УДК 616.37 — 036.12 — 092: 612.017.1

Журавльова Лариса Володимирівна, Шеховцова Юлія Олександрівна
Журавлева Лариса Владимировна, Шеховцова Юлия Александровна
Zhuravlyova Larysa, Shekhovtsova Yulia

Роль адипоцитокінів у ремоделюванні підшлункової залози при хронічному панкреатиті

Кафедра внутрішньої медицини № 3
Харківський національний медичний університет

Ключові слова: адипоцитокіни, ремоделювання підшлункової залози, хронічний панкреатит

ХП є одним з розповсюджених захворювань у клінічній практиці, а також одним з найбільш проблемних за діагностикою, визначенням лікувальної тактики та прогнозом. Протягом останніх 30 років у світі спостерігається підвищення частоти випадків ХП та гострого панкреатиту більше ніж у 2 рази, а поширеність захворювань ПЗ серед дорослого населення за останні 10 років зросла у 3 рази, а серед підлітків — більше ніж у 4 рази. У середньому, захворюваність на ХП у світі складає 4-10 випадків на 100 тис. населення за рік, а поширеність — від 26,7 до 50 випадків на 100 тис. населення, і має певні відмінності залежно від країни, раси, харчової поведінки. Хворі на ХП становлять 25% від числа усіх, хто звертається до гастроентерологічних кабінетів поліклінік України [8]. У 30% хворих на ХП розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної ділянки, тромбоз у системі портальної вени, стеноз холедоха чи дванадцятипалої кишки та інші), а летальність складає 5,1%.

Дані зведеної світової статистики свідчать, що до 5% хворих на ХП мають високу вірогідність розвитку раку ПЗ, а у пацієнтів зі спадковим панкреатитом ризик зростає у десятки разів. Двадцятирічний анамнез збільшує ризик розвитку раку ПЗ в 5 разів. ХП призводить до функціональної недостатності ПЗ, а також до ускладнень, з якими пов`язана інвалідізація хворих. У результаті протягом 10 років помирає 30%, а протягом 20 - більше 50% хворих на ХП [1].

ХП являє собою групу хронічних захворювань ПЗ, переважно запального характеру, з фазово-прогресуючими вогнещевими, сегментарними чи дифузними дегенеративно-деструктивними змінами, атрофією залозистих елементів (панкреацитів) і заміщенням їх сполучною тканиною; змінами у протоковій системі ПЗ з утворенням кіст і конкрементів, з різним ступенем порушення екзо- та ендокринної функції ПЗ [6]. Недостатність ендокринної функції ПЗ клінічно проявляється в маніфестації метаболічних

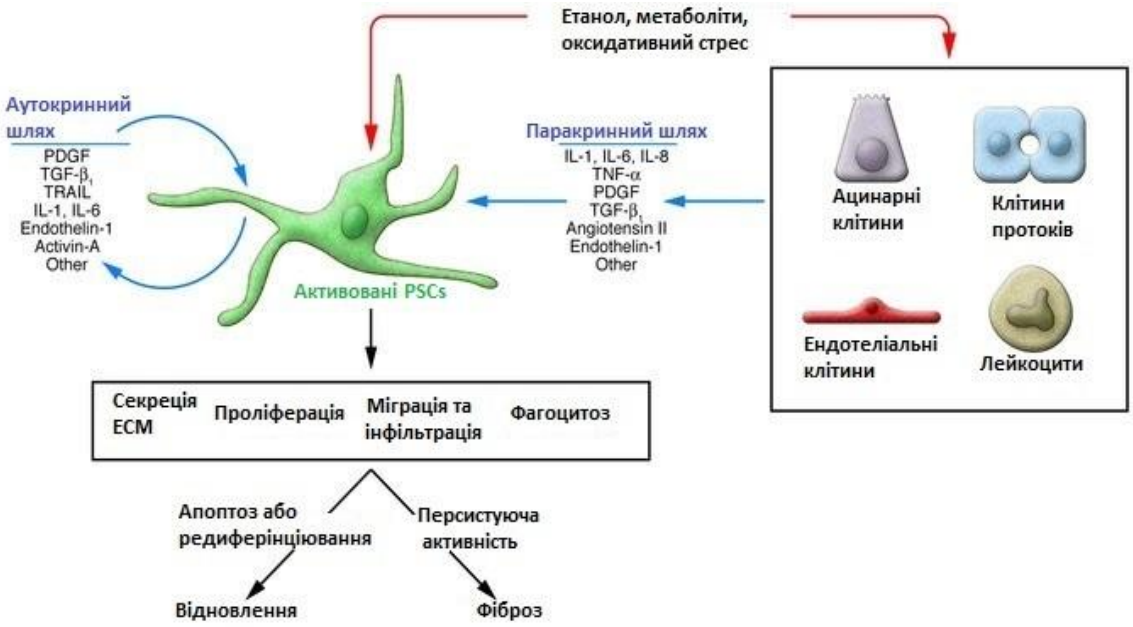
порушень. Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (особливо легкого та середнього ступеня тяжкості) спостерігається при різних захворюваннях, у тому числі при ХП, цукровому діабеті, остеопорозі, після операцій на шлунку та ПЗ, при ожирінні та інших патологічних станах [2].

Патоморфологічною особливістю ХП є запальна клітинна інфільтрація та розвиток фіброзу ПЗ. Підвищена кількість нейтрофілів і макрофагів у ПЗ є результатом запалення паренхими ПЗ, ураження ацинарних клітин та фіброзу [15, 54, 57].

В основі фіброгенезу ПЗ лежить накопичення колагену та інших протеїнів позаклітинного матриксу (extracellular matrix, ECM), які продукуються активованими панкреатичними зірчастими клітинами (pancreatic stellate cells, PSCs). PSCs при ХП можуть активуватися TNF-α, інтерлейкінами-1 та -8 (interleukin-1, IL-1; interleukin-8, IL-8), макрофагальним запальним протеїном-1, трансформуючим фактором росту- β1 (transforming growth factor beta 1, TGF-β1), фактором росту фібробластів та іншими цитокінами, які викликають підвищення рухливості та проліферацію PSCs, а також диференціювання їх нових поколінь у зірчасті міофібробласти [7, 36]. На відміну від спокійних PSCs, локалізованих навколо часточок ПЗ та на зовнішньому шарі стінки головного панкреатичного протоку [34, 40, 47, 53], активовані PSCs секретують велику кількість ECM, включаючи тубулін, фібронектин, ламінин, колагени I, III та IV типів [31, 46], а також протеїни проміжних філаментів, таких як десмін, гліофібрилярний кислий протеїн, виментин та нестин (малюнок 1).

Малюнок 1

Схема активації панкреатичних зірчастих клітин (за M. Bishr Omary та співавт., 2007 [13] в модифікації Л.В. Журавльової, Ю.О. Шеховцової)

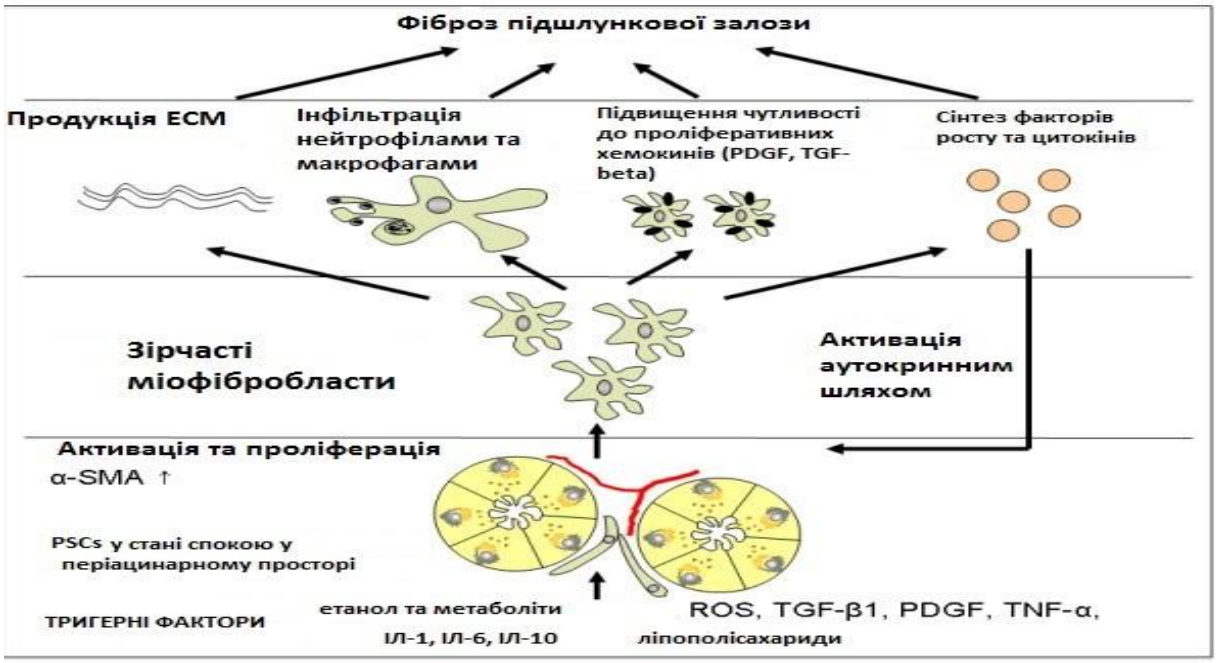


PDGF- тромбоцитарний фактор росту; **TGF-β_1** - трансформуючий фактор росту β_1; **IL-1**-інтерлейкін-1; **IL-6**-інтерлейкін-6; **IL-8** – інтерлейкін-8; **endotelin-1**-ендотелін-1**; activin-A**-активін-А; **TNF-α** – фактор некрозу пухлин-α; TRAIL – TNF- зв'язані апоптоз-індуковані ліганди; angiotensin II - ангіотензин II; PSCs – панкреатичні зірчасті клітини; **ECM** – протеїни позаклітинного матриксу

Відомо, що 90% активованих PSCs експресують цитоскелетний α-гладком`язовий актин (α-smooth muscle actin, α-SMA), тому α-SMA використовується у якості головного маркеру активованих PSCs та зірчастих міофібробластів ПЗ (малюнок 2) [11, 30, 52].

Малюнок 2

Схема фіброзування підшлункової залози (за A.A. Aghdassi та співавт., 2011 [10] у модифікації Л.В. Журавльової, Ю.О. Шеховцової)



PDGF- тромбоцитарний фактор росту; **TGF-β_1** - β_1–трансформуючий фактор росту; **IL-1**-інтерлейкін-1; **IL-6**-інтерлейкін-6; **IL-10** – інтерлейкін-10; **TNF-α** – фактор некрозу пухлин-α; **α-SMA** - цитоскелетний α-гладком`язовий актин; **ROS**- активні форми кисню; PSCs – панкреатичні зірчасті клітини; **ECM** – протеїни позаклітинного матриксу

Ожиріння та метаболічний синдром (МС) — неінфекційна пандемія XXI століття. Зв`язок ожиріння та МС з захворюваннями ПЗ, в тому числі й з ХП, в наступний час, вивчений недостатньо.

Відомо, що жирова тканина являє собою ендокринний орган, який складається з певних клітин – адипоцитів. Основна фізіологічна роль адипоцитів полягає у запасанні триацилгліцеридів у періоди надлишку надходження калорій та в мобілізації цього запасу в ті періоди, коли витрати перевищують надходження. Вони мають повний набір ферментів та регуляторних білків, які необхідні для виконання ліполізу та ліпогенезу de novo. В жировій тканині регулювання даних процесів знаходиться під безпосереднім

впливом гормонів, цитокинів та інших факторів, котрі приймають участь в метаболізмі енергії [22].

В білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме лептин, TNF-α [28], IL-6 [59], IL-8 [17] і відповідні розчинні рецептори. Біла жирова тканина також секретує важливі регулятори метаболізму ліпопротеїнів, такі як ліпопротеїнліпаза, аполіпопротеїн Е та білок-переносник ефіру холестерину. Серед постійно зростаючої кількості описаних речовин, які секретуються адипоцитами, також можно назвати ангіотензиноген, ангіотензин-II, інгібітор активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), адипонектин, апелін.

Варто відзначити, що прозапальні зміни залежать від локалізації жирової тканини. Концентрація деяких адипоцитокінів та активність низки ферментів вища у вісцеральному жирі, ніж у підшкірній жировій тканині. У вісцеральному жирі превалює (порівняно з підшкірною жировою тканиною) продукція PAI-1, ангіотензиногену, IL-6, вище співвідношення андрогенів/естрогенів, більша активність 17-гідроксистериддегідрогенази. У підшкірній жировій тканині переважає порівняно з вісцеральним жиром продукція адипонектину та лептину, вища активність ароматази.

Збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини призводить до системного вивільнення білку резистину та проатерогенних інтерлейкінів. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів пов'язано з розвитком інсулінорезистентності м'язової тканини. Так, у дослідженні характеру розподілу жирової тканини (за даними магнітно-резонансної томографії) та функції мікроциркуляторного русла (відеомікроскопічно) встановлено, що прозапальний стан організму асоційований із вісцеральним типом ожирінням та збідненням мікроциркуляторного русла [36].

Таким чином, біла жирова тканина знаходиться в центрі системи аутокринних, паракринних та ендокринних сигнальних речовин. Існують декілька вказівок на те, що порушення регуляції синтезу та секреції адипоцитокінів впливає на розвиток метаболічних захворювань, таких як МС, цукровий діабет типу 2, а також на формування та прогресування ХП.

Останнім часом велику увагу приділяють нещодавно відкритому адипоцитокіну апеліну та G-білковому рецептору апеліну (organ G protein-coupled receptor, APJ), які були відкриті у 1993 р. O'Dowd B.F. та колегами в процесі пошуку рецепторів до вазопресину. APJ є 377-м амінокислотним 7-м трансмембранним доменом G-протеїнового рецептора, ген якого локалізується в 11-й хромосомі. APJ людини гомологічний із таким же у щурів на 74 % [19]. У 1998 р. апелін був ідентифікований Tatemoto K. та колегами [37]. Апелін синтезирується з препропептиду, який складається з 77 амінокислот та сигнальної частини

в N-термінальній частині молекули. Активна форма апеліну отримана із С-термінального 77-амінокислотного препроапеліну. Після транслокації в саркоплазматичному ретикулуму та від'єднання сигнального протеїну від пропротеїну, що містить 55 амінокислотних залишків (проапелін-55), утворюються декілька активних ферментів: апелін-36 (пептид, що містить 36 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 42–77), апелін-17 (пептид, що містить 17 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 61–77) та апелін-13 (пептид, що містить 13 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 65–77) [37, 39]. Фрагменти із 36, 17, 13 амінокислотних залишків, що містять N-термінальний піроглютаматний апелін-13 (Pyr 1 — апелін-13), мають біологічну активність in vivo, також синтетично отриманий фрагмент із 12 амінокислот із С-термінальної частини може також активувати рецептор [33, 35].

Boucher J.A. та співавтори продемонстрували, що апелін секретується в адипоцитах мишей та людей. Рівень експресії апеліну в жировій тканині можна зпівставити з рівнем активності в клітинах серця та нирок. Дещо нижча експресія встановлена у м'язових клітинах і в бурій жировій тканині. Апелін секретується переважно жировими клітинами на стадії їх дозрівання та в меншому ступені діференційованими адіпоцитами, що підтверджено зростанням рівня апеліну протягом процесу диференціації майже в 4 рази у недиференційованих преадипоцитах мишей лінії 3T3F442A [14].

Доведено, що комплекс апелін–APJ експресується у шлунково-кишковому тракті та ПЗ [44, 45, 51, 56]. Є дані, що апелін спричиняє вплив на екзокринну панкреатичну секрецію [32]. Окрім того, апелін здійснює широку протизапальну активність у всьому організмі. Він пригнічує вірус імунодефіциту людини [18], знижує продукцію цитокінів у клітинах селезінки [24]. Нещодавні дослідження показали роль апеліну у регуляції фібротичних змін у нирках, серці та печінці [38, 41, 43, 50].

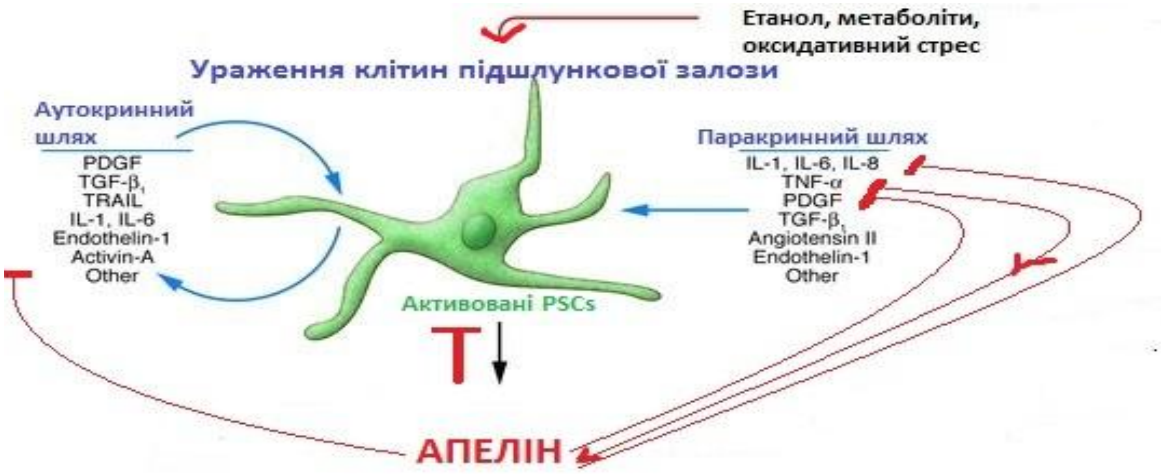
Ряд досліджень показали значні підвищення експресії панкреатичних апеліну та APJ при індукції експериментального гострого панкреатиту та ХП у мишей. Наприклад, під час церулеїн-індукованого гострого панкреатиту експресія апеліну та APJ підвищувалась у 7 разів, а на моделі ХП експресія апеліну та APJ підвищувалась у 46 та 80 раз, відповідно. Максимальне підвищення рівнів експресії апеліну та APJ було у мишей з ХП, ніж з поодинокими епізодами гострого панкреатиту. Гострий панкреатит та ХП є запальними захворюваннями, що стимулюють підвищені рівні експресії апеліну та APJ [12, 21, 23, 28], які є ланкою призупинення патологічних змін у ПЗ.

Доведено, що комплекс апелін-APJ експресується у острівцях та ацинарних клітинах [28, 41, 47]. Цікавим є факт, що відповідно до відносної величини апеліну, апелін синтезований у PSCs являє собою основне джерело синтезу апеліну за аутокриним /

паракриним шляхами при ХП. Також показано, що експресія APJ у PSCs має функціональний вплив, тобто апелін інгібує PSCs-проліферацію та синтез сполучно-тканиного фактору росту (connective tissue growth factor, CTGF) у пробірці (малюнок 3).

Малюнок 3

Схема активації панкреатичних зірчастих клітин (за M. Bishr Omary та співавт., 2007 [13] в модифікації Л.В. Журавльової, Ю.О. Шеховцової)



PDGF- тромбоцитарний фактор росту; **TGF-β_1** - β_1–трансформуючий фактор росту; **IL-1**-інтерлейкін-1; **IL-6**-інтерлейкін-6; **IL-8** – інтерлейкін-8; **endotelin-1**-ендотелін-1**; activin-A**-активін-А; **TNF-α** – фактор некрозу пухлин-α; **TRAIL** – TNF- зв'язані апоптоз-індуковані ліганди; **angiotensin II** - ангіотензин II;

PSCs – панкреатичні зірчасті клітини; ↘ - стимуляція; ⟙ - інгібуюча дія;

Результати попередніх досліджень виявили, що гіпоксія та підвищені рівні прозапальних цитокінів підвищують експресію апеліну при ХП [23, 47, 46]. Доведено, що гіпоксія активує транскрипцію апеліну за допомогою індукованого гіпоксією фактору зв`язувального елементу до апелін-промоутеру [25].

Характерною особливістю ХП є підвищені синтез та депонування ECM-асоційованих білків, включаючи певні типи колагену, фібронектин та ламінін [15, 49]. Базуючись на результатах досліджень можна сказати, що панкреатичний комплекс апелін-APJ функціонально регулює процеси фіброзування ПЗ при ХП. Ця гіпотеза була підкріплена виявленням високої експресії колагену-1α1, колагену 4 та рівнів протеїнів у мишей з ХП. Окрім того, лікування апеліном індукованого ХП призводило до зниження рівнів колагену-1α1, а під час однотижневого відновлення виявлялось зменшення ступеню фіброзу ПЗ, який оцінювався за кількістю балів забарвлення фібронектину. На відміну від пригнічуючої дії апеліну на фіброз ПЗ, у печінці апелін стимулює фіброз [38].

Усе вищезазначене показує, що апелін має сильний інгібуючий вплив на запальний процес при ХП. Інфільтрація нейтрофілами та макрофагами є дуже важливою характеристикою ХП, в результаті чого відбувається паренхиматозне ураження ПЗ [15, 42, 49, 55]. Є дані, що апелін-індуковане пригнічення нейтрофілів може бути одним із механізмів зниження панкреатичного фіброзу. Також доведено, що саме апелін інгібує активацію PSCs та индуковану продукцію CTGF тромбоцитарним фактором росту (platelet-derived growth factor, PDGF), що є ключовим механізмом у призупиненні ХП. Апелін знижує індіковану запаленням в ПЗ активацію транскрипційного ядерного фактору каппа-В (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB) в ацинарних клітинах, що призводить до зменшення експресії генів імунної відповіді, апоптозу клітин ПЗ. Є дослідження які показують, що апелін здійснює інгібуючу дію на панкреатичну активацію NF-kB при гострому та ХП [55]. Нещодавні дослідження показали, що тривала активація NF-kB у трансгених мишей призводить до ХП [29], а апелін-індуковане зниження рівнів ЕСМ були пов`язані за часом з апелін-індукованим зниженням панкреатичної NF-kB, що також підтверджується і на людській ПЗ [48].

Разом все вищезазначене демонструє, що апелін може спричиняти захисну дію на ПЗ при ХП. Апелін знижує запалення ПЗ, ступень фіброзу та змінює особливості ацинарної дегенерації (ацинарні вакуолі та трубчасті комплекси). Слід відмітити, що система апелін-APJ спрацьовує і за межами шлунково-кишкового тракту та ПЗ [32, 44].

В експерименті у мишей з заблокованим геном апеліну при ХП спостерігалась підвищена нейтрофільна інфільтрація та активність мієлопероксидази, а введення апеліну призводило до пригнічення цих явищ, тобто призупинявся розвиток фіброзу ПЗ. Апелін пригнічує ХП-індуковані підвищення ЕСМ. Апелін є посередником між профіброгеними генами індукції ангіотензину II та ендотеліну 1 в зірчастих клітинах та зменшує проліферацію PSCs.

Ці дані свідчать про те, що панкреатична апелінергічна система є одним із важливих компонентів захисної системи ПЗ, яка має змогу призупинити запальні та фібротичні зміни при ХП [26].

На цей час перелік цитокінів включає кілька десятків різних найменувань. Цитокіни є низькомолекулярними медіаторами міжклітинних взаємодій. Стосовно до імунної системи, за допомогою цитокінів регулюється характер, виразність та тривалість запалення й імунної відповіді організму. При ХП існує досить виражений дистанційний ефект, який дають такі цитокіни, як IL-6, IL-1β, і, особливо, TNF-α [4].

Цитокіни викликають специфічний хемотаксис і активацію клітин, регулюють клітинний ріст та диференціювання, ремоделювання тканин та загоєння ран, моделюють

імунну відповідь. При вираженому запальному процесі, що супроводжується змінами показників гострофазової відповіді, підвищується рівень TNF [3]. Джерелом TNF є активовані макрофаги, фібробласти, гранулоцити, гліальні клітини, епідермальні клітини, Т- і В-клітини. TNF активує гранулоцити, макрофаги, ендотеліальні клітини, гепатоцити (стимулює продукцію білків гострої фази), остеокласти і хондроцити; стимулює проліферацію та диференціювання нейтрофілів, фібробластів, ендотеліальних клітин (ангіогенез), гемопоетичних клітин, Т- та В-лімфоцитів, підсилює надходження нейтрофілів з кісткового мозку у кров [7].

TNF-α та TNF-β – два структурно споріднених цитокіна, здатні знищувати чутливі до них клітини (найчастіше клітини пухлин) in vitro [27]. Лімфотоксін (TNF-β) вперше ідентифікований як продукт Т-клітин, активований антигеном. TNF-α був виявлений як продукт стимульованих ендотоксином мононуклеарних фагоцитів. Активовані Т-лімфоцити здатні синтезувати як TNF-α, так і TNF-β. Мононуклеарні фагоцити продукують тільки TNF-α. Подібно IL-1, TNF-α та TNF-β є плейотропними медіаторами запалення та конкурентами за зв`язування з клітинними рецепторами [20]. Багато функцій TNF-α та TNF-β ідентичні функціям IL-1, але в експериментальних умовах продемонстровано, що для досягнення того ж біологічного ефекту потрібно в 100 разів більша концентрація цих факторів, ніж IL-1. TNF-α розглядається як важливий поліпептидний медіатор запалення і клітинної імунної відповіді [9].

Вплив цитокінів на клітину здійснюється через високоспецифічні рецептори до цитокінів, що вбудовані в мембрану чутливих до цитокінів клітин. Число таких рецепторів у клітинах коливається від декількох десятків до декількох десятків тисяч. Рецепторна озброєність клітин при їхній активації швидко зростає протягом 1-2 годин, збільшується вміст рецепторів на мембрані. Відсутність рецепторів до відповідних цитокінів робить їх несприйнятливими до цитокінової стимуляції.

Вплив цитокінів на клітину, як правило, супроводжується активацією клітин, що має відношення до регуляції імунної системи та запальних процесів в організмі, у тому числі й при ХП, хоча їх роль при захворюваннях гепатопанкреатобіліарної системи мало вивчена.

Спектри біологічної активності цитокінів в значній мірі перекриваються: один і той же процес може стимулюватися у клітині більш ніж одним цитокіном. Сукупність цитокінів імунної системи утворює «каскад цитокінів». Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів «першої хвилі» - TNF-α, IL-1 та IL-6, які індукують біосинтез центрального регуляторного цитокіну IL-2, а також IL-3, IL-4, IL-5 та інших. В свою чергу цитокіни «другої хвилі» впливають на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип дії

дозволяє не тільки регулювати імунну відповідь, але й ампліфікувати її, залучаючи в реакцію все зростаючу кількість клітин [58].

У зв'язку з бурхливим розвитком молекулярної біології та імунології велику увагу стали приділяти вивченню рецепторів імунітету, та, зокрема, їх ролі у розвитку запалення. При активації цих рецепторів, відбувається плейотропний вплив на NF-kB. NF-kB в цитоплазмі інтактної клітини знаходиться у неактивній формі, будучи пов'язаним з інгібіторними білками. При активації сигнальних шляхів toll-like рецепторів відбувається фосфорілювання й протеоліз білків інгібітора, що дозволяє NF-kB перейти у ядро та зв'язатися з певними ділянками ДНК. При цьому відбувається активація генів, які включаються рано у клітинну відповідь на стрес, такі, як гени цитокінів, молекул адгезії, білків гострої фази та інших, та різко зростає синтез цих субстанцій [16].

Клінічні наслідки багатьох захворювань залежать від балансу продукції прозапальних та протизапальних цитокінів. Все більшу увагу на теперішній час приділяють вивченню поліморфізму генів, які впливають на рівень експресії та, отже, на імунну відповідь. В експериментальних умовах в тканині ПЗ імуногістохімічним методом показана експресія TNF-α як в ацинарних клітинах, так і в інфільтруючих клітинах. Це вказує на те, що тканинна експресія TNF-α грає роль у виникненні ХП. При ХП ключовими медіаторами запуску запальної реакції є цитокини: IL-1-β, TNF-α, IL-6.

При моделюванні ХП доведено, що в ацинарних клітинах відбувається активація генів TNF-α, IL-6, IL-8, фактору активації тромбоцитів, та вміст відповідних білків при загострені ХП протягом декількох годин у тканині ПЗ різко зростає. Внаслідок цього відбувається міграція нейтрофілів у вогнище запалення через стінку посткапілярних венул. При цьому ступінь лейкоцитарної інфільтрації ПЗ корелює з виразністю системної запальної відповіді та тяжкості ХП [16].

У дослідженнях відмічено достовірне збільшення TNF-α у крові хворих на рецидивуючий ХП, причому більш високі рівні відмічені у хворих на алкогольний ХП. Існують дані про достовірну різницю рівнів TNF-α у плазмі хворих на ХП різної етіології. Так, за даними Ширинської Н.В. та співавторів, є можливість диференційної діагностики різних етіологічних форм ХП за допомогою дослідження плазмових концентрацій TNF-α. Існують дані, про підвищення рівня TNF-α не тільки в період загострення, але й фазу ремісії, що свідчить про продовження запального процесу у ПЗ. Це має принципове значення з позиції діагностики й оцінки ступеню тяжкості захворювання, а також лікування хворих в міжрецидивний період та у профілактиці наступного загострення ХП [5].

Цитокіни відкривають нові можливості для штучної фізіологічної регуляції функціональної активності імунної системи при запальних процесах, «клітинній» та «гуморальній» імунних відповідях організму, є перспективи широкого клінічного використання визначення цитокінів для діагностики захворювань, що сприяє впровадженню в лабораторну практику доступних методів їх кількісного визначення в різних матеріалах.

Таким чином, накопичені на сьогодні дані свідчать, що адипоцитокіни відіграють різнобічну роль у регуляції метаболізму, від прийому їжі до утилізації нутрієнтів на молекулярному рівні. Дані про значення відхилень секреції адипоцитокінів у розвитку ендотеліальних уражень ще більше поглиблюють проблему. Отримані у результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, TNF-α) у розвитку та прогресуванні ремоделювання ПЗ, особливо при ХП.

Перспективи подальших досліджень.

Продовження досліджень у цьому напрямку, поглиблене вивчення впливу адипоцитокінів на властивості клітин ПЗ, дасть змогу ретельніше підходити до лікування пацієнтів з досліджуваною патологією, а також виокремити найвагоміші чинники розвитку метаболічних порушень та допомогти розробити нові алгоритми неінвазівної діагностики ХП.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Бабінець Л.С. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії / Л.С. Бабінець, Н.В. Назарчук // Вестник Клуба Панкреатологов.-2014.-№3.-С. 4-8.
2. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин.- Донецк: Лебедь, 2011.- 464 с.
3. Зеленин А.А. Современный подход к диагностике заболеваний гепатобилиарной системы / А.А. Зеленин, С.Б. Жуплатов, А.А. Блинов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-М.-1996.-т.VI.- С. 218-219.
4. Ковальчук Л.В. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов: цитокин, гормон, иммуномодулятор? / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, Л.В. Ганковская и др. // Иммунология.- 2000.- №4. – С. 4-8.
5. Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев // Учебное пособие.-Москва, ВУМНЦ.-2003.-76 с.
6. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения / О.Н. Минушкин // Consilium Medicum.-2002.-Т. 4, №1.- С.23-26.
7. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова // Москва: медицина.-1998.- 704 с.
8. Філіппов Ю.О. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи вирішення / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія: міжвід. зб. -2005.-Вип. 36.- С. 9-17.
9. Щичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой (антицитокиновой) терапии / В.П. Щичкин // Иммунология.- 1998.-№2.-С. 9-13.

10. Aghdassi A.A. Animal models for investigating chronic pancreatitis / A.A. Aghdassi, J. Mayerle et all. // Fibrogenesis & Tissue Repair.-2011.- Vol. 4.-№26.-P. 28-34.
11. Bachem M.G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M.G. Bachem, E. Schneider, H. Gross et al. // Gastroenterology.-1998.-№115.- P.421–432.
12. Bachem M.G. Pancreatic stellate cells and their role in fibrogenesis / M.G. Bachem, A. Schmid-Kotsas, M. Siech et al. // In: Pancreatic Disease.- Ed. By C.D. Johnson, C.W. Imrie.- London, Springer, 2004.- P. 227-239.
13. Bishr Omary M. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. Bishr Omary, A. Lugea et all. // The Journal of Clinical Investigation.-2007.-Vol. 117.-№1.- P. 50-59.
14. Boucher J.A. Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity / J. Boucher, B. Masri, D. le Daviaud et. al. // Endocrinology. — 2005. — Vol. 146(4). — P. 1764–1771.
15. Braganza J.M. Chronic pancreatitis / J.M. Braganza, S.H. Lee, R.F. McCloy, M.J. McMahon // Lancet.- 2011.-Vol. 377.-P.1184–1197.
16. Bratnagar A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / A. Bratnagar, J.D. Wig, S. Majumbar // ANZ J. Surg.-2003.-Vol. 73, № 1-2.-P. 59-64.
17. Bruun J.M. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue / J.M. Bruun, A.S. Lihn, A.K. Madan et al. // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.- 2004.- Vol. 286.- P. E8-E13.
18. Cayabyab M. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry / M. Cayabyab, S. Hinuma, M. Farzan // J. Virol.- 2000.-Vol. 74.-P. 11972–11976.
19. Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J.A. Colwell // JAMA. — 2011. — Vol. 306(2). — P. 215.
20. Ding X. Prevalence of TT virus and GBV-C infections among patients with liver disease and the general population in Shangai, China / X. Ding, M. Mizokami, L.Y. Kang, K. Cao, E. Orito et al. // Virus Genes.-1999.-Vol.19.-№1.-P. 51-58.
21. Dray C. The Intestinal Glucose-Apelin Cycle Controls Carbohydrate Absorption 1 in Mice / C. Dray et all. // Gastroenterology.-2013.-№144(4):7.- P.71-80.
22. Fruhberg G. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation / G. Fruhberg, J. Gomes-Ambrosi, F.J. Muruzabal et al. // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.- 2001.- Vol. 280.- P. E827-E847.
23. Glassford A.J. HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes / A.J. Glassford, P. Yue, A.Y. Sheikh, H.J. Chun et all. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.-2007.-Vol. 293.-E1590–E1596.
24. Habata Y. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum / Y. Habata, R. Fujii, M. Hosoya, S. Fukusumi et all. // Biochim. Biophys. Acta.-1999.-Vol. 1452.-P. 25–35.
25. Han S. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation / S. Han, G. Wang, X. Qi, H.M. Lee et all.// Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.-2008.-Vol. 294.-R1832–R1839.
26. Han S. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice / S. Han, E.W. Englander, G.A. Gomez, J.F. Aronson et all. // American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.-2013.-Vol. 305.- G139-G150.
27. Hoofnagle J.H. Therapy of viral hepatitis / J.H. Hoofnagle // Digestion.-1998.-№59.-P. 563-578.
28. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science.- 1993.- Vol. 259.- P. 87-91.

29. Huang H. Activation of nuclear factor-B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice / H. Huang, Y. Liu, J. Daniluk, S. Gaiser et all. // Gastroenterology.-2013.-Vol. 144.-P. 202–210.
30. Izumi M. Pancreatic ductal myofibroblasts – proliferative patterns in various pathological situations / M. Izumi, K. Suda, A. Torii et al. // Virchows Arch.-2001.-Vol.438.-P. 442-450.
31. Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function / R. Jaster // Mol. Cancer.-2004.- Vol. 3.- P. 26-32.
32. Kapica M. The effect of exogenous apelin on the secretion of pancreatic juice in anaesthetized rats / M. Kapica, A. Jankowska, H. Antushevich et all. // J. Physiol. Pharmacol.-2012.- Vol. 63.- P. 53–60.
33. Kleinz M.J. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells / M.J. Kleinz, J.N. Skepper, A.P. Davenport // Regul. Pept.-2005.- Vol. 126.- P.233–240.
34. Kloppel G. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern / G. Kloppel, S. Detlefsen, B. Feyerabend // Virchows Arch.- 2004.-Vol. 445.- P. 1–8.
35. Langelaan D.N. Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin / D.N. Langelaan, E.M. Bebbington, T. Reddy, J.K. Rainey // Biochemistry. — 2009. — Vol. 48. — P. 537–548.
36. Leeper N.J. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation / N.J. Leeper, M.M. Tedesco, Y. Kojima et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 296(5). — P. 1329–1335.
37. Margathe J.–F. Structure–Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists // J.-F. Margathe X. Iturrioz, R. Alvear-Perez, et al. // Journal of Medicinal Chemistry. — 2014. — Vol. 57(7). — P. 2908–2919.
38. Melgar-Lesmes P. Apelin mediates the induction of profibrogenic genes in human hepatic stellate cells / P. Melgar-Lesmes, G. Casals, M. Pauta, J. Ros et all.// Endocrinology.-2010.-Vol. 151.- P. 5306–5314.
39. Mesmin C. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry / C. Mesmin, F. Fenaille, F. Becher et al. // J. Proteome Res. — 2011. — Vol. 10(11). — P. 5222–5231.
40. Mews P. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews, P. Phillips, R. Farmy et all. // Gut.-2002.- Vol. 50.-P.535-541.
41. Nishida M. The role of apelin on the alleviative effect of angiotensin receptor blocker in unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis / M. Nishida, Y. Okumura, T. Oka, K. Toiyama et all. // Nephron. Extra.-2012.- Vol. 2.- P. 39–47.
42. Orlichenko L.S. Transcriptional regulation of CXC-ELR chemokines KC and MIP-2 in mouse pancreatic acini / L.S. Orlichenko et all // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.-2010.- Vol. 299.- G867–876.
43. Pchejetski D. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1 / D. Pchejetski, C. Foussal, C. Alfarano, O. Lairez et all. // Eur. Heart J.-2012.-Vol. 33.- P. 2360–2369.
44. Pope G.R. Central and peripheral apelin receptor distribution in the mouse: species differences with rat / G.R. Pope, E.M. Roberts, S.J. Lolait, A.M. O'Carroll //Peptides.-2012.-Vol. 33.- P.139–148.
45. Ringstrom C. Apelin is a novel islet peptide / C. Ringstrom, M.D. Nitert, H. Bennet, M. Fex et all.// Regul. Pept.-2010.-Vol. 162.- P. 44–51.
46. Ronkainen V.P. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin / V.P. Ronkainen, J.J. Ronkainen, S.L. Hanninen et all. // FASEB J.-2007.-Vol. 21.- P. 1821–1830.

47. Saotome T. Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini / T. Saotome, H. Inoue, M. Fujimiya et all. // Pancreas-1997.- Vol. 14.- P. 373-382.
48. Satoh A. Nuclear factor-kappa-B expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute pancreatitis / A. Satoh, A. Masamune, K. Kimura, K. Kaneko et all. // Pancreas.-2003.-Vol. 26.- P. 350–356.
49. Schneider E. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells / E. Schneider, A. Schmid-Kotsas, J. Zhao, H. Weidenbach et all. // Am. J. Physiol. Cell Physiol.- 2001.-Vol. 281.-C532–C543.
50. Siddiquee K. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production / K. Siddiquee, J. Hampton, S. Khan et all. // J. Hypertens.- 2011.-Vol. 29.- P. 724–731.
51. Sorhede Winzell M. The APJ receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice / M. Sorhede Winzell, C. Magnusson, B. Ahren // Regul. Pept.-2005.-Vol. 131.- P.12–17.
52. Suda K. Histopathologic and immunohistochemical studies on the mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas / K. Suda, M. Takase, K. Takei et al. // Arch Pathol. Lab. Med.-2000.- Vol. 124.- P. 1302-1305.
53. Suda K. Pancreas – Pathological Practice and Research / K. Suda // Tokyo: Karger.- 2007.- 318 p.
54. Thrower E.C. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury / E.C. Thrower, F.S. Gorelick, S.Z. Husain // Curr. Opin. Gastroenterol.-2010.-Vol. 26.- P. 484–489.
55. Treiber M. Myeloid, but not pancreatic, RelA/p65 is required for fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis / M. Treiber, P. Neuhofer, E. Anetsberger et all. // Gastroenterology.- 2011.-Vol. 141.- P. 1473–1485.
56. Wang G. Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion / G. Wang, Y. Anini, W. Wei, X. Qi et all. // Endocrinology.- 2004.-Vol. 145.- P. 1342–1348.
57. Witt H. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy / H. Witt, M.V. Apte, V. Keim, J.S. Wilson // Gastroenterology.- 2007.- Vol. 132.- P. 1557–1573.
58. Xan X.C. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis / X.C. Xan, Y.C. Zhang, Y. Wang et all. // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.- 2003.- Vol. 2, №1.- P. 135-138.
59. Yudkin J.S. Inflamation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / J.S. Yudkin, M. Kumari, S.E. Humphries, V. Mohammed-Ali // Atherosclerosis.- 2000.-Vol. 148.-P.209-214.

THE ROLE OF ADIPOCYTOKINES IN THE PANCREATIC REMODELING IN CHRONIC PANCREATITIS

L.V. Zhyravlyova, Y.O. Shekhovtsova
Department of internal medicine №3
Kharkiv National Medical University

The article analyzed the data about the role of adipocytokines in the pancreatic remodeling in chronic pancreatitis. The resulting synthesis of recent literature's data reveal the role of some adipocytokines (apelin, tumor necrosis factor-α) in the development and progression of pathophysiological processes in the pancreas, especially in the mechanisms of chronic pancreatitis. Adipocytokines, which studied, take part in carbohydrate and lipid metabolism, promote the induction of inflammation, tissue maladaptive hypertrophy, initiate steatosis, fibrosis of pancreas and exert their influence at different stages of the pathogenesis

of chronic pancreatitis. Their diagnostic role requires attention, it can help to develope new algorithms of noninvasive diagnostics of chronic pancreatitis.
Key words: *adipocytokines, pancreatic remodeling, chronic pancreatitis*

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова
Кафедра внутренней медицины № 3
Харьковский национальный медицинский университет

В статье проанализированы данные о роли адипоцитокинов в ремоделировании поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Полученные в результате обобщения современной литературы данные позволяют выявить роль некоторых адипоцитокинов (апелина, фактора некроза опухолей-α) в развитии и прогрессировании патофизиологических процессов в поджелудочной железе, особенно в механизме развития хронического панкреатита. Изучаемые адипоцитокины принимают участие в нарушениях углеводного и липидного обменов, способствуют индукции воспалительных процессов, дезадаптивной тканевой гипертрофии, запуску стеатоза, фиброза поджелудочной железы и осуществляют свое влияние на различных этапах патогенеза хронического панкреатита. Их диагностическая роль требует пристального внимания, что может помочь разработать новые алгоритмы неинвазивной диагностики хронического панкреатита.

Ключевые слова: адипоцитокины, ремоделирование поджелудочной железы, хронический панкреатит

Роль адипоцитокінів у ремоделюванні підшлункової залози при хронічному панкреатиті

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова
Кафедра внутрішньої медицини № 3
Харківський національний медичний університет

У статті проаналізовані дані щодо ролі адипоцитокінів у ремоделюванні підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті (ХП). Отримані в результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, фактору некрозу пухлин-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)) у розвитку та прогресуванні патофізіологічних процесів у ПЗ, особливо у механізмі розвитку ХП. Адипоцитокіни, які вивчаються, приймають участь у порушеннях вуглеводного та ліпідного обмінів, сприяють індукції запальних процесів, дезадаптивній тканинній гіпертрофії, запуску стеатозу, фіброзу ПЗ та здійснюють свій вплив на різних етапах патогенезу ХП. Їх діагностична роль потребує пильної уваги, що може допомогти розробити нові алгоритми неінвазівної діагностики ХП.

Ключові слова: адипоцитокіни, ремоделювання підшлункової залози, хронічний панкреатит