

## ОБЗОРЫ

УДК 577.161.1:612.015.6]:616.37

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.9

### РЕТИНОИДЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© **Можейко Л.А.**

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

#### Резюме

**Цель.** Проанализировать современные научные сведения о содержании ретиноидов в панкреатических звездчатых клетках и их роли в условиях физиологии и патологии поджелудочной железы.

**Методика.** Собраны и изучены данные литературы отечественных и зарубежных авторов по этой тематике.

**Результаты.** Ретиноиды в поджелудочной железе сосредоточены преимущественно в жировых включениях звездчатых клеток. Их наличие является основным маркером для определения фенотипа звездчатых клеток. Покоящийся фенотип звездчатых клеток отличается максимальным содержанием ретиноидов. Установлено, что в эмбриональном периоде они необходимы для поддержания нормального развития поджелудочной железы как на ранней стадии органогенеза, так и на более поздней стадии клеточной дифференцировки. Во взрослом организме ретиноиды обеспечивают регуляцию процессов экзокринной секреции органа и синтеза внеклеточного матрикса. Под воздействием активирующих факторов происходит потеря ретиноидсодержащих липидных капель звездчатых клеток и усиление фиброгенетической функции.

**Заключение.** В физиологических условиях ретиноиды звездчатых клеток участвуют в регуляции процессов эмбрионального развития поджелудочной железы, поддержании нормальной структуры и функции, а также тканевой регенерации экзокринной паренхимы. Потеря ретиноидов и трансформация звездчатых клеток в миофибробластоподобный фенотип сопровождается развитием патологических изменений органа.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа, ретиноиды, звездчатые клетки

### RETINOIDS OF PANCREATIC STELLATE CELLS IN THE CONDITIONS OF PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE PANCREAS

Mozheiko L.A.

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

#### Abstract

**Objective.** The aim is to analyze modern scientific information about the content of retinoids in pancreatic stellate cells and their role in the conditions of physiology and pathology of the pancreas.

**Methods.** The literature data of domestic and foreign authors on this topic has been collected and studied.

**Results.** The retinoids in the pancreas are concentrated mainly in the fatty inclusions of stellate cells. Their presence is the main marker for determining the phenotype of stellate cells. The quiescent phenotype of stellate cells differs in the maximum content of retinoids. It was found that in the embryonic period, they are necessary to maintain normal development of the pancreas, both at the early stage of organogenesis and at a later stage of cell differentiation. In the adult body, retinoids regulate the processes of exocrine secretion of the organ and synthesis of the extracellular matrix. Under the influence of activating factors, there is a loss of retinoid-containing lipid droplets of stellate cells and an increase of fibrogenetic function.

**Conclusions.** Under physiological conditions, stellate cell retinoids are involved in the regulation of pancreatic embryonic development, maintaining normal structure and function, as well as tissue

regeneration of exocrine parenchyma. The loss of retinoids and the transformation of stellate cells into a myofibroblast-like phenotype is accompanied by the development of pathological changes in the organ.

*Keywords:* pancreas, retinoids, stellate cells

## **Введение**

Количество исследований, посвященных изучению звездчатых клеток поджелудочной железы в последнее время стремительно нарастает [15, 21]. Это связано с их уникальными особенностями, в том числе способностью накапливать ретинол (витамин А) в цитоплазматических жировых включениях, благодаря которым звездчатые клетки играют значительную роль в регуляции процессов развития, структурной организации, секреции и регенерации органа [12, 16]. Особенно актуальны работы по изучению патогенетических механизмов влияния соединений ретинола на развитие заболеваний поджелудочной железы [5, 29].

Цель обзора: проанализировать современные научные сведения о содержании ретиноидов в панкреатических звездчатых клетках и их роли в условиях физиологии и патологии поджелудочной железы.

## **Общая характеристика ретиноидов**

Ретиноиды – биологические формы химически родственных ретинолу соединений, а также его синтетические производные, т.е. структурные аналоги витамина А. В организм человека большая часть ретиноидов поступает с продуктами животного происхождения, в которых они в виду нестабильности чистого ретинола находятся в основном в виде его сложных эфиров. С растительной пищей поступают провитамин А – каротиноиды, трансформирующиеся в ретинол [12]. Наибольшей биологической активностью среди них обладает β-каротин, из которого образуется две молекулы ретинола [31]. Усвоение витамина А из продуктов питания в организме человека происходит с помощью специальных гидролаз поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкой кишки. Попадая в кровь, он связывается со специальными белками. При поступлении в ткани и использовании витамина А, белки отщепляются. Известно, что ретиноиды жизненно необходимы для поддержания тканевого гомеостаза, контролируя нормальную клеточную пролиферацию, рост, дифференцировку, апоптоз и другие функции [22, 35]. Следует понимать, что метаболизм ретиноидов является высокоспециализированным процессом, вовлекающим ряд различных химических разновидностей (ретиноловые эфиры, ретинол, ретинальдегид, ретиноевая кислота), имеющих различную биологическую активность. Метаболиты ретинола склонны к цис-трансизомеризации. Полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA – all trans-retinoic acid) и 9 цис-ретиноевая кислота (9 cisRA – 9cis-retinoic acid) – ключевые природные регуляторные ретиноиды, действующие на специфические рецепторные белки в клеточных ядрах. Они служат лигандами для ядерных рецепторов ретиноевой кислоты α, β и γ (RAR α, β и γ) и ретиновых x рецепторов (RXRa, β и γ). Эти рецепторы принадлежат к суперсемейству стероид/тиреоид/ретиноидных ядерных гормональных рецепторов [14, 17]. Лиганд-рецепторные комплексы связываются с участками ДНК и вызывают супрессию генов, регулируя таким образом синтез белков, ферментов или компонентов тканей, проявляя свое действие как в эмбриогенезе, так и в морфогенезе [10]. Недавно появилось сообщение, что ретиноевая кислота может оказывать также прямое регулирующее воздействие на клетки, действуя не через геном [4].

Избыток витамина А депонируется преимущественно в печени. Запасы его в печени составляют, согласно данным различных авторов, от 50 до 80% всех ретиноидов [11]. В меньших количествах он обнаружен в других органах, в том числе поджелудочной железе. И в печени, и в поджелудочной железе витамин А сосредоточен в липидных каплях звездчатых клеток в виде эфира пальмитиновой кислоты. Интересно, что, хотя впервые звездчатые клетки печени были открыты Карлом Вильгельмом ванн Купфером в 1876 г., они не привлекли особого внимания исследователей почти столетие, пока в 1971 г. Kenjirō Wake, используя несколько методик окраски и электронную микроскопию, подробно не описал их как витамин А-депонирующие звездчатые клетки.

## **Морфофункциональная характеристика панкреатических звездчатых клеток**

В поджелудочной железе звездчатые клетки обнаружены в 1980-х гг. [36], а в 1998 г. независимыми исследовательскими группами были разработаны два разных метода для их изучения *in vitro*. При этом в одной из лабораторий (M. Apte с коллегами) использовали метод

однократного градиента на содержание витамина А в цитоплазматических липидных каплях [7], в то время как в другой лаборатории (M. Vachem с коллегами) использовали метод выращивания звездчатых клеток из блоков фиброзной ткани [9]. Это было прорывом, обеспечивающим возможность изучения биологии панкреатических звездчатых клеток как в норме, так и в патологических условиях. Поскольку при любом методе трудно гарантировать абсолютную чистоту получения популяции панкреатических звездчатых клеток, предложено несколько селективных маркеров для оценки их чистоты. Кроме того, с помощью маркеров можно определять состояние активности звездчатых клеток.

Самым надежным маркером покоящихся звездчатых клеток является наличие витамина А в цитоплазматических жировых каплях. Флюоресцентная и электронная микроскопия позволяет легко идентифицировать звездчатые клетки по голубо-зеленой аутофлюоресценции ретиноидов при длине волны от 328 до 350 nm [29]. Экспрессия глиального фибриллярного белка (GFAP) также служит избирательным признаком звездчатых клеток. Наряду с присутствием витамин А-содержащих липидных капель, этот маркер является наиболее используемым и надежным для мониторинга панкреатических звездчатых клеток. Вместе с экспрессией десмина, нестина и виментина указанные маркеры позволяют отличить панкреатические звездчатые клетки от фибробластов [13]. Покоящийся фенотип панкреатических звездчатых клеток составляет 4-7% от количества всех паренхиматозных клеток здоровой поджелудочной железы [5]. В экзокринной части органа звездчатые клетки имеют небольшие размеры, центрально расположенное ядро и длинные цитоплазматические отростки, окружающие базальную часть соседних ацинарных клеток. Установлено, что в физиологических условиях покоящиеся звездчатые клетки обладают способностью к пролиферации, миграции, синтезу и секреции белков внеклеточного матрикса соединительной ткани в той мере, которая необходима для поддержания нормальной структурной организации и функционирования органа [2, 15].

В патологических условиях резидентные звездчатые клетки активируются. При этом они теряют свои внутриклеточные ретиноиды (витамин А) и начинают экспрессировать  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -SMA), который считается маркером их транс-дифференцировки в миофибробластоподобный клеточный фенотип. В активированных звездчатых клетках функции пролиферации, миграции и секреции внеклеточного матрикса значительно возрастают. Особое внимание многочисленных групп исследователей по всему миру привлекла выявленная способность звездчатых клеток к чрезмерной стромальной реакции при двух основных заболеваниях поджелудочной железы – хроническом панкреатите и раке [5, 15, 21]. Ряд экспериментальных и клинических данных свидетельствует о патогенетической связи между потерей ретиноидов в звездчатых клетках и прогрессированием этих заболеваний [3, 28].

### **Влияние ретиноидов на эмбриональное развитие поджелудочной железы**

Механизмы влияния ретиноидов интенсивно изучаются. Установлено, что способность клеток накапливать и метаболизировать ретиноиды имеет значение уже в эмбриональном развитии поджелудочной железы [12]. Ретиноиды вовлекаются в обе стадии развития органа: раннюю стадию органогенеза и более позднюю стадию дифференцировки клеток. В течение ранних дней эмбриогенеза они могут служить в качестве руководящего или разрешающего сигнала развития [19]. Влияние полностью транс-ретиноевой кислоты опосредуется через активацию ключевых генов преимущественно с помощью ядерных рецепторов RARs и RXRs. [19, 34]. Слабые или чрезмерные сигналы могут вызвать широкий спектр эмбриологических дефектов. Экспериментально на моделях разных животных показано, что ретиноевая кислота требуется для поддержания нормального процесса тканевой дифференцировки и любой блок сигналов ретиноевой кислоты вызывает его нарушение [19, 34]. Установлено, что она синтезируется в мезодерме.

Синтез и деградация ретиноевой кислоты является комплексным процессом, вовлекающим много специфических белков и ферментов [12]. В мезодерме эмбриональной поджелудочной железы мышей экспрессированы два основных фермента. Один из них – ретинол дегидрогеназа 10 (Rdh10), совершенно необходим для раннего эмбриогенеза и играет решающую роль на первом этапе синтеза эмбриональной ретиноевой кислоты, катализируя конверсию ретинола в ретинальдегид [33]. Другой фермент – альдегиддегидрогеназа (Aldh1a2), ответственен за второй этап синтеза ретиноевой кислоты – конверсии ретинальдегида в ретиноевую кислоту [30]. Из мезодермы ретиноевая кислота проникает в энтодерму, где способствует ранней дифференцировке клеток энтодермального слоя в панкреатические прогениторные клетки. С помощью маркеров показано, что в эмбриогенезе фермент Aldh2, требуемый для синтеза ретиноевой кислоты, экспрессируют мезенхимные, мезотелиальные и звездчатые клетки, вследствие чего предполагается, что часть звездчатых клеток, депонирующих ретиноиды, образуется из

целомического эпителия. Эти данные подчеркивают особое значение звездчатых клеток в развитии поджелудочной железы. Эпителиально-мезенхимные взаимодействия через сигнальные механизмы ретиноевой кислоты индуцируют дифференцировку протоковых и эндокринных клеток. На поздней стадии развития поджелудочной железы влияние ретиноевой кислоты выражается в стимулирующем эффекте на дальнейшую дифференцировку экзокринных и эндокринных клеток, а также апоптоз ацинарных клеток [23, 35]. Установлено, что для поддержания функции и пролиферации фетальных панкреатических звездчатых клеток необходимо взаимодействие интегрин  $\beta 1$  и коллагена. Коллаген I типа в культуре фетальных панкреатических звездчатых клеток человека стимулирует их пролиферацию, а блокада интегрин  $\beta$  уменьшает адгезию, миграцию и пролиферацию [18].

### **Роль ретиноидов в регуляции функций панкреатических звездчатых клеток**

В поджелудочной железе взрослого организма ретиноиды преобладают в виде пальмитат ретиниловых жировых капель в цитоплазме покоящихся звездчатых клеток, которые являются их депо. Считается, что в условиях физиологии ретиноиды способствуют поддержанию покоящегося, неактивного состояния звездчатых клеток и участвуют в синтезе внеклеточного матрикса, регуляции экзокринной функции и регенерации поджелудочной железы [24]. Под воздействием активирующих факторов панкреатические звездчатые клетки быстро теряют витамин А-содержащие липидные капли, превращаясь в миофибробластоподобный фенотип, и экспрессируют  $\alpha$ -гладкомышечный актин и другие маркеры активации [6, 29]. Активированные звездчатые клетки синтезируют избыток белков экстрацеллюлярного матрикса (преимущественно – коллагена I типа), что приводит к панкреатическому фиброзу и его последствиям [6, 29].

Хотя потеря ретиноидных запасов определенно связана с активацией клеток и последующим развитием патологических процессов в поджелудочной железе, механизмы клеточной трансформации остаются полностью не выясненными и продолжают изучаться в ряде лабораторий мира. R. Jaster с коллегами установил, что *in vitro* в культуре звездчатых панкреатических клеток ATRA замедляет пролиферацию клеток и уменьшает синтез коллагена по сравнению с контрольными животными [24]. Отмечается зависимость эффекта от концентрации ATRA, которая употреблялась в дозе от 0,1 до 10  $\mu$ Моль. В фундаментальном исследовании J.A. McCargoll с коллегами изучил влияние как самого ретинола, так и обоих его метаболитов – полностью транс-ретиноевой кислоты и 9-цис ретиноевой кислоты на инкубированные звездчатые клетки крыс. Показано, что инкубация с ретинолом или его метаболитами значительно уменьшала пролиферацию изолированных панкреатических звездчатых клеток. Это подтверждалось как количественным уменьшением клеток, так и снижением включений тимидина в клеточную ДНК [28]. Считается, что этот ретиноид-зависимый эффект опосредуется через митоген-активирующий белкового-киназный (МАРК) путь. Причем значительно уменьшается активация всех трех классов МАРКs в панкреатических звездчатых клетках: внеклеточных сигнально-регулируемых киназ (ERK1/2), киназы P38 и junN-терминальной киназы (JNK). ERK 1/2 путь опосредует пролиферацию звездчатых клеток, увеличивая активность ядерного транскрипционного фактора – активатора белка (AP-1). Путь киназы p38 играет самую большую роль в опосредовании aSMA экспрессии активированной культуры [27]. Кроме того, киназа p38 и JNK участвуют в регуляции синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса. В работе J.A. McCargoll и коллег представлены доказательства того, что звездчатые клетки обладают способностью конвертировать ретинол в его активные метаболиты [28]. Они экспрессируют фермент ретинол дегидрогеназу 2, который необходим для конверсии внутриклеточного ретинола в ретиноевую кислоту. Данные авторов подтверждают наличие в звездчатых клетках сигнального пути ретиноевой кислоты. Идентифицирована мРНК для RARs и RXRs в этих клетках и найдено, что экспрессия RARs и RXRs белков индуцирована их лигандами – ATRA и 9-RA. Механизмы MARK инактивации витамина А еще не определены. Установлено, что изолированные панкреатические клетки, инкубированные с ретинолом в течение 5 дней, показали значительное уменьшение экспрессии aSMA и фибронектина по сравнению с контролем [28].

Добавление ретинола предупреждало этанол-индуцируемую активацию и aSMA экспрессию изолированных звездчатых клеток крыс. В опытах *in vivo* на крысах с хроническим алкогольным панкреатитом и последующей дистальной резекцией поджелудочной железы показано, что комплексная терапия витаминами А и Е способствовала снижению фиброзного поражения органа в послеоперационном периоде [3]. Эти результаты убеждают, что витамин А, благодаря способности угнетать активацию панкреатических звездчатых клеток и соответственно уменьшать синтез ими экстрацеллюлярного матрикса, может быть использован как потенциальное антифибротическое средство при хронических панкреатитах.

### **Роль ретиноидов в процессе регенерации поджелудочной железы**

Профиль генов, экспрессируемых звездчатыми клетками поджелудочной железы, очень схож с таковым звездчатых клеток печени, и ответственен не только за синтез компонентов внеклеточного матрикса и процессов фиброгенеза, но также цитокинов и ростовых факторов, участвующих в регенерации органов [1]. Под влиянием различных агентов, действующих как паракринным, так и аутокринным путем, панкреатические звездчатые клетки активируются и теряют витамин А-содержащие жировые включения. Ретиноевая кислота, высвобождаясь из клеток, может иметь прямой митогенный эффект через RXRa-рецептор, способствующий тканевой регенерации, как показано в клетках печени [14].

Роль ретиноевой кислоты для процессов регенерации поджелудочной железы изучалось недавно в экспериментах на взрослых мышах с удалением гена WT1, который кодирует транскрипционный фактор, контролирующий экспрессию фермента Aldh2, необходимого для синтеза ретиноевой кислоты [8]. В результате этого воздействия наблюдалось серьезное повреждение экзокринной паренхимы поджелудочной железы с дезорганизацией ацинарной архитектуры и накоплением асцитического трансудата.

Несмотря на обширное повреждение, панкреатические звездчатые клетки не активировались. Авторы наблюдали, что фармакологическая индукция панкреатита у нормальных мышей вызывала экспрессию WT1 в звездчатых клетках *de novo*, сопровождаемую их активацией. Если панкреатит вызывали у мышей после удаления WT1, звездчатые клетки экспрессировали WT1 *de novo*, активировались, приводя к частичному восстановлению ацинарной структуры и популяции покоящихся панкреатических звездчатых клеток после выздоровления мышей. Авторы полагают, что WT1 через ось альдегиддегидрогеназа2/ретиноевая кислота моделируют рестабиллизацию части популяции панкреатических звездчатых клеток и восстановление поджелудочной железы. Для стабильности и восстановления поджелудочной железы необходимы покоящиеся звездчатые клетки, где витамин А является, по-видимому, одним из естественных факторов, который защищает геном и препятствует изменению фенотипа.

Результаты экспериментальных наблюдений свидетельствуют, что панкреатические звездчатые клетки, как и печеночные, играют существенную роль в регенерации органа и проявляют широкий регенераторный потенциал. *In vitro* установлено, что пролиферация ацинарных клеток увеличивается при культивировании с активированными звездчатыми клетками. Интересно, что этот эффект зависит от продукции экстрацеллюлярного матрикса. Угнетение синтеза коллагена звездчатыми клетками блокирует этот митогенный эффект [32].

Участие звездчатых клеток и ретиноевой кислоты в процессах восстановления экзокринной ткани поджелудочной железы показано также в условиях различных экспериментальных моделей. Так, на модели «истощения-пресыщения медью» на фоне прогрессирующего разрушения ацинарной части железы выявлялась динамика увеличения количества десмин-позитивных клеток, локализующихся преимущественно в участках вновь формирующихся ацинусов, что, по мнению авторов, является отражением участия этого типа клеток в процессах восстановления ткани поджелудочной железы в данной экспериментальной модели [1]. Установлено, что под влиянием цитокинов в изолированных панкреатических звездчатых клетках может индуцироваться экспрессия маркеров гепатоцитов.

Трансплантация культивированных активированных панкреатических звездчатых клеток крысам после частичной гепатэктомии на фоне введения 2-ацетаминифлуорена показала их дифференцировку в гепатоциты и (или) холангиоциты [25]. Не исключается возможность наличия в поджелудочной железе региональных стволовых клеток с универсальными свойствами, из которых могут развиваться как клетки поджелудочной железы, так и печени [25, 26]. Для доказательства прогениторной роли отдельных клеточных линий звездчатых клеток необходимы дополнительные исследования по экспрессии ими маркеров, специфичных для стволовых клеток, и возможности трансдифференцировки в ацинарные клетки или другой клеточный тип в физиологических условиях. Убедительных сведений по этому вопросу пока нет.

Активно обсуждается перспектива использования уникальных свойств звездчатых клеток в клеточной терапии. Препреклинические исследования на модели экспериментальных животных продемонстрировали, что совместная трансплантация гепатических звездчатых клеток с гепатоцитами человека улучшает приживление гепатоцитов [20].

## Заключение

Таким образом, анализ научных литературных сведений показал, что благодаря содержанию ретиноидов панкреатические звездчатые клетки проявляют уникальные свойства, участвуя в развитии, гомеостазе и регенерации экзокринной паренхимы поджелудочной железы. Потеря ретиноидов при активации звездчатых клеток сопровождается трансформацией фенотипа и усилением фиброгенеза, пролиферации, миграции и других функций звездчатых клеток, способствующих развитию заболеваний поджелудочной железы. Механизмы аккумуляции, метаболизма и освобождения ретиноидов, а также активации звездчатых клеток и обратной трансформации в покоящийся фенотип еще требуют уточнения.

## Литература (references)

1. Абдулхакова А.Р., Галявиева А.Р., Абдулхаков С.Р. и др. Роль звездчатых клеток поджелудочной железы в регенерации органа на фоне медь-дефицитной диеты у крыс // Гены и клетки. – 2014. – Т.9, №3. – С. 41-44. [Abdulhakova A.R., Galyavieva A.R., Abdulhakov S.R. et al. *Geny i kletki*. Genes et cells. – 2014. – V.9, N3. – P. 41-44. (in Russian)]
2. 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)]
3. 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)]
4. Al Tanoury Z., Piskunov A., Rochette-Egly C. Vitamin A and retinoid signaling: genomic and nongenomic effects // Journal of Lipid Research. – 2013. – V.54. – P. 1761-1775.
5. 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.
6. Apte M.V., Wilson J.S. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – V.27, Suppl 2. – P. 69-74.
7. Apte M.V., Haber P.S., Applegate T.L. et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture // Gut. – 1998. – V.43. – P. 128-133.
8. Ariza L., Rojas A., Muñoz-Chápuli R. The Wilms' tumor suppressor gene regulates pancreashomeostasis and repair // PLoS Genetics. – 2019. – V.15, e1007971.
9. 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.
10. Balmer J.E., Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid // Journal of Lipid Research. – 2002. – V. 43. – P.1773-808.
11. Blaner W.S., O'Byrne S.M., Wongsiriroj N. et al. Hepatic stellate cell lipid droplets: A specialized lipid droplet for retinoid storage // Journal Biochimica et Biophysica Acta. – 2009. – V.1791. – P. 467-473.
12. Brun P.J., Wongsiriroj N., Blaner W.S. Retinoids in the pancreas // HepatoBiliary Surgery and Nutrition. – 2016. – V.5. – P. 1-14.
13. Buchholz M., Kestler H.A., Holzmann K. et al. Transcriptome analysis of human hepatic and pancreatic stellate cells: Organ-specific variations of a common transcriptional phenotype // Journal of Molecular Medicine. – 2005. – V.83. – P. 795-805.
14. Bushue N., Wan Y.Y. Retinoic Acid-mediated Nuclear Receptor Activation and Hepatocyte Proliferation // Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2009. – V.1. – P. 23-30.
15. Bynigeri R.R., Jakkampudi A., Jangala R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology // World Journal of Gastroenterology. – 2017. – V.23, N3. – P. 382-405.
16. Carmona R., Barreta S., Munoz-Chapuli R. Retinoids in stellate cells: development, repair and regeneration // Journal of Developmental Biology. – 2019. – V.7, N10. – P.1-14.
17. Chawla A., Repa J.J., Evans R.M. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files // Science. – 2001. – V. 294. – P. 1866-1870.
18. Chen B., Li J., Fellows G.F., Sun Z. et al. Maintaining human fetal pancreatic stellate cell function and proliferation require 1 integrin and collagen I matrix interactions // Oncotarget. – 2015. – V.6. – P. 14045-14059.
19. Duester, G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis // Cell. – 2008. – V.134. – P. 921-931.

20. Dusabineza A.C., Najimi M., Van Hul N. et al. Hepatic stellate cells improve engraftment of human primary hepatocytes: A preclinical transplantation study in an animal model // *Cell Transplantation*. – 2015. – V.24. – P. 2557-2571.
21. Ferdek P.E., Jakubowska M.A. Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer // *PLugers Archiv*. – 2017. – V.469, N9. – P.1039-1050.
22. Gudas L.J. Emerging roles for retinoids in regeneration and differentiation in normal and disease states // *Journal of Biochemica at Biophysica Acta*. – 2012. – V.1821. – P.213-221.
23. Huang W., Wang G., Delaspre F. et al. Retinoic acid plays an evolutionarily conserved and biphasic role in pancreas development // *Developmental Biology*. – 2014. – V.394. – P.83-93.
24. Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function // *Molecular Cancer*. – 2004. – V.3. – P. 26-31.
25. Kordes C., Sawitza I., Götze S. et al. Stellate cells from rat pancreas are stem cells and can contribute to liver regeneration // *PLoS ONE*. – 2012. – V.7, e51878.
26. Kordes C., Sawitza I., Götze S. et al. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration // *Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – V.124. – P. 5503-5515.
27. Masamune A., Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells // *Journal of Gastroenterology*. – 2009. – V.44. – P. 249-260.
28. McCarroll J.A., Phillips P.A., Santucci N. et al. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis // *Gut*. – 2006. – V.55. – P. 79-89.
29. McCarroll J., Naim S., Sharbeen G.A. et al. Role of pancreatic stellate cells in chemoresistance in pancreatic cancer // *Frontiers of Physiology*. – 2014. – V.5. – P. 141.
30. Molotkov A., Molotkova N., Duester G. Retinoic acid generated by Raldh2 in mesoderm is required for mouse dorsal endodermal pancreas development // *Developmental Dynamics*. – 2005. – V.232. – P. 950-957.
31. O'Byrne S.M., Blaner W.S. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology // *Journal of Lipid Reseach*. – 2013. – V.54. – P.1731-43.
32. Ota S., Nishimura M., Murakami Y. et al. Involvement of pancreatic stellate cells in regeneration of remnant pancreas after partial pancreatectomy // *PLoS ONE*. – 2016. – V. 11, e0165747.
33. Rhinn M., Schuhbauer B., Niederreither K. Involvement of retinol dehydrogenase 10 in embryonic patterning and rescue of its loss of function by maternal retinaldehyde treatment // *Proceeding of the National Academy Scences USA*. – 2011. – V.108. – P.16687-16692.
34. Rhinn M., Dolle P. Retinoic acid signalling during development // *Development*. – 2012. – V.139. – P.843-858.
35. Tulachan S.S., Doi R., Kawaguchi Y. et al. All-trans retinoic acid induces differentiation of ducts and endocrine cells by mesenchymalepithelial interactions in embryonic pancreas // *Diabetes*. – 2003. – V.52. – P. 76-84.
36. Watari N., Hotta H.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 Anatomica Japonica*. – 1982. – V.58. – P.837-858.

### **Информация об авторе**

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

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.