

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №2

2019



ОБЗОРЫ

УДК 611.37.018.1:616.37-002

МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАНКРЕАТИТ-ПРОВОЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА АЦИНАРНЫЕ И ЗВЕЗДЧАТЫЕ КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© **Можейко Л.А.**

Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Представить данные о механизмах влияния этанола и его метаболитов, солей желчных кислот на ацинарные и звездчатые клетки поджелудочной железы и их роли в патогенезе панкреатита.

Методика. Проанализированы литературные сведения отечественных и зарубежных авторов по данной тематике.

Результаты. Установлено, что панкреатит-провоцирующие факторы вызывают интраацинарные изменения через такие механизмы как окислительный и эндоплазматический стресс, дисфункцию лизосом и митохондрий, нарушение аутофагии, активацию транскрипционных ядерных факторов. Развивающиеся при этом структурно-функциональные нарушения, индуцируемые генерацией чрезмерных сигналов Ca^{2+} , способствуют преждевременной активации трипсиногена и гибели ацинарных клеток. Предполагается, что звездчатые клетки, трансформированные в миофибробластоподобный фенотип, с помощью паракринных механизмов усиливают влияние токсических агентов на ацинарные клетки. При хроническом течении панкреатита синтез ими избыточного количества фибриллярного коллагена может привести к фиброзу органа.

Заключение. Этанол и его метаболиты, желчные кислоты вызывают в ацинарных клетках такие изменения как устойчивый подъем цитозольного Ca^{2+} , дестабилизацию лизосом и зимогенных гранул, вакуолизацию цитоплазмы, деполяризацию митохондрий, снижение синтеза АТФ, которые инициируют преждевременную активацию трипсиногена, гибель ацинарных клеток и являются патогенетической основой панкреатита. Активированные панкреатические звездчатые клетки способствуют развитию некротического и воспалительного процессов.

Ключевые слова: поджелудочная железа, звездчатые клетки, ацинарные клетки, панкреатит

MECHANISMS OF THE EFFECTS OF PANCREATITIS-INDUCING FACTORS ON PANCREATIC ACINAR AND STELLATE CELLS

Mozheiko L.A.

Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To present data on the mechanisms of influence of ethanol and its metabolites, bile acid salts on acinar and stellate cells of the pancreas and their role in the pathogenesis of pancreatitis.

Methods. The literature data by Russian and Foreign authors on the studied subject were analyzed.

Results. It was established that pancreatitis-inducing factors cause intraacinar changes through the mechanisms of oxidative and endoplasmic stress, lysosomal and mitochondrial dysfunction, autophagy disorder, activation of transcriptional nuclear factors. Developing at the same time structural and functional disorders induced by the generation of excessive signals of Ca^{2+} , contribute to the premature activation of trypsinogen and death of acinar cells. It is assumed that stellate cells transformed into myofibroblast-like phenotype enhance the effect of toxic agents on acinar cells by means of paracrine mechanisms. In chronic pancreatitis, their synthesis of excessive amounts of fibrillar collagen can lead to organ fibrosis.

Conclusion. Ethanol and its metabolites, bile acids cause changes in acinar cells such as a sustained elevation of cytosolic Ca^{2+} , destabilization of lysosomes and zymogenic granules, vacuolization of the

cytoplasm, depolarization of mitochondria, a decrease in ATP synthesis, which initiates the premature activation of trypsinogen, death of acinar cell and pathogen, pathogen, and underlie the pathogenesis of pancreatitis. Activated pancreatic stellate cells contribute to the development of necrotic and inflammatory processes.

Keywords: pancreas, stellate cells, acinar cells, pancreatitis

Введение

Как известно, злоупотребление алкоголем и заболевания желчных путей являются главными причинами развития панкреатита [2, 20, 26]. Патологические механизмы, запущенные токсическими агентами на уровне ацинарных клеток, активированные ферменты которых приводят к самоперевариванию органа, полностью не выяснены и продолжают обсуждаться [19, 30].

В настоящее время большое значение в патогенезе панкреатита придается не только интраацинарным повреждениям, но и реакции периацинарной ткани, в частности звездчатых клеток. Несмотря на то, что область биологии панкреатических звездчатых клеток сравнительно молода, благодаря большому объему исследований в научных лабораториях всего мира, произведенных в течение двух десятилетий после их изолирования и культивирования [11], в ней достигнуты значительные успехи. К настоящему времени установлено, что в физиологических условиях панкреатические звездчатые клетки находятся в покое и регулируют обновление внеклеточного матрикса, что обеспечивает здоровую структурную организацию поджелудочной железы [3, 9].

Под влиянием различных активирующих факторов, покоящиеся панкреатические звездчатые клетки трансформируются в миофибробластоподобный фенотип с повышением пролиферативной, миграционной и секреторной способности. Особый интерес представляет информация о ключевой роли этих клеток в развитии стромальной реакции, приводящей к фиброзу при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы [4, 9]. Последние сообщения свидетельствуют о том, что панкреатические звездчатые клетки участвуют и в патогенезе острого панкреатита [17, 26].

Цель работы – обобщить и проанализировать литературные сведения о механизмах влияния этанола и его метаболитов, солей желчных кислот на ацинарные и звездчатые клетки поджелудочной железы и их роли в патогенезе панкреатита.

Влияние панкреатит-провоцирующих факторов на ацинарные клетки

На экспериментальных моделях как острого алкогольного, так и билиарного панкреатита показано, что токсические факторы (ацетальдегид, этиловые эфиры жирных кислот, соли желчных кислот) оказывают повреждающее влияние на многие структуры ацинарных клеток [19, 35]. Их секреторный процесс нарушается. Задерживается экзоцитоз секреторных гранул через апикальную часть ацинарных клеток. Усиление синтеза пищеварительных ферментов зимогенных гранул и ферментов лизосом и дестабилизация их мембран увеличивает возможность контакта и слияния этих структур [33]. В результате слияния образуются конденсированные, или аутофагические вакуоли, содержащие смесь пищеварительных и лизосомальных ферментов. Дисфункция лизосом при остром панкреатите проявляется нарушением аутофагии. Результаты ряда экспериментальных исследований позволяют предположить, что происходит задержка созревания лизосомального фермента – катеписина L, участвующего в деградации трипсиногена и трипсина, вследствие чего нарушается баланс между ним и другим лизосомальным протеазным ферментом – катепсином B, который, наоборот, конвертирует трипсиноген в трипсин. В дальнейшем недостаточная деградация катепсином L и увеличенная конвертация катепсином B способствуют накоплению и преждевременной активации трипсина [27].

Механизм активации трипсина до конца не выяснен, но в последнее время большое значение в этом процессе придается изменению гомеостаза кальция, который в физиологических условиях является регулятором секреции поджелудочной железы, участвуя в качестве вторичного мессенджера в экзоцитозе пищеварительных ферментов. Известно, что медиатором веществ, стимулирующих секрецию ацинарных клеток, является инозитолтрифосфат (IP_3). Рецепторы к нему недавно обнаружены не только на мембранах эндоплазматической сети, но и в зимогенных гранулах [37]. Предполагается, что токсичные метаболиты алкоголя и соли желчных кислот способствуют увеличению IP_3 и выходу Ca^{2+} из внутриклеточных депо в цитозоль [15]. При этом установлено угнетение АТФ-азы кальциевого насоса гладкой эндоплазматической сети (SERCA) и

плазматической мембраны (PMCA). Устойчивая перегрузка ионами кальция приводит к увеличению проницаемости кальциевых митохондриальных каналов, деполяризации митохондрий и нарушению продукции АТФ [14, 17]. Результаты совместного исследования ученых ряда стран, выполненного на нескольких моделях панкреатита у мышей, в том числе с комбинированным введением этанола и пальмитолеиновой кислоты, а также на изолированных клетках мышей и человека, подтвердили важную роль увеличения проницаемости мембран митохондрий и снижения продукции АТФ в развитии панкреатита [22, 30]. Перегрузка цитозоля ионами кальция без достаточного уровня АТФ вызывает порочный круг, при котором низкая способность транспортной АТФ-азы нарушает кальциевый гомеостаз, поддерживая дальнейшее повреждение митохондрий. Таким образом, избыточные сигналы Ca^{2+} , вызываемые токсическим воздействием метаболитов этанола и солей желчных кислот, могут привести с одной стороны к преждевременной активации трипсина, а с другой – к коллапсу электрохимического потенциала митохондриальных мембран и деэнергизации ацинарных клеток, что в финальной стадии заканчивается их некрозом [14].

Эти процессы тесно взаимосвязаны с развитием окислительного стресса, индуцируемого в ацинарных клетках панкреатит-провоцирующими факторами. Окислительный стресс играет важнейшую роль в гибели ацинарных клеток, которая может происходить двумя путями – через некроз или апоптоз [18, 19]. Причиной негативных последствий окислительного стресса являются свободные радикалы. Они окисляют и изменяют химическую природу липидов, белков, нуклеиновых кислот и вызывают дисфункцию митохондрий. Усиленная генерация активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов способствует истощению внутриклеточных антиоксидантных систем. Дисфункция митохондрий из-за потери электрохимического потенциала в результате перегрузки ионами кальция, снижение макроэргов, дестабилизация и разрушение мембран органелл и клеточной мембраны лежат в основе некротической смерти ацинарных клеток [19].

Триггером процесса апоптоза ацинарных клеток является изменение проницаемости мембран митохондрий, опосредованное каспазами из семейства цистеиновых протеаз, которые последовательно активируются при освобождении митохондриального белка цитохрома С и некоторых других факторов в цитозоль [18, 19]. В итоге происходит конденсация ядра и образование мембранных структур с клеточным содержимым, поглощаемым клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы. В отличие от некроза, целостность клеточной мембраны при этом сохраняется, поэтому воспаление минимально. Апоптоз рассматривается как менее серьезная форма клеточного повреждения. Установлена прямая корреляция между тяжестью панкреатита и распространенностью некроза и обратная – с апоптозом [27]. Соотношение некроза и апоптоза ацинарных клеток при различных моделях экспериментального панкреатита варьирует. Механизмы, определяющие путь клеточной гибели, изучены недостаточно.

В запущенный механизм патогенеза панкреатита вовлекается и ядро. На нескольких моделях экспериментального панкреатита, вызванного, например, таурохолатом или перевязкой общего желчного протока, продемонстрировано перемещение ядерного фактора карпа В (NF- κ B) в ядра [32]. Он индуцирует в ядре транскрипцию нескольких генов-мишеней с дальнейшей внутриклеточной транскрипцией хемокинов и провоспалительных цитокинов. Перемещение ядерного фактора не всегда совпадает с активацией трипсиногена, поэтому высказано предположение, что это неспецифическая реакция на различные воздействия: окислительный стресс, активацию трипсиногена, протоковую гипертензию и др. [32, 35]. Компоненты некротизируемых клеток и высвобождаемые из них провоспалительные цитокины индуцируют развитие иммунного ответа и повреждение других клеток, вовлекая в патогенез панкреатита воспалительный путь. В том числе они активируют панкреатические звездчатые клетки, которые впоследствии способны сами секретировать цитокины, хемокины, ростовые факторы и другие, поддерживающие воспаление, вещества [28, 29]. Результаты недавних масштабных исследований панкреатических звездчатых клеток при остром экспериментальном панкреатите позволили сделать предположение об их активном участии в развитии заболевания [12, 17].

Влияние панкреатит-провоцирующих факторов на звездчатые клетки

В здоровой поджелудочной железе панкреатические звездчатые клетки составляют 4-7% от количества всех клеточных элементов. Они описаны как удлиненные, периацинарно расположенные клетки, с тонкими отростками, плотно прилежащими к базальной поверхности ацинарных клеток [3, 9]. Панкреатические звездчатые клетки идентифицированы гистохимическими и иммуногистохимическими методами благодаря наличию в цитоплазме витамин А-содержащих липидных капель и экспрессии глиального фибриллярного кислого белка [11]. В физиологических условиях эти клетки секреторируют белки экстрацеллюлярного матрикса –

коллаген и др., а также ферменты, их разрушающие – матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Регулируя баланс между ними, звездчатые клетки поддерживают нормальную архитектуру ткани поджелудочной железы [9].

Экспериментально доказано, что при воздействии токсических агентов, в том числе этанола и его метаболитов, солей желчных кислот панкреатические звездчатые клетки способны переходить из покоящегося в активное состояние, превращаясь в миофибробластоподобный тип. Наиболее вероятно, что на ранней стадии повреждения органа активация происходит непрямым (паракринным) путем под влиянием различных факторов, продуцируемых ацинарными клетками и/или клетками воспаления. Это прежде всего активные формы кислорода, которые образуются в ацинарных клетках в результате вызываемого окислительного стресса, а также цитокины и факторы роста [38]. Установлено, что при воспалении эндотелиальные клетки экспрессируют токсический белок хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), стимулирующий приток моноцитов из крови [28]. Ацинарные клетки и образующиеся из моноцитов макрофаги являются основными продуцентами цитокинов [38]. Имеются экспериментальные доказательства повышения экспрессии таких провоспалительных цитокинов как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкинов 1 и 6 (IL1, IL6), а также профибротических цитокинов (или ростовых факторов) известных как активаторы панкреатических звездчатых клеток – трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и тромбоцитпроизводного фактора роста (PDGF). Интересно, что однажды активированные звездчатые клетки способны сами секретировать провоспалительные цитокины и ростовые факторы, активируясь аутокринным путем, и таким образом поддерживать воспалительный процесс [28, 29]. Предполагается также прямое воздействие этанола на панкреатических звездчатых клеток, при котором ацетальдегид вызывает развитие окислительного стресса и генерацию свободных радикалов кислорода, участвующих в собственной активации этих клеток [23].

Участие звездчатых клеток в патогенезе острого и хронического панкреатита

Несмотря на отсутствие экспериментального подтверждения непосредственного участия звездчатых клеток в гибели ацинарных клеток при остром панкреатите, получены косвенные доказательства этого предположения. Острый панкреатит вызывали инфузией солей желчных кислот – натрий таурохолата и 3-сульфат таурохолиевой кислоты (TLC), и изучали их эффекты *ex vivo* и *in vitro* на ацинарные и звездчатые клетки. Выяснено, что желчные кислоты поступают в эти клетки с помощью Na^+ -зависимых белков– переносчиков (NTCP2) и Na^+ -зависимого анионного переносчика (SOAT) [12,25]. Na^+ -независимые механизмы в переносе желчных кислот играют меньшую роль. В ацинарных клетках обнаружена особенно высокая экспрессия SOAT, который способен транспортировать сульфат– конъюгированные желчные кислоты, такие как TLCs. Это объясняет высокую чувствительность ацинарных клеток именно к этой желчной кислоте. Было показано, что панкреатические звездчатые клетки мышей, в противоположность ацинарным клеткам, хорошо экспрессируют NTCP и более чувствительны к воздействию натрий холата и натрий таурохолата, чем к TLCs [12]. Соли желчных кислот, поступив в ацинарные и звездчатые клетки через JP_3 рецепторы, активируют освобождение в цитозоль запасов внутриклеточного Ca^{2+} [13].

В отличие от ацинарных клеток, получающих функциональную холинергическую иннервацию, вызывающую сигналы Ca^{2+} , необходимые для регуляции секреции поджелудочной железы, с помощью главных физиологических агентов – ацетилхолина и холецистокинина [31], иннервация ПЗК парасимпатическими нервами не обнаружена. Несмотря на близкое расположение ацинарных и звездчатых клеток, непосредственных контактов между ними выявить не удалось. Отсутствие прямых соединений между ацинарными и звездчатыми клетками не позволяет распространению сигналов Ca^{2+} , специфически генерируемых ацинарными клетками, на звездчатые клетки, и наоборот. Установлено, что Ca^{2+} сигналы в панкреатических звездчатых клетках вызываются провоспалительным медиатором брадикинином, который не имеет прямого влияния на ацинарные клетки [17]. Экспрессия брадикининового рецептора показана в звездчатых клетках как в парафиновых срезах панкреатической ткани мышей, так и в культуре панкреатических звездчатых клеток человека [12]. Это отличие звездчатых клеток от ацинарных предлагается использовать в качестве физиологического маркера звездчатых клеток при ответе на брадикинин. Продемонстрировано, что брадикинин не только индуцирует кальциевые сигналы последних, делая их чувствительными к TLC-S, но и увеличивает продукцию NO [12]. Усиливается некроз как звездчатых, так и соседних ацинарных клеток. Показано, что степень некроза ацинарных клеток поджелудочной железы крыс как в моделях острого билиарного панкреатита, так и алкогольного заметно уменьшается фармакологическим угнетением брадикининового рецептора B_2 [16,21].

Предложена следующая схема вовлечения панкреатических звездчатых клеток в патогенез острых панкреатитов, которые могут быть вызваны определенными желчными кислотами (например, TLC- S) или комбинацией жирных кислот и этанола [17]. Поступив в ацинарные клетки, эти агенты генерируют чрезмерные сигналы Ca^{2+} , вызывая деполяризацию митохондрий и уменьшая продукцию АТФ. Перегрузка Ca^{2+} инициирует внутриклеточную активацию трипсина и может закончиться некрозом ацинарных клеток. Некроз хотя бы части секреторных клеток приводит к освобождению активированных протеаз, включая трипсин и калликреин, в интерстициальную жидкость. Калликреин катализирует формирование из брадикининогена брадикинина, который генерирует чрезмерные сигналы Ca^{2+} в панкреатических звездчатых клетках. Кальциевые сигналы активируют Ca^{2+} -чувствительный фермент синтазу оксида азота, посредством чего способствуют генерации NO и диффузному распространению его на соседние ацинарные клетки [24]. Это вызывает некротический процесс и дополнительное освобождение протеаз, стимулирующих панкреатические звездчатые клетки, образуя порочный круг [12, 17]. Таким образом, согласно приведенной схеме, панкреатические звездчатые клетки через паракринные механизмы могут усиливать эффекты токсических агентов и некроз ацинарных клеток.

Генерация свободных радикалов кислорода, активация ядерных транскрипционных факторов и активация панкреатических звездчатых клеток рассматриваются ключевыми посредниками не только в случае раннего повреждения ацинарных клеток, но также системного воспалительного ответа. Они во многом определяют дальнейшее развитие заболевания и степень тяжести его течения. Тяжелый острый панкреатит может инициировать развитие хронического панкреатита. Участие панкреатических звездчатых клеток в патогенезе хронического панкреатита подтверждено достаточным количеством доказательств [5, 7, 10]. Установлено, что по мере прогрессирования хронического панкреатита трансформированные в активированный миофибробластоподобный фенотип звездчатые клетки синтезируют избыточное количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса (в основном фибриллярного коллагена I и III типа, фибронектина), депонирующегося в железе. Нормальный баланс между продукцией и деградацией экстрацеллюлярного матрикса нарушается, что приводит к развитию панкреатического фиброза [7]. Потере баланса может способствовать активация рецептора, стимулирующего синтез коллагена – протеазоактивированного рецептора 2 (PAR-2); уменьшение продукции ММП или увеличение секреции их ингибиторов; индукция провоспалительных молекул – циклоксигеназы 2 (ЦОГ-2) или другие факторы [8, 34]. Воспаление, поддерживаемое паракринными или аутокринными триггерами (продукты перекисного окисления липидов, провоспалительные цитокины и ростовые факторы), сопровождается постоянным активированием звездчатых клеток и непрерывным прогрессированием фиброза [28, 29]. Полагают, что степень выраженности склеротических изменений и возможность рецидива находятся в прямой зависимости от длительности протекания процессов перекисного окисления липидов и повышения концентрации этих веществ [6].

Результаты участия звездчатых клеток в развитии панкреатического фиброза, полученные при моделировании хронического алкогольного или билиарного панкреатита в эксперименте, нашли подтверждение в клинических и патоморфологических исследованиях больных хроническим панкреатитом [1, 7]. Причем отмечается, что количество панкреатических звездчатых клеток прямо коррелирует с тяжестью фиброза. Рассматривается возможность применения в клинике средств, угнетающих накопление фибриллярного коллагена или продукцию провоспалительных цитокинов и факторов роста на ранних стадиях развития панкреатита и показавших в эксперименте на животных терапевтический эффект [5, 36].

Заключение

Таким образом анализ литературных сведений показал, что через различные внутриклеточные механизмы панкреатит-провоцирующие факторы (этанол и его метаболиты, желчные кислоты) вызывают в ацинарных клетках развитие гистопатологических изменений, выражающихся в устойчивом подъеме цитозольного Ca^{2+} , дестабилизации лизосом и зимогенных гранул, вакуолизации цитоплазмы, деполяризации митохондрий и снижении синтеза АТФ, которые способствуют преждевременной активации трипсиногена и последующей гибели клеток. Предполагается, что при остром панкреатите активированные панкреатические звездчатые клетки с помощью паракринных механизмов усиливают влияние токсических агентов на ацинарные клетки, способствуют развитию некротического и воспалительного процессов. При хроническом течении заболевания синтез звездчатыми клетками избыточного количества компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в основном фибриллярного коллагена, может привести к фиброзу поджелудочной железы.

Литература (references)

1. Воробей А.В., Шулейко А.Ч., Владимирская Т.Е. и др. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита // Украинский журнал хирургии. – 2017. – Т.33, №2. – С. 10-20. [Vorobei A.V., Shuleiko A.Ch., Vladimirskaia T.E. et al. *Ukrainskii zhurnal khirurgii*. Ukrainian journal of surgery. – 2017. – V.33, N2. – P. 10-20 (in Russian)]
2. Лысенко М.В., Девятков А.С., Урсов С.В. Острый панкреатит – М.: «Литтерра», 2010. – С. 165. [Lyisenko M.V., Devyatov A.S., Ursov S.V. *Ostryiy pankreatit*. Acute pancreatitis. – Moscow: Litterra, 2010. – 165 p. (in Russian)]
3. Можейко Л.А. Панкреатические звездчатые клетки: структура и функция. Часть 1. Морфофункциональная характеристика панкреатических звездчатых клеток в физиологических условиях // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т.2. – №1. – С. 21-25. [Mozheyko, L.A. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. Hepatology and Gastroenterology – 2018. – V.2, N1. – P. 21-25. (in Russian)]
4. Можейко, Л.А. Роль панкреатических звездчатых клеток в прогрессировании рака поджелудочной железы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.16, №2. – С. 125-131. [Mozheyko, L.A. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Journal of Grodno State Medical University. – 2018. – V.16, N2. – P. 125-131. (in Russian)]
5. Ничитайло М.Е., Кравченко Д.А., Медвецкий Е.Б. и др. Ингибирование активированных панкреатических звездчатых клеток (витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита // Морфология. – 2012. – Т.6, №2. – С. 34-41. [Nichitailo M.E., Kravchenko D.A., Medvetskii E.B. et al. *Morfologiya*. Morphology. – 2012. – V.6, N2. – P. 34-41 (in Russian)]
6. Ревтович М.Ю., Леонович С.И. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы // Медицинский журнал. – 2006. – №4. – С. 14-16. [Revtoich M.Yu., Leonovich S.I. *Meditsinskii zhurnal*. Medical Journal. – 2006. – N4. – P. 14-16 (in Russian)]
7. Туманский В.А., Коваленко И.С. Тяжелый фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: основные патоморфологические составляющие, иммунофенотип фиброгенных клеток и коллагена // Патология. – 2013. – Т.27, №1. – С. 27-30. [Tumanskii V.A., Kovalenko I.S. *Patologiya*. Pathology. – 2013. – V.27, N1. – P. 27-30 (in Russian)]
8. Aoki H., Ohnishi H., Hama K. et al. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to proinflammatory cytokines // American Journal of Cell Physiology – 2007. – V.292, N1. – P. 259-268.
9. Apte M., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer // Current Opinion in Gastroenterology. – 2015. – V.31, N5. – P. 416-423.
10. Apte M., Pirola J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells // Antioxidants and Redox Signaling. – 2011. – V.15, N10. – P. 2711-2722.
11. Bachem M.G., Schneider E., Groß H., et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans // Gastroenterology. – 1998. – V.115, N2. – P. 421-432.
12. Ferdek P.E. Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake // Journal of Physiology – 2016. – V.594, N21. – P. 6147-6164.
13. Gerasimenko J.V., Floweredew S.E., Voronina S.G., et al. Bile acids induce Ca²⁺ release from both the endoplasmic reticulum and acidic intracellular calcium stores through activation of inositol trisphosphate receptors and ryanodine receptors // Journal of Biological Chemistry. – 2006. – V.281, N52. – P. 40154-63.
14. Gerasimenko J.V., Gerasimenko O.V., Petersen O.H. The role of Ca²⁺ in the pathophysiology of pancreatitis // Journal of Physiology. – 2014. – V.592, N2. – P. 269-280.
15. Gerasimenko J.V., Lur G., Sherwood M.W. et al. Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on Ca²⁺ release via acid store IP3 receptors // Proceeding of the National Academy of Sciences USA. – 2009. – V.106. – P. 10758-10763.
16. Gryshchenko O., Gerasimenko J.V., Gerasimenko O.V., Petersen O.H. Ca²⁺ signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca²⁺ channel blockade // Journal of Physiology. – 2016. – V.594. – P. 281-293.
17. Gryshchenko O., Gerasimenko J.V., Peng S., et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology // Journal of Physiology. – 2018. – P. 1-16.
18. Gukovskaya A.S., Pandol S.J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer // Pancreatology. – 2004. – V.4, N6. – P. 567-586.
19. Gukovsky I., Pandol J.S., Gukovskaya A.S. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis // Antioxidants and Redox Signaling. – 2011. – V.15, N10. – P. 2699-2710.
20. Gullo L., Migliori M., Olah A. et al. Acute Pancreatitis in Five European Countries: Etiology and Mortality // Pancreas. – 2002. – V.24. – P. 223-227.

21. Hirata M, Hayashi I, Yoshimura K. et al. Blockade of bradykinin B2 receptor suppresses acute pancreatitis induced by obstruction of the pancreaticobiliary duct in rats // *British Journal of Pharmacology*. – 2002. – V.135. – P. 29-36.
22. Huang W., Booth D.M., Cane M.C. et al. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis // *Gut*. – 2014. – V.63. – P. 1313-1324.
23. Hu R., Wang Y.-L., Edderkaoui M. et al. Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells // *Pancreatology*. – 2007. – V.7, N4. – P. 332-340.
24. Jakubowska M.A., Ferdek P.E., Gerasimenko O.V. et al. Nitric oxide signals are interlinked with calcium signals in normal pancreatic stellate cells upon oxidative stress and inflammation // *Open Biology Journal*. – 2016. – V.6. – P. 1601-1649.
25. Kim J.Y., Kim K.H., Lee J.A. et al. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca²⁺-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells // *Gastroenterology*. – 2002. – V.122, N7. – P. 1941-1953.
26. Lankish P.G., Apte M., Banks P.A. Acute pancreatitis // *Lancet*. – 2015. – V.386. – P. 85-96.
27. Mareninova O.A., Hermann K., French S.W. et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis // *Journal of Clinical Investigation*. – 2009. – V.119. – P. 3340-3355.
28. Marra F. Renaming cytokines: MCP-1, major chemokine in pancreatitis // *Gut*. – 2005. – V.54, N12. – P. 1679-1681.
29. Mews P., Phillips P., Fahmy R. et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // *Gut*. – 2002. – V.50, N4. – P. 535-541.
30. Mukherjee R., Mareninova O. A., Odinkova I. V. et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevent acute pancreatitis by protecting production of ATP // *Gut*. – 2016. – V.65. – P.1333-1346.
31. Petersen O.H., Tepikin A.V. Polarized calcium signaling in exocrine gland cells // *Annual Review of Physiology*. – 2008. – V.70. – P. 273-299.
32. Rakonczay Z. The role of NF-kappa B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis // *Gut*. – 2008. – V.57, N2. – P. 259-267.
33. Sherwood M.W., Prior I.A., Voronina S.G. et al. Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells // *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*. – 2007. – V.104. – P. 5674-5679.
34. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis // *Journal of Gastroenterology*. – 2008. – V.43, N11. – P. 823-832.
35. Singh P., Garg P.K. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: current understanding // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2016. – V.35, N3. – P. 153-166.
36. Talukdar R., Tandon R.K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – V.23, N1. – P. 34-41.
37. Voronina S. G., Barrow S. L., Simpson A. W. M. et al. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells // *Gastroenterology*. – 2010. – V.138. – P. 1976-1987.
38. Wilson J.S., Apte M.V. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis // *Pancreas*. – 2003. – V.27, N4. – P. 311-315.

Информация об авторе

Можейко Лариса Андреевна – доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru