



М. Е. Ничитайло,
Д. А. Кравченко,
И. С. Шпонька,
Е. Б. Медвецкий,
И. М. Савицкая,
И. И. Булик, Ю. А. Хилько

Национальный институт
хирургии и трансплантологии
им. академика А. А. Шалимова
НАМН Украины, г. Киев

ГУ «Днепропетровская
медицинская академия
МЗ Украины»

© Коллектив авторов

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ФИБРОЗА КУЛЬТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ДИСТАЛЬНОЙ ЕЕ РЕЗЕКЦИИ В МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Резюме. Оперативная травма в виде дистальной резекции поджелудочной железы у крыс с моделью алкогольного хронического панкреатита приводит к прогрессированию фиброзных изменений в ткани поджелудочной железы, посредством влияния воспалительных цитокинов на активность панкреатической звездчатой клетки. Оптимальной терапией для профилактики прогрессирования панкреатического фиброза являлась применение комбинации препаратов лизиноприла и ловастатина.

Ключевые слова: панкреатические звездчатые клетки, хронический алкогольный панкреатит, культура поджелудочной железы

Введение

Проблема лечения хронического панкреатита стоит остро в хирургии. Постоянно ведутся дискуссии какое оперативное вмешательство наилучшим образом улучшает качество жизни пациентов – адекватно купирует болевой синдром и при этом сохраняет паренхиму поджелудочной железы (ПЖ), предотвращая тем самым экзокринную и эндокринную дисфункции.

При анализе результатов отечественных и зарубежных авторов после резекционных операций (ПДР), дуоденсохраняющих операций (операция Н. Beger), дренирующих операций (операция Partington-Rochelle), комбинированных (операция Frey), которые выполняются при данной патологии, выявлено прогрессирование экзокринной и эндокринной недостаточности в позднем послеоперационном периоде [1-16], что связывают преимущественно с прогрессированием фиброза в поджелудочной железе [17, 18], а не с недостатками оперативного лечения проводимого по разным методикам [1, 16, 19, 20]. Качество жизни пациентов в итоге зависит от основного параметра – купирования болевого синдрома.

Панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) играют ключевую роль в развитии фиброзных изменений поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

В активном (миофибробластном) состоянии эти клетки синтезируют белки экстрацеллюлярного матрикса, приводящий к фиброзным изменениям ПЖ, а также выделяют факторы, которые аутокринно поддерживают активный

фенотип клетки, что приводит к прогрессированию панкреатического фиброза даже после прекращения действия панкреатит-провоцирующих факторов. Активное состояние ПЗК характеризуется синтезом α -гладкомышечного актина (α -SMA), глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), коллагена I и III типа, десмина (Desmin), виментина (Vimentin), металлопротеиназ (MMP-1, MMP-2), тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1, TIMP-2), а также синтезом протеогликанов и гиалуриновой кислоты. Терапия, направленная на подавление активного состояния ПЗК, является перспективным направлением в лечении фиброза поджелудочной железы.

Наиболее обещающие направления в лечении включают блокирование ренин-ангиотензиновой системы, влияние на сигнальные пути ПЗК, блокирование веществ, синтезированных активной ПЗК и использование антиоксидантной терапии [21].

Известно, что в культуре ПЗК ангиотензин II непосредственно их активирует: повышает экспрессию α -SMA, увеличивает пролиферативную активность, поэтому блокирование ренин-ангиотензиновой системы (РАС) является патогенетически оправданным для снижения фиброзных изменений ПЖ. Применение лизиноприла в эксперименте ХП у крыс снижал количество TGF- β 1, фактора некроза опухоли (TNF- α), рецепторов PDGF- β , уменьшалось количество клеток выделяющих α -SMA и, как результат, уменьшался фиброз ПЖ [22-24].

Применение витамина А (ретинола) снижало пролиферацию ПЗК крыс в культуре клеток



[25, 26], стимулировало их переход в неактивное состояние, ингибировало синтез α -SMA, коллагена I типа [27], фибронектина и ламинина [26, 28, 29], ингибировало активацию всех трех классов митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) [25, 26].

Применение витамина Е [26, 28, 30] позволило уменьшить фиброзные изменения в поджелудочной железе при разных экспериментальных моделях хронического панкреатита у крыс. Помимо антиоксидантных свойств [28, 31], витамин Е снижал синтез мРНК, отвечающих за синтез TGF- β 1 и коллагена- α 1(I), значительно снижал уровень TGF- β 1, уменьшал количество коллагена, фибронектина, уменьшалось количество клеток, выделяющих α -SMA и глиальный фибриллярный кислый белок, снижался оксидативный стресс в экспериментальных исследованиях [26, 28, 30].

Применение ингибиторов HMG-CoA редуктазы, группы статинов также может быть перспективным направлением в лечении ХП, благодаря уменьшению мевалоната и других промежуточных продуктов синтеза холестерина, которые влияют на многие внутриклеточные сигнальные пути (Ras, Rho, Rac) и имеют широкий спектр воздействия на клеточные системы, включая ПЗК. Статины уменьшают выделение вазоконстрикторов таких как эндотелин I, ангиотензин II у животных, обладают выраженными антиоксидантными свойствами [32]. На культуре ПЗК крысы было показано, что ловастатин ингибирует пролиферацию активных клеток, снижает экспрессию α -SMA; при концентрации препарата выше уровня подавления роста сильно увеличивается апоптотная активность клеток. На молекулярном уровне это ингибирует Raf-Ras ERK путь [33, 34].

Цель работы

Разработать и обосновать патогенетической консервативной терапии послеоперационного панкреатита, направленной на уменьшение фиброзного поражения культуры поджелудочной железы после резекции при хроническом алкогольном панкреатите.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились в отделе экспериментальной хирургии Национального института хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова НАМН Украины на 71 крысе породы Wistar – самках, массой 230-390 г. Эксперимент отвечал требованиям Закона Украины (№ 1759-VI от 15.12.2009 г.) «О защите животных от жестокого обращения». Выполнялась энтеральная модель хронического алкогольного панкреатита по методике Н. Коно, М. Nakagami и соав [35]. В дальнейшем выжившим в ходе эксперимента 68 животным с

моделированным хроническим алкогольным панкреатитом выполнялась дистальная резекция поджелудочной железы с последующим иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием биопсийного материала.

После операции крысы были рандомизированы на 6 групп для дальнейшего консервативного лечения в течение 21 дня:

1) группа сравнения (контрольная группа) (n=12);

2) группа крыс (n=9), получавшая терапию лизиноприлом 10 мг/кг (основная группа 1);

3) группа крыс (n=12), получавшая терапию витамином А – 33000 МЕ/кг и витамином Е – 100 мг/кг (основная группа 2);

4) группа крыс (n=9), получавшая терапию ловастатином 10 мг/кг (основная группа 3);

5) группа крыс (n=9), получавшая комплексную терапию лизиноприлом 10 мг/кг и ловастатином 10 мг/кг (основная группа 4);

6) группа крыс (n=11), получавшая комплексную терапию лизиноприлом 10 мг/кг, ловастатином 10 мг/кг, витамином А – 33000 МЕ/кг и витамином Е – 100 мг/кг (основная группа 5).

На 22 сутки после операции выполнялась эвтаназия животных передозировкой 10 % раствором тиопентала натрия с забором поджелудочной железы для ИГХ исследования.

Для ИГХ исследования использовали непрямой иммунопероксидазный метод со сверхчувствительной системой визуализации UltraVision Quanto (LabVision), определяли активированные звездчатые клетки с использованием моноклональных антител к α -SMA, GFAP, Vimentin, TIMP 2 и поликлональных антител к Desmin, MMP1 (Thermo Scientific, LabVision).

Для оценки ИГХ окрашивания использовалась медицинская программа для анализа и обработки цифровых изображений ImageJ. Подробное описание методики модели хронического панкреатита и полуколичественного анализа цифровых изображений мы опубликовали в предыдущих статьях [36, 37].

Статистические различия между группами и в динамике оценивались при помощи метода Вилкоксона–Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса для количественных признаков и точного критерия χ^2 Фишера для частотных распределений.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе, где не проводилось лечение (группа сравнения), наблюдались как наибольшее количество послеоперационных осложнений (75 %), так и летальность (33,33 %) (табл.). При гистологическом исследовании в ткани ПЖ прогрессировали воспалительные и выраженные фиброзные изменения (12,84±1,02 %).

Частота гнойных осложнений и летальности в группе сравнения и группах, где проводилась терапия в послеоперационном периоде

Группы животных	Число животных	Дозы препаратов	Частота послеоперационных осложнений, %		Летальность, %	
			абс.	%	абс.	%
Группа сравнения (контрольная группа)	12	–	9	75	4	33,33 %
Основная группа 1	9	Лизиноприл 10 мг/кг	4	44,4	–	0
Основная группа 2	12	Витамин А – 33000 МЕ/кг Витамин Е – 100 мг/ кг	6	50	3	25
Основная группа 3	9	Ловастатин – 10 мг/кг	3	33,33*	–	0
Основная группа 4	9	Лизиноприл – 10 мг/кг Ловастатин – 10 мг/кг	2	22,22*	–	0
Основная группа 5	11	Лизиноприл – 10 мг/кг Ловастатин – 10 мг/кг Витамин А – 33000 МЕ/кг Витамин Е – 100 мг/ кг	5	45,45	2	18,18

Примечание: оценка p – оценка значимости точного критерия χ^2 Фишер; * – $p < 0,05$.

При сравнении с состоянием животных до операции достоверно уменьшался только один показатель – виментин ($p < 0,05$), остальные показатели активности панкреатической звездчатой клетки (α -SMA, Desmin, GFAP, MMP1, TIMP2) имели небольшую тенденцию к снижению, однако не показали статистически значимых различий ($p > 0,05$) с состоянием до операции, когда крысы получали алкоголь.

В группах, где проводилось медикаментозное лечение в послеоперационном периоде отмечалась тенденция к уменьшению послеоперационных осложнений и летальности (табл.).

Терапия ловастатином (основная группа 3), а также применение комбинации препаратов лизиноприла и ловастатина (основная группа 4) достоверно снижала количество послеоперационных осложнений (33,33 %, $n=3$), и (22,22 %, $n=2$) соответственно ($p < 0,05$). Летальность в этих группах не наблюдалась, однако можно говорить только о тенденции к снижению данного показателя ($p > 0,05$).

Во всех группах, где проводилось медикаментозное лечение в послеоперационном периоде статистически значимо снижались такие основные показатели активности панкреатической звездчатой клетки как α -SMA ($p < 0,001$), виментин ($p < 0,05$), TIMP2 ($p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения.

Показатели десмина и GFAP достоверно уменьшались в группах, где проводилась терапия лизиноприлом (основная группа 1), а также комбинации препаратов лизиноприла и ловастатина (основная группа 4) и комплексная терапия лизиноприлом, ловастатином, витаминами А и Е (основная группа 5).

В группе, где проводилась терапия витаминами А и Е (основная группа 2) достоверно снижалась экспрессия десмина ($p < 0,001$) относительно группы сравнения, уровень GFAP имел только тенденцию к снижению ($p > 0,05$).

В группе, где проводилась терапия ловастатином была отмечена только тенденция к снижению GFAP ($p > 0,05$), уровень же десмина практически не изменился относительно группы сравнения.

Показатели фиброза и жировой дистрофии статистически значимо различались от состояния до операции ($p > 0,05$) и ($p > 0,001$) соответственно, что позволяет предположить о значительном влиянии оперативного вмешательства на данные изменения в ПЖ.

Фиброз достоверно снижался в группах, где проводилось лечение в послеоперационном периоде лизиноприлом и ловастатином ($p < 0,001$); ловастатином ($p < 0,05$); а также в группе, получавшей комплексную терапию лизиноприлом, ловастатином и витаминами А и Е ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. В остальных группах отмечалась только тенденция к снижению данного показателя ($p > 0,05$).

Эти данные свидетельствуют о том, что все группы, где проводилась терапия, имели лучшие показатели по сравнению с контрольной группой, что дает возможность утверждать о блокировании процессов фиброза.

Самый низкий процент фиброза формируется в группе, получавшей терапию лизиноприлом и ловастатином ($3,79 \pm 0,44$ %) и группе, где проводилась терапия лизиноприлом, ловастатином и витаминами А и Е ($5,13 \pm 0,94$ %).

При сравнении этих групп между собой по методу Вилкоксона–Манна–Уитни различие статистически незначимое ($p > 0,05$), и демонстрирует равную эффективность в снижении показателя фиброза ПЖ. В то же время показатели этих групп статистически значимо отличаются от других групп ($p > 0,05$).

Уровень MMP1 превалировал над уровнем TIMP2 во всех группах, включая группу сравнения.

Наряду со снижением TIMP2 во всех группах, отмечалась тенденция к снижению уров-



ня MMP-1, кроме группы, получавшей терапию лизиноприлом, где отмечена тенденция к повышению ($p > 0,05$) и группы, получавшей терапию лизиноприлом, ловастатином ($p < 0,05$), в которой отмечено достоверное увеличение данного показателя ($p < 0,05$).

Интересно, что самое большое соотношение уровня металлопротеиназ к ингибиторам металлопротеиназ наблюдалось также в группе, получавшей терапию лизиноприлом и ловастатином.

Показатель жировой дистрофии ПЖ в группах, где проводилось лечение, статистически значимо не отличался от группы сравнения ($p > 0,05$), кроме группы, получавшей комплексную терапию лизиноприлом, ловастатином, витаминами А и Е ($p < 0,05$).

Это явление, возможно, связано с взаимодействием лекарственных препаратов – ловастатина и жирорастворимых витамином, которые вводились одновременно.

Результаты этой группы, возможно, могут быть значительно улучшены при изменении способа и времени введения данных лекарственных средств.

Выводы

Оперативная травма в виде дистальной резекции поджелудочной железы у крыс с моде-

лю алкогольного хронического панкреатита приводит к прогрессированию фиброзных изменений в ткани поджелудочной железы, посредством влияния воспалительных цитокинов на активность панкреатической звездчатой клетки.

Операция на поджелудочной железе у крыс с моделью алкогольного хронического панкреатита вызывает увеличение количества жировой дистрофии ацинарных клеток.

Медикаментозное лечение в послеоперационном периоде статистически значимо снижает такие основные показатели активности панкреатической звездчатой клетки как α -SMA, виментин, TIMP-2 по сравнению с группой сравнения.

Оптимальной терапией для профилактики прогрессирования панкреатического фиброза являлось применение комбинации препаратов лизиноприла и ловастатина.

Проведенные экспериментальные исследования позволили оценить эффективность ингибирования ПЗК с целью снижения фиброзных изменений ПЖ от наименее к наиболее эффективным методам: терапия лизиноприлом → терапия витаминами А и Е → терапия ловастатином → терапия лизиноприлом, ловастатином, витаминами А и Е → терапия лизиноприлом и ловастатином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ингибирование активированных панкреатических звездчатых клеток (Витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита / М. Е. Ничитайло, Д. А. Кравченко, Е. Б. Медвецкий [et al.] // Морфология. – 2012. – №. Том VI, № 2 – С. 34-42.
2. Ингибирование активированных звездчатых клеток лизиноприлом для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита / М. Е. Ничитайло, Д. А. Кравченко, Е. Б. Медвецкий [et al.] // Клінічна хірургія. – 2012. – № 7.-С. 52-56.
3. A comparison of pancreaticoduodenectomy and duodenum-preserving head resection for the treatment of chronic pancreatitis / R. J. McClaine, A. M. Lowy, J. B. Matthews [et al.] // HPB. – 2009. – Vol. 11. – P. 677-683.
4. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. / A. Kuno, T. Yamada, K. Masuda [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, № 4. – P. 1010-1019.
5. Chronic Pancreatitis: Evolving Paradigms / R. Talukdar, N. Saikia, D. K. Singal [et al.] // Pancreatology. – 2006. – Vol. 6. – P. 440-449.
6. Current Surgical Treatment for Chronic Pancreatitis / T. Aimoto, E. Uchida, Y. Nakamura [et al.] // J Nippon Med Sch. – 2011. – Vol. 78. – P. 352-359.
7. Development of an animal model of chronic alcohol-induced pancreatitis in the rat / K. Hiroshi, M. Nakagami, I. Rusyn [et al.] // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1178-1186.
8. Duodenum- preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience / H. G. Beger, W. Schlosser, H. M. Friess [et al.] // Ann Surg. – 1999. – Vol. 230. – P. 512-523.
9. Duodenum-preserving pancreatic head resection—A randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764) / J. Koninger, C. M. Seiler, S. Sauerland [et al.] // Surgery. – 2008. – Vol. 143. – P. 490-498.
10. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial / J. R. Izbicki, C. Bloechle, W. T. Knoefel [et al.] // Ann Surg. – 1995. – Vol. 221. – P. 350-358.
11. Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: Pancreaticojejunostomy and duodenum-preserving resection of the head of the pancreas / S. Maartense, M. Ledebuer, W. A. Bemelman [et al.] // Surgery. – 2004. – Vol. 135. – P. 125-130.
12. Evaluation of the Quality of Life after Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis / P. Hildebrand, S. Duderstadt, T. Jungbluth [et al.] // J Pancreas (Online). – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 364-371.
13. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis. A prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy / J. R. Izbicki, C. Bloechle, D. C. Broering [et al.] // Annals of Surgery. – 1998. – Vol. 228. – P. 771-779.
14. Frey C. F. Surgery of chronic pancreatitis / C. F. Frey, D. K. Andersen // The American Journal of Surgery. – 2007. – Vol. 194. – P. 53-60.
15. Frey Procedure in Patients with Chronic Pancreatitis: Short and Long-term Outcome from a Prospective Study / A.M.D. Roch, D. Brachet, E. Lermite [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2012. – Vol. 16. – P. 1362-1369.



16. Improved outcomes for benign disease with limited pancreatic head resection. / G. Apelund, M. D. Topazian, J. H. Lee [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 400-409.
17. Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor lovastatin. / R. Jaster, P. Brock, G. Sparmann [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2003. – Vol. 65, № 8. – P. 1295-1303.
18. Leung P. S. The physiology of a local renin–angiotensin system in the pancreas / P. S. Leung // *J Physiol.* – 2007. – Vol. 580, № 1. – P. 31-37.
19. Li X. C. α -Tocopherol Treatment Ameliorates Chronic Pancreatitis in an Experimental Rat Model Induced by Trinitrobenzene Sulfonic Acid. / X. C. Li, X. L. Lu, H. H. Chen // *Pancreatol.* – 2011. – Vol. 10, № 11. – P. 5-11.
20. Long term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis / T. Strate, Z. Taherpour, C. Bloechle [et al.] // *Ann Surg.* – 2005. – Vol. 241. – P. 591- 598.
21. Long-term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for chronic pancreatitis: comparison of Beger and Frey procedures. / T. Keck, U. F. Wellner, H. Riediger [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2010. – Vol. 14. – P. 549-556.
22. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. / H. Riediger, U. Adam, E. Fischer [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2007. – Vol. 11. – P. 949-959.
23. Long-term Metabolic Results After Pancreatic Resection for Severe Chronic Pancreatitis / T. Berney, T. Rudisuhli, J. Oberholzer [et al.] // *Arch Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 1106-1111.
24. Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized, comparative study of the duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation / I. Klempa, M. Spatny, J. Menzel [et al.] // *Chirurg.* – 1995. – Vol. 66, № 4. – P. 350-359.
25. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis / R. Talukdar, R. K. Tandon // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2008. – Vol. 23. – P. 34-41.
26. Prospective randomized comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy / G. Farkas, L. Leindler, M. Daróczy [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2006. – Vol. 391. – P. 338-342.
27. RAS inhibitors decrease apoptosis of acinar cells and increase elimination of pancreatic stellate cells after in the course of experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. / A. Madro, A. Korolczuk, G. Czechowska [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2008. – Vol. 59, № 2. – P. 239-249.
28. Regulation of pancreatic stellate cell function in vitro: biological and molecular effects of all-trans retinoic acid. / R. Jaster, I. Hilgendorf, B. Fitzner [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2003. – Vol. 66, № 4. – P. 633-641.
29. Resection vs. drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. / T. Strate, K. Bachmann, P. Busch [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134, № 5. – P. 1406-1411.
30. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet [et al.] // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P. 1324-1332.
31. Schlosser W. Surgical treatment of chronic pancreatitis with pancreatic main duct dilatation: Long term results after head resection and duct drainage / W. Schlosser, A. Schwarz, H.G. Beger // *HPB.* – 2005. – Vol. 7. – P. 114-119.
32. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. / K. Shimizu // *J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, № 11. – P. 823-832.
33. Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin e and simvastatin. / R. Durant, K. Klouche, S. Delbosc [et al.] // *Shock.* – 2004. – Vol. 22. – P. 34-39.
34. Talukdar R. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis / R. Talukdar, R. K. Tandon // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2008. – Vol. 23. – P. 34-41.
35. The role of pancreatic stellate cells and cytokines in the development of chronic pancreatitis. / A. Madro, K. Celiński, M. Słomka // *Med Sci Monit.* – 2004. – Vol. 10. – P. 166-170.
36. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis. / J. A. McCarroll, P. A. Phillips, N. Santucci [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 79-89.
37. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis / J. A. McCarroll, P. A. Phillips, N. Santucci // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 79-89.



МЕДИКАМЕНТОЗНЕ
ІНГІБУВАННЯ
ПАНКРЕАТИЧНИХ
ЗІРЧАСТИХ КЛІТИН ДЛЯ
ПОПЕРЕДЖЕННЯ ФІБРОЗУ
КУКСИ ПІДШЛУНКОВОЇ
ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ
ДИСТАЛЬНОЇ ЇЇ РЕЗЕКЦІЇ
В МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО
АЛКОГОЛЬНОГО
ПАНКРЕАТИТУ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ).

*М. Є. Ничитайло,
Д. А. Кравченко,
І. С. Шпонька,
Є. Б. Медвецький,
І. М. Савицька, І. І. Булик,
Ю. А. Хілько*

PHARMACOLOGICAL
INHIBITION OF PANCREATIC
STELLATE CELLS TO
PREVENT FIBROSIS OF
PANCREATIC STUMP AFTER
DISTAL RESECTION IN
A MODEL OF CHRONIC
ALCOHOLIC PANCREATITIS
(AN EXPERIMENTAL
STUDY).

*M.E. Nichitaylo,
D.A. Kravchenko,
I.S. Shponka, E.B. Medvedski,
I.M. Savitskaya, I.I. Bulik,
Yu.A. Khilko*

Резюме. Оперативна травма у вигляді дистальної резекції підшлункової залози у шурів з моделлю алкогольного хронічного панкреатиту призводить до прогресування фіброзних змін у тканині підшлункової залози, за допомогою впливу запальних цитокінів на активність панкреатичної зірчастої клітини. Оптимальною терапією для профілактики прогресування панкреатичного фіброзу була застосування комбінації препаратів лізиноприлу і ловастатину.

Ключові слова: *панкреатичні зірчасті клітини, хронічний алкогольний панкреатит, кукса підшлункової залози.*

Summary. Operative trauma in the form of distal pancreatectomy in the rat model of chronic alcoholic pancreatitis leads to the progression of fibrosis in the tissue of the pancreas, through the effects of inflammatory cytokines on the activity of pancreatic stellate cells. The optimal therapy for the prevention of progression of pancreatic fibrosis is the application of a combination of drugs lisinopril and lovastatin.

Key words: *pancreatic stellate cells, chronic alcoholic pancreatitis, pancreatic stump.*