, suppl. 1, pp. A-589–A-590. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(09\)62716-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(09)62716-5)
18. Reed A. M., Gorelick F. S. Animal models of chronic pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. Available at: <https://www.pancreapedia.org/reviews/animal-models-of-chronic-pancreatitis> (accessed 20.09.2018).
19. Zhan X., Wang F., Bi Y., Ji B. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of acute and chronic pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2016, vol. 311, no. 3, pp. G343–G355. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00372.2015>

20. Tumanskii V. A., Kovalenko I. S. Severe fibrosis of the pancreas in chronic pancreatitis: main pathological components, immunophenotype of fibrogenic cells and collagen. *Patologiya* [Pathology], 2013, no. 1 (27), pp. 27–30 (in Ukrainian).
21. Wenyan Hu, Ling Fu. Simultaneous characterization of pancreatic stellate cells and other pancreatic components within three-dimensional tissue environment during chronic pancreatitis. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, vol. 18, no. 5, pp. 056002. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.18.5.056002>
22. Suda K. (ed.). *Pancreas – pathological practice and research*. Tokyo, Karger, 2007. 318 p.
23. Sparmann G., Kruse M.-L., Hofmeister-Mielke N., Koczan D., Jaster R., Liebe S., Wolff D., Emmrich J. Bone marrow-derived pancreatic stellate cells in rats. *Cell Research*, 2010, vol. 20, no. 3, pp. 288–298. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.10>
24. Kuehn R., Lelkes P. I., Bloechle C., Niendorf A., Izbicki J. R. Angiogenesis, angiogenic growth factors, and cell adhesion molecules are upregulated in chronic pancreatic diseases: angiogenesis in chronic pancreatitis and in pancreatic cancer. *Pancreas*, 1999, vol. 18, no. 1, pp. 96–103. <https://doi.org/10.1097/00006676-199901000-00012>
25. Hao W., Komar H. M., Hart P. A., Conwell D. L., Lesinski G. B., Friedman A. Mathematical model of chronic pancreatitis. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 2017, vol. 114, no. 19, pp. 5011–5016. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620264114>
26. Omary M. B., Lugea A., Lowe A. W., Pandol S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, vol. 117, no. 1, pp. 50–59. <https://doi.org/10.1172/jci30082>
27. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J., Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut*, 2002, vol. 50, no. 4, pp. 535–541. <https://doi.org/10.1136/gut.50.4.535>
28. Marra F. Renaming cytokines: MCP-1, major chemokine in pancreatitis. *Gut*, 2005, vol. 54, no. 12, pp. 1679–1681. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.068593>
29. Xue J., Sharma V., Hsieh M. H., Chawla A., Murali R., Pandol S. J., Habtezion A. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nature Communications*, 2015, vol. 6, no. 1. <https://doi.org/10.1038/ncomms8158>
30. Haber P. S., Keogh G. W., Apte M. V., Moran C. S., Stewart N. L., Crawford D. H. G., Pirola R. C., McCaughan G. W., Ramm G. A., Wilson J. S. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *American Journal of Pathology*, 1999, vol. 155, no. 4, pp. 1087–1095. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65211-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65211-x)
31. Masamune A., Kikuta K., Satoh M., Sakai Y., Satoh A., Shimosegawa T. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma block activation of pancreatic stellate cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, vol. 277, no. 1, pp. 141–147. <https://doi.org/10.1074/jbc.m107582200>
32. Marzoq A. J., Giese N., Hoheisel J. D., Alhamdani M. S. S. Proteome variations in pancreatic stellate cells upon stimulation with proinflammatory factors. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, vol. 288, no. 45, pp. 32517–32527. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.488387>
33. Suda K., Fukumura Y., Takase M., Kashiwagi S., Izumi M., Kumasaka T., Suzuki F. Activated perilobular, not periacinar, pancreatic stellate cells contribute to fibrogenesis in chronic alcoholic pancreatitis. *Pathology International*, 2007, vol. 57, no. 1, pp. 21–25. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02051.x>
34. Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, vol. 19, no. 42, pp. 7231–7240. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7231>
35. Matsumura N., Ochi K., Ichimura M., Mizushima T., Harada H., Harada M. Study on free radicals and pancreatic fibrosis-pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor. *Pancreas*, 2001, vol. 22, no. 1, pp. 53–57. <https://doi.org/10.1097/00006676-200101000-00009>
36. Aoki H., Ohnishi H., Hama K., Shinozaki S., Kita H., Osawa H., Yamamoto H., Sato K., Tamada K., Sugano K. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to proinflammatory cytokines. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 2007, vol. 292, no. 1, pp. C259–C268. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00030.2006>
37. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*, 2008, vol. 43, no. 11, pp. 823–832. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2249-7>
38. Nichitaïlo M. E., Kravchenko D. A., Medvetskii E. B., Shpon'ka I. S., Savitskaya I. M. Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the vitamin A and vitamin E as a therapy for prevention fibrogenesis in experimental chronic alcoholic pancreatic. *Morfologiya* [Morphology], 2012, vol. 6, no. 2, pp. 34–41 (in Russian).
39. Talukdar R., Tandon R. K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008, vol. 23, no. 1, pp. 34–41. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x>
40. Fitzner B., Müller S., Walther M., Fischer M., Engelmann R., Müller-Hilke B., Pützer B. M., Kreutzer M., Nizze H., Jaster R. Senescence determines the fate of activated rat pancreatic stellate cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2012, vol. 16, no. 11, pp. 2620–2630. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01573.x>
41. Tian L., Lu Z.-P., Cai B.-B., Zhao L.-T., Qian D., Xu Q.-Ch., Wu P.-F., Zhu Y., Zhang J.-J., Du Q., Miao Y., Jiang K.-R. Activation of pancreatic stellate cells involves an EMT-like process. *International Journal of Oncology*, 2016, vol. 48, no. 2, pp. 783–792. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3282>
42. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B., Karandikar M., Berman K., Cobb M. H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine Reviews*. 2001, vol. 22, no. 2, pp. 153–183. <https://doi.org/10.1210/er.22.2.153>
43. Masamune A., Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *Journal of Gastroenterology*, 2009, vol. 44, no. 4, pp. 249–260. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0013-2>

44. McCarroll J. A., Phillips P. A., Park S., Doherty E., Pirola R. C., Wilson J. S., Apte M. V. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? *Pancreas*, 2003, vol. 27, no. 2, pp. 150–160. <https://doi.org/10.1097/00006676-200308000-00008>

45. Ohnishi H., Miyata T., Yasuda H., Satoh Y., Hanatsuka K., Kita H., Ohashi A., Tamada K., Makita N., Iiri T., Ueda N., Mashima H., Sugano K. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, vol. 279, no. 10, pp. 8873–8878. <https://doi.org/10.1074/jbc.m309698200>

Информация об авторе

Можейко Лариса Андреевна – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: mozhejko-hist@yandex.ru

Information about the author

Larisa A. Mozhejko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: mozhejko-hist@yandex.ru