



И. Н. Григорьева, Ю. И. Рагино

ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН,
Новосибирск, Россия

Роль матриксных металлопротеиназ и некоторых цитокинов в развитии фиброза поджелудочной железы

Панкреатические звездчатые клетки играют ключевую роль в фиброгенезе поджелудочной железы (ПЖ) при остром и хроническом панкреатите (ОП и ХП) и раке ПЖ (РПЖ). Панкреатические звездчатые клетки, помимо белков внеклеточного матрикса, продуцируют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые гидролизуют все компоненты внеклеточного матрикса и участвуют в эмбриогенезе, апоптозе, канцерогенезе, ремоделировании тканей и т. д. Существует целый ряд активаторов и ингибиторов ММП (ТИМР), причем ТИМР обладают цитокинподобной активностью. Экспрессия ММП повышается при ОП и ХП и коррелирует со степенью тяжести и осложнениями заболевания, снижаясь при улучшении состояния пациентов. Экспрессия ММП выше при онкологическом поражении, чем при воспалении ПЖ. Использование ММП имеет практическое значение для улучшения диагностики ОП, ХП и РПЖ, выбора адекватных противовоспалительных и противифибротических методов лечения, а также позволяет контролировать динамику злокачественных заболеваний ПЖ.

Ключевые слова: панкреатические звездчатые клетки, матриксные металлопротеиназы, экспрессия, ТИМР, острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы.

Заболеваемость острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (РПЖ) растет во всем мире, что связывают как с курением и злоупотреблением алкоголем, так и с генетическими мутациями [1]. В США зарегистрировано около 277 тыс. новых случаев РПЖ и 266 тыс. смертей от РПЖ в год, что свидетельствует о смертности в 96 % случаев [10].

Фиброз ткани определяют как избыточное накопление внеклеточного матрикса (ВМ), в частности фибриллярного коллагена, в результате потери нормального баланса между накоплением и деградацией ВМ [35]. Фиброз поджелудочной железы (ПЖ) является одним из ведущих патологических механизмов ХП и РПЖ. Развитие фиброза в ПЖ — активный, динамический процесс, который может быть обратимым по крайней мере на ранних стадиях. Панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) играют ключевую роль в фиброгенезе ПЖ при ХП и в десмопластической реакции ПЖ. Именно ПЗК поддерживают

нормальную архитектуру ткани ПЖ. При повреждении ПЖ, например, при окислительном стрессе, воздействии этанола и его метаболита — ацетальдегида, ПЗК активируются, приобретают миофибробластоподобный фенотип, выделяют избыточное количество коллагена и других белков ВМ, молекул адгезии, а также различных хемокинов в ответ на цитокины и факторы роста, что ведет к фиброзу при ХП и РПЖ [35]. ПЗК отличаются от фибробластов наличием в цитоплазме витамин А-содержащих липидных капель, а также по экспрессии селективных маркеров, таких как десмин, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), нестин и виментин (протеины промежуточных филаментов), и нейроэктодермальных маркеров, таких как фактор роста нервов (NGF) и молекулы адгезии нейронных клеток (NCAM) [35]. Через паракринные и аутокринные пути ПЗК влияют на иммунитет, фагоцитоз, а также на холецистокинин-индуцированную экзокринную функцию ПЖ у человека [32, 35]. Стимулируют пролиферацию ПЗК и выработку ими коллагена тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор ро-

ста (TGF)- β , галектин-1, активин, повышенное внутрипанкреатическое давление при ХП, гипергликемия, внутриклеточная продукция реактивных форм кислорода, индукция циклооксигеназы-2 и бактериальная инфекция, которые играют важную роль в усилении фиброза ПЖ [32]. Кроме белков ВМ, ПЗК также продуцируют матриксные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase — TIMP, тканевые ингибиторы ММП). Доказана важная роль TIMP в регуляции роста и дифференцирования нормальных и опухолевых клеток, в частности TIMP обладают антиангиогенными свойствами [33].

Во всем мире активно изучают влияние ММП на развитие патологических процессов в ПЖ, что помогает понять механизмы формирования воспалительного процесса, фиброза, новообразований, развития осложнений. Формирование фиброза в ПЖ в частности может быть вызвано как снижением активности ММП, разрушающих ВМ, так и увеличением активности или количества их ингибиторов — TIMP. Например, при аденокарциноме ПЖ определение экспрессии TIMP-2 является более важным, чем экспрессии ММП-2 и ММП-9, поскольку высокая экспрессия TIMP-2 достоверно ассоциирована с лучшей выживаемостью пациентов [13].

ММП, как кальцийзависимые протеиназы, содержащие ион Zn^{2+} в активном центре, гидролизуют все компоненты ВМ (коллагены и проколлагены, протеогликаны, эластин, фибронектин, ламинин, а также адгезивные и другие белки соединительной ткани), секретируются в виде проферментов, активируются рядом протеиназ и тиолмодифицирующими и хаотропными агентами, имеют внеклеточный индуктор матриксных металлопротеиназ — EMMPRIN [27], ингибируются специфическими TIMP, обладают сходной доменной структурой. На основании доменной структуры и субстратной специфичности ММП можно разделить на пять подсемейств [7]:

1. Коллагеназы (ММП-1, -8, -13, -18).
2. Желатиназы (ММП-2, -9).
3. Стромелизины (ММП-3, -10, -11, -19).
4. Мембранный тип ММП — МТ-ММП (ММП-14 — ММП-17, ММП-23 — ММП-27).
5. ММП, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-7, ММП-12, ММП-19 — ММП-21, ММП-28).

ММП секретируются различными клетками — фибробластами, ПЗК, макрофагами, гладкомышечными клетками сосудистой стенки, нейтрофилами, хондроцитами, остеобластами и др.

Увеличение содержания и активности ММП часто ассоциируется с прогрессированием сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических, воспалительных заболеваний (артритов, нефритов, язвенной болезни желудка и др.), фиброза легких, печени, ПЖ и т. д. [28]. Экспрессия ММП коррелирует с деструктивными изменениями в ВМ и с опухолевым фенотипом клеток, зависит от вида опухоли и ткани. ММП могут участвовать в процессе канцерогенеза, воздействуя на разные пути передачи сигнала в клетке, основные компоненты ВМ, межклеточные взаимодействия и т. д. [7].

Активность ММП регулируется двумя основными путями: активацией зимогенов и взаимодействием со специфическими тканевыми ингибиторами — TIMP [7, 17, 24]. TIMP могут контролировать пролиферацию и апоптоз клеток независимо от механизма ингибирования ММП, что может быть использовано в терапевтических целях [29]. Отдельно оценивать уровень экспрессии ММП или их ингибиторов нецелесообразно, поскольку определяющее значение для протеолиза имеет нарушение их соотношения. Например, в норме в почке соотношение экспрессии ММП-2/TIMP-2 равно 1, а при раке почки — 4,86 [5]. Независимо от ингибирования ММП TIMP действуют как сигнальные молекулы с цитокинподобной активностью. TIMP-1, как цитокин, участвует в сложных регуляторных сетях, связывается со специфическим поверхностным рецептором и далее по сигнальным путям, в том числе путем микроРНК-опосредованной посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, которые в конечном счете являются модуляторами функций клеток [33].

Активность ММП также зависит от уровня экспрессии их генов и от баланса активаторов и ингибиторов. Модуляторами экспрессии ММП являются многие факторы: ФНО- α , интерлейкин-1 β , ИЛ-8, ИЛ-17, эпидермальный и трансформирующий факторы роста (EGF, TGF), интерферон (ИФН)- γ и т. д. [13]. Ингибируют экспрессию ММП остеокальцин [38], доксициклин [36], ретиноиды, гликозаминогликаны, полифенолы зеленого чая [8], пропранолол [23].

Среди цитокинов, участвующих в активации ПЗК и других фундаментальных механизмах фиброза ПЖ, фактор TGF имеет особое значение. При ХП и РПЖ фактор TGF- α активируют ПЗК, стимулируют их пролиферацию и миграцию, при этом повышается экспрессия мРНК ММП-1 [37]. Фактор TGF- β 1 стимулирует активацию ПЗК, продукцию ММП-2, индуцирует транскрипцию белков ВМ в основном через ак-

тивацию Smad-белков, которые регулируют экспрессию генов посредством функционального взаимодействия с транскрипционными факторами, в частности с zinc finger transcription factor Sp1 [18].

Нами обследованы 182 больных ОП и ХП: 42 больных с тяжелой формой ОП (панкреонекроз, ложные кисты или абсцессы) по классификации Атланта (1992), из них 20 больных алкогольным и 22 больных билиарным панкреатитом, и 140 больных ХП, из них 54 больных алкогольным ХП, 74 больных билиарным ХП, 7 больных идиопатическим ХП и 5 больных наследственным ХП. Последняя группа больных была исключена из дальнейшего исследования. Степень фиброза ПЖ определяли эхоскопически. Концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) и профиброгенных агентов (TGF- β 1, MMP-9, ИФН- γ) определяли по стандартным методикам иммуноферментного анализа [2, 4].

По нашим данным, средний уровень ИЛ-1 β был достоверно выше у больных ОП, чем у больных ХП ((5,1 \pm 1,7) и (2,0 \pm 0,3) пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Содержание ФНО- α , в сыворотке крови не отличались — (3,5 \pm 0,5) и (4,3 \pm 0,7) пг/мл соответственно ($p > 0,05$). У больных ХП с билиарной и алкогольной этиологией и при идиопатическом ХП уровни ФНО- α практически не отличались. Концентрация этого цитокина не была ассоциирована с частотой и интенсивностью болевого синдрома у больных ХП, а также со степенью фиброза [21]. Взаимодействия ФНО- α и MMP являются многоуровневыми с участием разных факторов. Несмотря на то, что ФНО- α индуцирует про-MMP-9 в человеческих фибробластах, ИЛ-1 α противодействует индуктивному эффекту ФНО- α [34].

Средние показатели концентрации ИФН- γ в сыворотке крови у больных ХП с минимальной степенью фиброза были выше ($p < 0,05$), а уровень TGF- β 1 — ниже, чем у больных ХП с выраженным фиброзом ($p < 0,05$). Содержание TGF- β 1 было выше при алкогольном ОП по сравнению с ОП билиарной этиологии ($p > 0,05$). У больных ОП концентрация MMP-9 была достоверно выше ((1360 \pm 118) пг/мл), чем у больных ХП ((847 \pm 129) пг/мл), причем при ОП алкогольной этиологии этот показатель был в 1,2 раза выше, чем при ОП билиарной этиологии — (1384 \pm 145) и (1150 \pm 98) пг/мл ($p < 0,05$) [3].

Повышение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови и снижение уровня TGF- β 1 у больных ХП с минимальной степенью фиброза по сравнению с больными ХП с выраженным фиброзом

можно объяснить тем, что наличие выраженного фиброза при ХП приводит к развитию менее выраженного воспалительного процесса (сопровождается снижением концентрации ИФН- γ) и значительного фиброза (повышена активация коллаген-продуцирующей активности клеток, опосредованная действием TGF- β 1). Повышение уровня TGF- β 1 при алкогольном ОП по сравнению с ОП билиарной этиологии обусловлено более активным синтезом коллагена у больных ХП, что подтверждается повышением экспрессии TGF- β 1 мРНК при алкогольном ОП и ХП [14]. По данным А. Ito и соавт. (1996), ИЛ-1 β , но не ИЛ-1 α , разрушается на участке Glu25-Leu26 под действием MMP-1, MMP-2, MMP-3 и MMP-9. Таким образом, ИЛ-1 β стимулирует клетки соединительной ткани к продукции MMP, но активизированные MMP в свою очередь негативно регулируют активность ИЛ-1 β [26]. Этот факт может отчасти объяснить меньшие показатели ИЛ-1 β у больных ХП на фоне достаточно высокого уровня MMP-9.

Экспрессия MMP, особенно желатиназ и стромелизинов, по данным большинства авторов, повышается при ОП и ХП и коррелирует со степенью тяжести и осложнениями заболевания [6, 9, 12, 25, 30], снижаясь при улучшении состояния пациентов [15]. Уровни MMP-1, TIMP-1 и ФНО- α были значительно выше у пациентов с более тяжелым течением ОП и наличием его осложнений и у невыживших пациентов по сравнению с неосложненным течением ОП и выжившими больными [31]. Уровень MMP-9 при ОП был достоверно выше, чем при абдоминальной боли другой этиологии [39], а уровни MMP-2 и TIMP-2 были выше при алкогольном ХП по сравнению с аутоиммунным ХП [16]. По нашим данным, у больных ОП концентрация MMP-9 была также значительно выше, чем у больных ХП, причем наибольшим этот показатель был при ОП алкогольной этиологии по сравнению с билиарным ОП ($p < 0,05$) [20, 22]. Наши данные согласуются с результатами О. В. Паклиной и соавт. (2007), показавшими, что у больных ХП экспрессия MMP-1 и MMP-9 снижалась по мере нарастания фиброза в ПЖ, но уровни TIMP оставались неизменными [6].

Таким образом, включение в план обследования больных с патологией ПЖ, в том числе с подозрением на злокачественное новообразование, изучение уровня и экспрессии провоспалительных цитокинов и MMP имеет практическое значение для улучшения диагностики заболевания и его осложнений, выбора адекватного метода лечения, регулирующего противифибротиче-

ское действие, включая целевую стратегию модуляции активности ПЗК, в частности витамин А, витамин Е, полифенолы, лиганды рецепторов, активируемых пероксисомными пролиферато-

рами (PPAR- γ), ингибиторы системы ренин-ангиотензин [11], которые являются перспективными подходами к лечению воспаления и фиброза при ХП.

Список литературы

1. Григорьева И.Н. Наследственные панкреатиты // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 6. — С. 27—30.
2. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М. Матриксные металлопротеиназы и роль некоторых из них в патогенезе панкреатита // Матер. 9-й конф. «Клинико-эпид. и этно-экол. пробл. заболеваний органов пищеварения». — Иркутск, 2009. — С. 186—192.
3. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Логвиненко Е.В. и др. Уровни интерферона гамма и трансформирующего фактора роста 1 бета у больных хроническим панкреатитом с и без желчнокаменной болезни // РЖГТК. — 2012. — № 5 (прил. 40). — С. 108.
4. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Рагино Ю.И., Никитенко Т.М. Показатели провоспалительных цитокинов у больных острым и хроническим панкреатитом // РЖГТК. — 2009. — № 1. — С. 90.
5. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонев Е.Л. и др. Прогностическая значимость протеаз у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи // Бюл. СО РАМН. — 2005. — Т. 2, № 116. — С. 82—91.
6. Пакина О.В., Сетдикова Г.Р., Цвиркун В.В. Изучение активности матриксных металлопротеиназ при хроническом панкреатите // Вестн. хир. гастроэнтерол. — 2007. — № 3. — С. 97.
7. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы: регуляция активности и роль в процессе онкогенеза // Вопр. мед. химии. — 2000. — Vol. 5. — С. 30—31.
8. Фефилова И. Дермагенетика — новые возможности для эстетической медицины // Les Nouvelles Esthetiques. — 2008. — N 1. — С. 23.
9. Al Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 5. — С. 675—684.
10. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas // Front Physiol. — 2012. — Vol. 3. — С. 344—354.
11. Apte M.V., Wilson J.S. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells // J. Gastroenterol Hepatol. — 2012. — Vol. 27 (suppl 2). — С. 69—74.
12. Aynaci M., Tuncyurek P., Nart D. et al. Does matrix metalloproteinase activity predict severity of acute pancreatitis? // ANZ J. Surg. — 2006. — Vol. 76, N 9. — С. 801—804.
13. Bister V., Skoog T., Virolainen S. et al. Increased expression of matrix metalloproteinases-21 and -26 and TIMP-4 in pancreatic adenocarcinoma // Mod. Pathol. — 2007. — Vol. 20, N 11. — С. 1128—1140.
14. Casini A., Galli A., Pignatola P. et al. Collagen type I synthesized by pancreatic periacinar stellate cells (PSC) co-localizes with lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic alcoholic pancreatitis // J. Pathol. — 2000 — Vol. 192, N 1. — С. 81—89.
15. Chen P., Yuan Y., Wang S. et al. Serum matrix metalloproteinase 9 as a marker for the assessment of severe acute pancreatitis // Tohoku J. Exp. Med. — 2006. — Vol. 208, N 3. — С. 261—266.
16. Choi E.K., Kim M.H., Jang S.J. et al. Differences in pancreatic immunohistochemical staining profiles of TGF- β 1, MMP-2, and TIMP-2 between autoimmune and alcoholic chronic pancreatitis // Pancreas. — 2009. — Vol. 38, N 7. — С. 739—745.
17. D'Alessio S., Ferrari G., Cinnante K. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 binding to membrane-type 1 matrix metalloproteinase induces MAPK activation and cell growth by a non-proteolytic mechanism // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283, N 1. — С. 87—99.
18. Ellenrieder V., Schneiderhan W., Bachem M., Adler G. Fibrogenesis in the pancreas // Roczn. Akad. Med. Białymst. — 2004. — Vol. 49. — С. 40—46.
19. Giannopoulos G., Pavlakis K., Parasi A. et al. The expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their tissue inhibitor 2 in pancreatic ductal and ampullary carcinoma and their relation to angiogenesis and clinicopathological parameters // Anticancer Res. — 2008. — Vol. 28, N 3B. — С. 1875—1881.
20. Grigorieva I.N., Osipenko M.F., Ragino Yu.I. et al. Changes of serum cytokines and matrix metalloproteinase 9 levels in biliary, alcoholic and idiopathic pancreatitis // Gut. — 2009. — Vol. 58, suppl II. — С. A386.
21. Grigorieva I., Romanova T., Maksimov V. et al. Cytokine status and polymorphism interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha genes at patients with chronic pancreatitis // Gut. — 2012. — Vol. 61, suppl. 3. — С. A353.
22. Grigorieva I.N., Ragino Yu., Nikitenko T.M. MMP9 and TGF-1beta serum levels in pancreatitis with different severity index // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl. III). — С. A328.
23. Guo K., Ma Q., Wang L. et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol // Oncol Rep. — 2009. — Vol. 22, N 4. — С. 825—830.
24. Hilska M., Roberts P.J., Collan Y.U. et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-1, -2, -7 and -13 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3 and -4 in colorectal cancer // Int. J. Cancer. — 2007. — Vol. 121, N 4. — С. 714—723.
25. Ishihara T., Hayasaka A., Yamaguchi T. et al. Immunohistochemical study of transforming growth factor-beta 1, matrix metalloproteinase-2, 9, tissue inhibitors of metalloproteinase-1, 2, and basement membrane components at pancreatic ducts in chronic pancreatitis // Pancreas. — 1998. — Vol. 17, N 4. — С. 412—418.
26. Ito A., Mukaiyama A., Itoh Y. Degradation of interleukin 1beta by matrix metalloproteinases // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271, N 25. — С. 14657—14660.
27. Jiang Y., Goldberg I.D., Shi Y.E. Complex roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer // Oncogen. — 2002. — Vol. 21. — С. 2245—2252.
28. Malesmud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Front Biosci. — 2006. — Vol. 11. — С. 1696—1701.
29. Melendez-Zajgla J., Del Pozo L., Ceballos G., Maldonado V. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4. The road less traveled // Mol. Cancer. — 2008. — Vol. 7. — С. 85.
30. Muhs B.E., Patel S., Yee H. et al. Increased matrix metalloproteinase expression and activation following experimental acute pancreatitis // J. Surg. Res. — 2001. — Vol. 101, N 1. — С. 21—28.
31. Nakae H., Endo S., Inoue Y. et al. Matrix metalloproteinase-1 and cytokines in patients with acute pancreatitis // Pancreas. — 2003. — Vol. 26, N 2. — С. 134—138.
32. Pandolfi S., Gukovskaya A., Edderkaoui M. et al. Epidemiology, risk factors, and the promotion of pancreatic cancer: role of the stellate cell // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 27, suppl. 2. — С. 127—134.
33. Ries C. Cytokine functions of TIMP-1 // Cell Mol Life Sci. — 2013 [Epub ahead of print].
34. Sato T., Ito A., Ogata Y. et al. Tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) induces pro-matrix metalloproteinase 9 production in human uterine cervical fibroblasts but interleukin 1alpha antagonizes the inductive effect of TNFalpha // FEBS Lett. — 1996. — Vol. 392, N 2. — С. 175—178.
35. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43, N 11. — С. 823—832.

36. Sochor M., Richter S., Schmidt A. et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 with doxycycline reduces pancreatitis-associated lung injury // *Digestion*. — 2009. — Vol. 80, N 2. — P. 65–73.
37. Tahara H., Sato K., Yamazaki Y. et al. Transforming growth factor- α activates pancreatic stellate cells and may be involved in matrix metalloproteinase-1 upregulation // *Lab. Invest.* — 2013. — Vol. 93, N 6. — P. 720–732.
38. Varga F., Rumppler M., Spitzer S. et al. Osteocalcin attenuates T3- and increases vitamin D3-induced expression of MMP-13 in mouse osteoblasts // *Endocr. J.* — 2009. — Vol. 56, N 3. — P. 441–450.
39. Wen T., Liu L., Xiong G.Z. Matrix metalloproteinase levels in acute aortic dissection, acute pancreatitis and other abdominal pain // *Emerg. Med. J.* — 2009. — Vol. 26, N 10. — P. 715–718.

І. М. Григор'єва, Ю. І. Рагіно

ФГБУ «НДІ терапії та профілактичної медицини» СВ РАМН, Новосибірськ, Росія

Роль матриксних металопротеїназ і деяких цитокінів у розвитку фіброзу підшлункової залози

Панкреатичні зірчасті клітини відіграють провідну роль у фіброгенезі підшлункової залози (ПЗ) при гострому і хронічному панкреатиті (ГП і ХП) та раку ПЗ (РПЗ). Панкреатичні зірчасті клітини, окрім білків позаклітинного матриксу, продукують матриксні металопротеїнази (ММР), які гідролізують усі компоненти позаклітинного матриксу і беруть участь в ембріогенезі, апоптозі, канцерогенезі, ремодельованні тканин тощо. Існує низка активаторів та інгібіторів ММР (ТІМР), причому ТІМР мають цитокіноподібну активність. Експресія ММР підвищується при ГП та ХП і корелює зі ступенем тяжкості та ускладненнями захворювання, знижуючись при поліпшенні стану пацієнтів. Експресія ММР вище при онкологічному ураженні, ніж при запаленні ПЗ. Використання ММР має практичне значення для поліпшення діагностики ГП, ХП і РПЗ, вибору адекватних протизапальних і протифібротичних методів лікування, а також дає змогу контролювати динаміку злоякісних захворювань ПЗ.

Ключові слова: панкреатичні зірчасті клітини, матриксні металопротеїнази, експресія, ТІМР, гострий і хронічний панкреатит, рак підшлункової залози.

I. M. Grigoryeva, Yu. I. Ragino

Scientific and Research Institute of Therapy and Prevention Medicine SB RAMS, Novosibirsk, Russia

The role of matrix metalloproteinases and some cytokines in the development of pancreas fibrosis

The pancreatic stellate cells play the leading role in the pancreatic fibrosis at the acute and chronic pancreatitis (AP and CP) and pancreas cancer (PC). Pancreatic stellate cells produce not only the proteins of extracellular matrix but also matrix metalloproteinases (MMP), which hydrolyze all components of extracellular matrix and are involved in embryogenesis, apoptosis, carcinogenesis, tissue remodeling, etc. There is a number of activators and inhibitors of MMPs (TIMP), TIMP have cytokine-like activity. MMP expression increases at the AP and CP and correlates with the disease severity and complication, reducing with the improvement of patients' state. MMP expression is higher at oncologic disorders than at pancreas inflammation. The use of MMP has practical significance for the improvement of AP, CP and PC, for the choice of the adequate anti-inflammatory and anti-fibrotic treatment approaches, as well as gives the opportunity to control the dynamics of malignant pancreas diseases.

Key words: pancreatic stellate cells, matrix metalloproteinases, expression, TIMP, acute and chronic pancreatitis, pancreas cancer.

Контактна інформація

Григор'єва Ірина Миколаївна, д. мед. н., проф., пров. наук. співр., лікар-гастроентеролог вищої категорії
630089, м. Новосибірськ, вул. Б. Богаткова, 175/1. Тел. +7 (383) 264-25-16
E-mail: igrigorieva@ngs.ru

Стаття надійшла до редакції 10 жовтня 2013 р.