

УДК 616.37-036.12-092: 612.017.1



ЖУРАВЛЬОВА Л.В., ШЕХОВЦОВА Ю.О.  
Харківський національний медичний університет

## РОЛЬ АДИПОЦИТОКІНІВ У РЕМОДЕЛЮВАННІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

**Резюме.** У статті проаналізовані дані щодо ролі адипоцитокінів у ремоделюванні підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Отримані в результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, фактора некрозу пухлин  $\alpha$ ) у розвитку та прогресуванні патофізіологічних процесів у підшлунковій залозі, особливо щодо механізму розвитку хронічного панкреатиту. Адипоцитокіни, що вивчаються, відіграють роль у порушеннях вуглеводного та ліпідного обміну, сприяють індукції запальних процесів, дезадаптивній тканинній гіпертрофії, запуску стеатозу, фіброзу підшлункової залози та чинять вплив на різних етапах патогенезу хронічного панкреатиту. Слід звернути пильну увагу на діагностичну роль цитокінів, що може допомогти розробити нові алгоритми неінвазивної діагностики хронічного панкреатиту.

**Ключові слова:** адипоцитокіни, ремоделювання підшлункової залози, хронічний панкреатит.

Хронічний панкреатит (ХП) є одним з поширених 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, поширеність захворювань підшлункової залози (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 становить 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 тих, 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 становить 5,1 %.

Дані зведеної світової статистики свідчать, що до 5 % хворих на ХП мають високу вірогідність розвитку раку ПЗ, а в пацієнтів зі спадковим панкреатитом ри-

зик зростає в 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 інвалідизація хворих. У результаті протягом 10 років помирає 30 %, а протягом 20 — понад 50 % хворих на ХП [1].

ХП являє собою групу хронічних захворювань ПЗ, переважно запального характеру, з фазово-прогресуючими вогнищевими, сегментарними чи дифузними дегенеративно-деструктивними змінами, атрофією залозистих елементів (панкреатитів) і заміщенням їх сполучною тканиною; змінами в 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

© Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

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 паренхіми ПЗ, ураження ацинарних клітин та фіброзу [15, 54, 57].

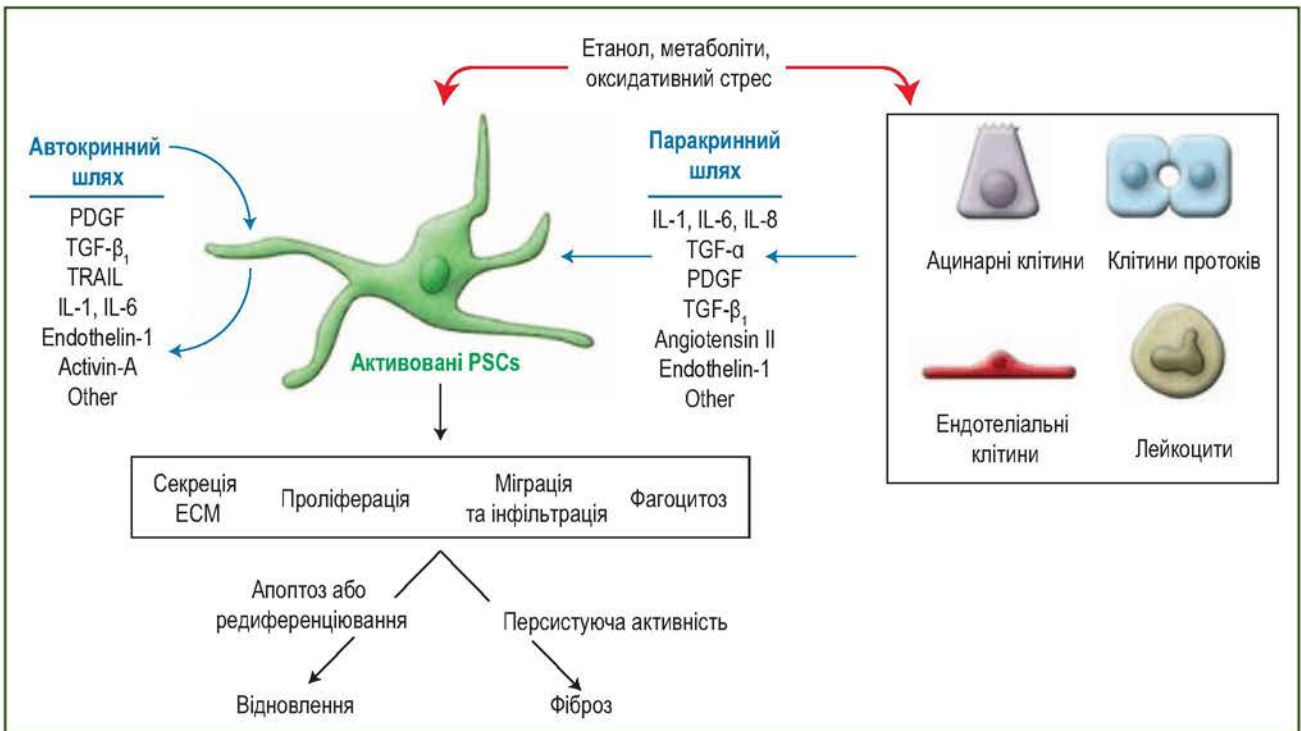
В основі фіброгенезу ПЗ лежить накопичення колагену та інших протеїнів позаклітинного матриксу (extracellular matrix — ECM), що продукуються активованими панкреатичними зірчастими клітинами (pancreatic stellate cells — PSCs). PSCs при ХП можуть активуватися фактором некрозу пухлин  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$  — TNF- $\alpha$ ), інтерлейкінами-1 та -8 (interleukin-1 — IL-1; interleukin-8 — IL-8), макрофагальним запальним протеїном 1, трансформуючим фактором росту  $\beta_1$  (transforming growth factor beta 1 — TGF- $\beta_1$ ), фактором росту фібробластів та іншими цитокінами, що 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, ламінін, колагени I, III та IV типів [31, 46], а також протеїни проміжних філаментів, таких як десмін, гліофібрилярний кислий протеїн, віментин та нестин (рис. 1).

Відомо, що 90 % активованих PSCs експресують цитоскелетний  $\alpha$ -гладком'язовий актин ( $\alpha$ -smooth muscle actin —  $\alpha$ -SMA), тому  $\alpha$ -SMA використовується як головний маркер активованих PSCs та зірчастих міофібробластів ПЗ (рис. 2) [11, 30, 52].

Ожиріння та метаболічний синдром (МС) — неінфекційна пандемія XXI століття. Зв'язок ожиріння та МС з захворюваннями ПЗ, в тому числі й із ХП, на сьогодні вивчений недостатньо.

Відомо, що жирова тканина являє собою ендокринний орган, який складається з певних клітин — адипоцитів. Основна фізіологічна роль адипоцитів полягає в 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, що необхідні для виконання ліполізу та ліпогенезу de novo. У жировій тканині регулювання даних процесів перебуває під безпосереднім впливом гормонів, цитокинів та інших факторів, що беруть участь у метаболізмі енергії [22].

У білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме лептин, TNF- $\alpha$  [28], IL-6 [59], IL-8 [17] і відповідні розчинні рецептори. Біла жирова тканина також секретує важливі регулятори метаболізму ліпопротеїнів, такі як ліпопротеїніліпаза, аполіпопротеїн E та білок-переносник ефіру холестерину. Серед постійно зростаючої кількості описаних речовин, що секретуються адипоцитами, також можна назвати ангіотензиноген, ангіотензин II, плазміно-



**Примітки:** тут і в рис. 2, 3: PDGF — тромбоцитарний фактор росту; endothelin-1 — ендотелін-1; activin-A — активін-A; TRAIL — TNF-зв'язані апоптоз-індуковані ліганди; angiotensin II — ангіотензин II.

**Рисунок 1** — Схема активації панкреатичних зірчастих клітин (за M. Bishr Omary та співавт., 2007 [13], адаптована Л.В. Журавльовою, Ю.О. Шеховцовою)

ген-1 (plasminogen activator inhibitor-1 — PAI-1), адипонектин, апелін.

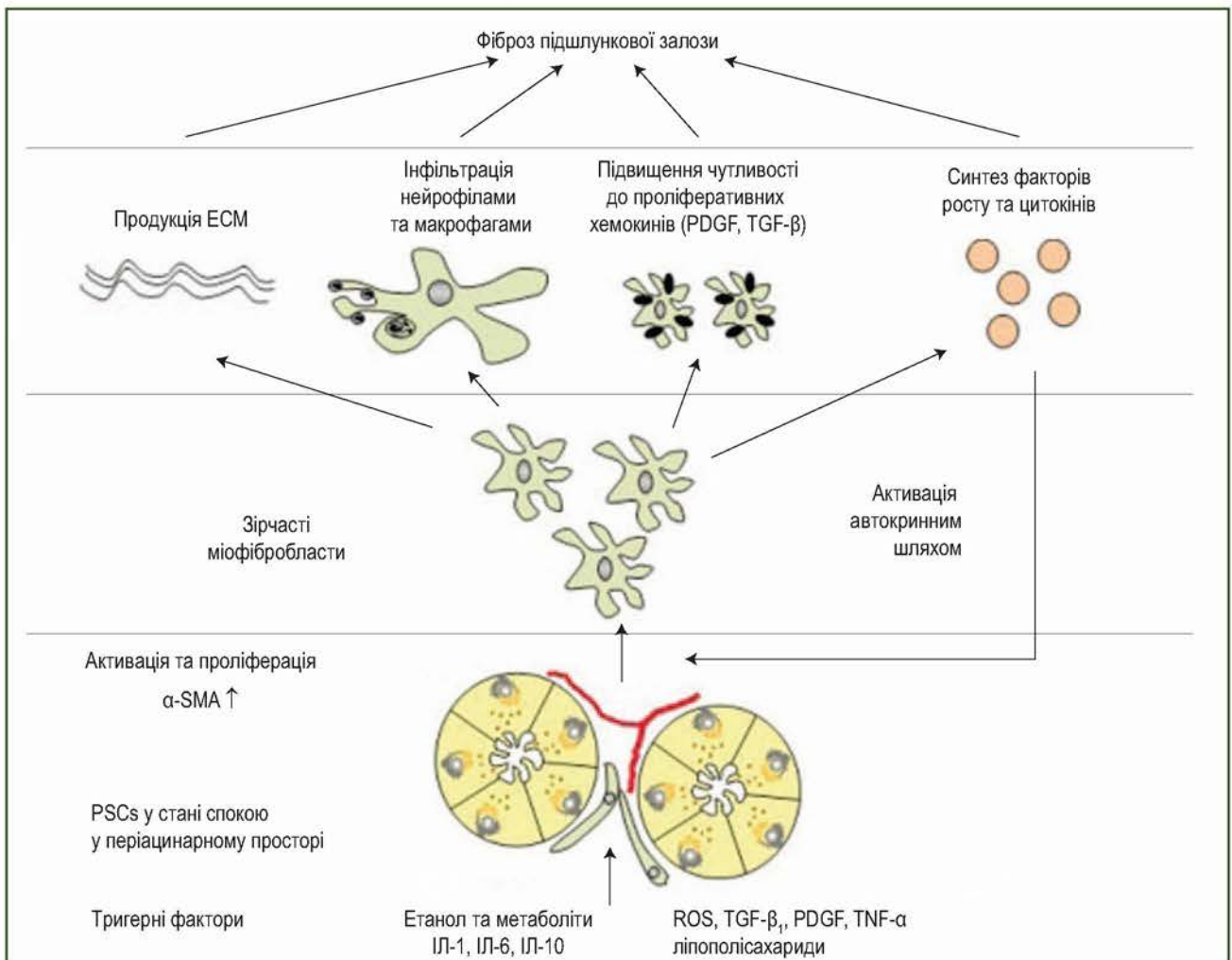
Варто відзначити, що прозапальні зміни залежать від локалізації жирової тканини. Концентрація деяких адипоцитокінів та активність низки ферментів вища у вісцеральному жирі, ніж у підшкірній жировій тканині. У вісцеральному жирі превалює (порівняно з підшкірною жировою тканиною) продукція PAI-1, ангіотензиногену, ІЛ-6, вище співвідношення андрогенів/естрогенів, більша активність 17-гідроксистероїддегідрогенази. 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 білка резистину та проатерогенних інтерлейкінів. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів пов'язане 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 ві-

сцеральним типом ожиріння та збідненням мікроциркуляторного русла [36].

Отже, біла жирова тканина знаходиться в центрі системи аутокринних, паракринних та ендокринних сигнальних речовин. Існують декілька вказівок на те, що порушення регуляції синтезу та секретії 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), що були відкриті у 1993 р. В.Ф. О'Довд 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 шурів на 74 % [19]. У 1998 р. апелін був ідентифікований К. Tatemoto та колегами [37]. Апелін синтезується з препропептиду, що складається з 77 амінокислот та сигнальної частини в N-термінальній частині молекули. Активна форма апеліну отримана із C-термінального



**Примітка. ROS — активні форми кисню.**

**Рисунок 2 — Схема фіброзування підшлункової залози (за А.А. Aghdassi та співавт., 2011 [10], адаптована Л.В. Журавльовою, Ю.О. Шеховцовою)**

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 піроглутаматний апелін-13 (Pyr 1 — апелін-13), мають біологічну активність *in vivo*, також синтетично отриманий фрагмент із 12 амінокислот із C-термінальної частини може активувати рецептор [33, 35].

Ж.А. Boucher та співавтори продемонстрували, що апелін секретується в адипоцитах мишей та людей. Рівень експресії апеліну в жировій тканині можна зіставити з рівнем активності в клітинах серця та нирок. Деяко нижча експресія встановлена у м'язових клітинах і в бурій жировій тканині. Апелін секретується переважно жировими клітинами на стадії їх дозрівання та меншою мірою — диференційованими адипоцитами, 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 в шлунково-кишковому тракті та ПЗ [44, 45, 51, 56]. Є дані, що апелін чинить вплив на екзокринну панкреатичну секрецію [32]. Окрім того, апелін має широку протизапальну активність у всьому організмі. Він пригнічує вірус імунодефіциту людини [18], знижує продукцію цитокінів у клітинах селезінки [24]. Нещодавні дослідження показали роль апеліну в регуляції фібротичних змін у нирках, серці та печінці [38, 41, 43, 50].

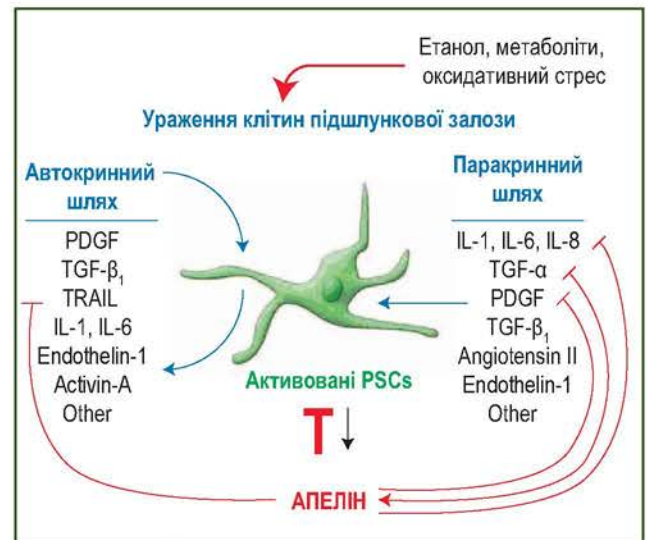
Ряд досліджень показали значні підвищення експресії панкреатичних апеліну та APJ при індукції експериментального гострого панкреатиту та ХП у мишей. Наприклад, під час церулеїн-індукованого гострого панкреатиту експресія апеліну та APJ підвищувалась у 7 разів, а на моделі ХП експресія апеліну та APJ підвищувалась у 46 та 80 раз відповідно. Максимальне підвищення рівнів експресії апеліну та APJ було в мишей з ХП порівняно з тваринами 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 в острівцях та ацинарних клітинах [28, 41, 47]. Цікавим є факт, що відповідно до відносної величини апелін, синтезований у PSCs, являє собою основне джерело синтезу апеліну за аутокриним/паракринним шляхом при ХП. Також показано, що експресія APJ у PSCs має функціональний вплив, тобто апелін інгібує PSCs-проліферацію та синтез сполучно-тканинного фактору росту (connective tissue growth factor — CTGF) у пробірці (рис. 3).

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 фактора зв'язувального елемента до апелін-промоутера [25].

Характерною особливістю ХП є підвищені синтез та депонування ЕСМ-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-1 $\alpha$ 1, колагену 4 та рівнів протеїнів у мишей із ХП. Окрім того, лікування апеліном індукованого ХП призводило до зниження рівнів колагену-1 $\alpha$ 1, а під час однотижневого відновлення виявлялось зменшення ступеня фіброзу ПЗ, що 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, у результаті відбувається паренхіматозне 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 індуковану продукцію CTGF тромбоцитарним фактором росту (platelet-derived growth factor — PDGF), що є ключовим механізмом у призупиненні ХП. Апелін знижує індуковану запаленням в ПЗ активацію транскрипційного ядерного фактору каппа-В (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B — NF-kB) в ацинарних клітинах, що призводить до



Примітки:  $\rightarrow$  — стимуляція;  $\leftarrow$  — інгібуюча дія.

Рисунок 3 — Схема активації панкреатичних зірчастих клітин (за М. Bishr Omary та співавт., 2007 [13], в модифікації Л.В. Журавльової, Ю.О. Шеховцової)

зменшення експресії генів імунної відповіді, апоптозу клітин ПЗ. Є дослідження, які показують, що апелін чинить інгібуючу дію на панкреатичну активацію NF- $\kappa$ B при гострому та хронічному панкреатиті [55]. Нещодавні дослідження показали, що тривала активація NF- $\kappa$ B у трансгенних мишей призводить до ХП [29], а апелін-індуковане зниження рівнів ЕСМ було пов'язане за часом з апелін-індукованим зниженням панкреатичної NF- $\kappa$ B, що також підтверджується і на людській ПЗ [48].

Разом все вищезазначене демонструє, що апелін може чинити 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 й за межами шлунково-кишкового тракту та ПЗ [32, 44].

В експерименті в мишей з заблокованим геном апеліну при ХП спостерігалась підвищена нейтрофільна інфільтрація та активність мієлопероксидази, а введення апеліну приводило 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 у 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. Що стосується імунної системи, то за допомогою цитокінів регулюється характер, виразність та тривалість запалення й імунної відповіді організму. При ХП існує досить виражений дистанційний ефект, що дають такі цитокіни, як IL-6, IL-1 $\beta$  і особливо TNF- $\alpha$  [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, T- і B-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, T- та B-лімфоцитів, підсилює надходження нейтрофілів з кісткового мозку в кров [7].

TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  — два структурно споріднених цитокіни, здатні знищувати чутливі до них клітини (найчастіше клітини пухлин) *in vitro* [27]. Лімфотоксин (TNF- $\beta$ ) уперше ідентифікований як продукт T-клітин, активований антигеном. TNF- $\alpha$  був виявлений як продукт стимульованих ендотоксином мононуклеарних

фагоцитів. Активовані T-лімфоцити здатні синтезувати як TNF- $\alpha$ , так і TNF- $\beta$ . Мононуклеарні фагоцити продукують тільки TNF- $\alpha$ . Подібно до IL-1, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  є плейотропними медіаторами запалення та конкурентами за зв'язування з клітинними рецепторами [20]. Багато функцій TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  ідентичні функціям IL-1, але в експериментальних умовах продемонстровано, що для досягнення того ж біологічного ефекту потрібна в 100 разів більша концентрація цих факторів порівняно з IL-1. TNF- $\alpha$  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 їх 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 значною мірою перекриваються: один і той же процес може стимулюватися в клітині більш ніж одним цитокіном. Сукупність цитокінів імунної системи утворює каскад цитокінів. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів «першої хвилі» — TNF- $\alpha$ , IL-1 та IL-6, що індують біосинтез центрального регуляторного цитокіну IL-2, а також IL-3, IL-4, IL-5 та інших. У 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 в розвитку запалення. При активації цих рецепторів відбувається плейотропний вплив на NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B у цитоплазмі інтактної клітини знаходиться в неактивній формі, будучи пов'язаним з інгібіторними білками. При активації сигнальних шляхів toll-like рецепторів відбувається фосфорилування й протеоліз білків інгібітору, що дозволяє NF- $\kappa$ B перейти в ядро та зв'язатися з певними ділянками ДНК. При цьому відбувається активація генів, що рано включаються в клітинну відповідь на стрес, таких 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. Усе більшу увагу на сьогодні приділяють вивченню поліморфізму генів, що впливають на рівень

експресії та, отже, на імунну відповідь. В експериментальних умовах у тканині ПЗ імуногістохімічним методом показана експресія TNF- $\alpha$  як в ацинарних, так і в інфільтруючих клітинах. Це вказує на те, що тканинна експресія TNF- $\alpha$  відіграє роль у виникненні ХП. При ХП ключовими медіаторами запуску запальної реакції є цитокіни: IL-1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6.

При моделюванні ХП доведено, що в ацинарних клітинах відбувається активація генів TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, фактора активації тромбоцитів і вміст відповідних білків при загостренні ХП протягом декількох годин у тканині ПЗ різко зростає. Унаслідок 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 вірогідне збільшення TNF- $\alpha$  у крові хворих на рецидивуючий ХП, причому більш високі рівні відмічені у хворих на алкогольний ХП. Є дані про вірогідну різницю рівнів TNF- $\alpha$  у плазмі хворих на ХП різної етіології. Так, за даними Н.В. Ширинської та співавторів, є можливість диференціальної діагностики різних етіологічних форм ХП за допомогою дослідження плазмових концентрацій TNF- $\alpha$ . Існують дані про підвищення рівня TNF- $\alpha$  не тільки в період загострення, але й у фазі 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.

Отже, 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 секретії адипоцитокінів у розвитку ендотеліальних уражень ще більше поглиблюють проблему. Отримані у результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, TNF- $\alpha$ ) 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 неінвазивної 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. — Донецьк: Лебедь, 2011. — 464 с.
3. Зеленін А.А. Современный подход к диагностике заболелаваний гепатобилиарной системы / А.А. Зеленін, С.Б. Жулатов, А.А. Блинов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1996. — Т. VI. — С. 218-219.
4. 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: учебное пособие / И.В. Маев. — М.: 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. — М.: 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. Скурда // 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. Animal models for investigating chronic pancreatitis / A.A. Aghdassi, J. Mayerle [et al.] // Fibrogenesis & Tissue Repair. — 2011. — Vol. 4, № 26. — P. 28-34.
11. 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. Pancreatic stellate cells and their role in fibrogenesis / M.G. Bachem, A. Schmid-Kotsas, M. Siech [et al.] // Pancreatic Disease / Ed. by C.D. Johnson, C.W. Imrie. — London: Springer, 2004. — P. 227-239.
13. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. Bishr Omary, A. Lugea [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. — 2007. — Vol. 117, № 1. — P. 50-59.
14. 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. 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. 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. Prevalence of TT virus and GBV-C infections among patients with liver disease and the general population in Shanghai, China / X. Ding, M. Mizokami, L.Y. Kang [et al.] // *Virus Genes*. — 1999. — Vol. 19. — № 1. — P. 51-58.
21. The Intestinal Glucose-Apelin Cycle Controls Carbohydrate Absorption 1 in Mice / C. Dray [et al.] // *Gastroenterology*. — 2013. — № 144 (4). — 7. — P. 71-80.
22. 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. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 280. — P. E827-E847.
23. HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes / A.J. Glassford, P. Yue, A.Y. Sheikh [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 293. — E1590-E1596.
24. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum / Y. Habata, R. Fujii, M. Hosoya, S. Fukusumi [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1999. — Vol. 1452. — P. 25-35.
25. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation / S. Han, G. Wang, X. Qi, H.M. Lee [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2008. — Vol. 294. — R1832-R1839.
26. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice / S. Han, E.W. Englander, G.A. Gomez [et al.] // *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. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice / H. Huang, Y. Liu, J. Daniluk, S. Gaisler [et al.] // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 144. — P. 202-210.
30. 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. The effect of exogenous apelin on the secretion of pancreatic juice in anaesthetized rats / M. Kapica, A. Jankowska, H. Antushevich [et al.] // *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. Feyrabend // *Virchows Arch*. — 2004. — Vol. 445. — P. 1-8.
35. Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin / D.N. Langelan, E.M. Bebbington, T. Reddy, J.K. Rainey // *Biochemistry*. — 2009. — Vol. 48. — P. 537-548.
36. 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. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists // J.-F. Margathe X. Iurrioz, 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 al.] // *Endocrinology*. — 2010. — Vol. 151. — P. 5306-5314.
39. 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. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews, P. Phillips, R. Farny [et al.] // *Gut*. — 2002. — Vol. 50. — P. 535-541.
41. 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 al.] // *Nephron. Extra*. — 2012. — Vol. 2. — P. 39-47.
42. Transcriptional regulation of CXC-ELR chemokines KC and MIP-2 in mouse pancreatic acini / L.S. Orlichenko [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 299. — G867-876.
43. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1 / D. Pchejetski, C. Foussal, C. Alfaroano, O. Lairez [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 2360-2369.
44. 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. Apelin is a novel islet peptide / C. Ringstrom, M.D. Nitert, H. Bennet, M. Fex [et al.] // *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 al.] // *FASEB J.* — 2007. — Vol. 21. — P. 1821-1830.
47. Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini / T. Saotome, H. Inoue, M. Fujimiyama [et al.] // *Pancreas*. — 1997. — Vol. 14. — P. 373-382.
48. Nuclear factor- $\kappa$ B expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute pancreatitis / A. Satoh, A. Masamune, K. Kimura, K. Kaneko [et al.] // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 26. — P. 350-356.
49. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells / E. Schneider, A. Schmid-Kotsas, J. Zhao [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — C532-C543.
50. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production / K. Siddiquee, J. Hampton, S. Khan [et al.] // *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. *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. *Myeloid, but not pancreatic, RelA/p65 is required for fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis* / M. Treiber, P. Neuhofer, E. Anetsberger [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141. — P. 1473-1485.

56. *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 al.] // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 1342-1348.

57. *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. *Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis* / X.C. Xan, Y.C. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2003. — Vol. 2, № 1. — P. 135-138.

59. *Inflammation, 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.

Отримано 10.04.15 ■

Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.  
Харьковский национальный медицинский университет

### РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

**Резюме.** 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  $\alpha$ ) в развитии и прогрессировании патофизиологических процессов в поджелудочной железе, особенно в механизме развития хронического панкреатита. Изучаемые адипоцитокины играют роль в нарушениях углеводного и липидного обмене,

способствуют индукции воспалительных процессов, дезадаптивной тканевой гипертрофии, запуску стеатоза, фиброза поджелудочной железы и осуществляют свое влияние на различных этапах патогенеза хронического панкреатита. Следует уделить пристальное внимание их диагностической роли, что может помочь разработать новые алгоритмы неинвазивной диагностики хронического панкреатита.

**Ключевые слова:** адипоцитокины, ремоделирование поджелудочной железы, хронический панкреатит.

Zhuravliova L.V., Shekhovtsova Yu.O.  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### THE ROLE OF ADIPOCYTOKINES IN PANCREATIC REMODELING IN CHRONIC PANCREATITIS

**Summary.** The article analysed the data about the role of adipocytokines in pancreatic remodeling in chronic pancreatitis. Data, obtained by generalizing the current literature, enable to identify the role of some adipocytokines (apelin, tumor necrosis factor  $\alpha$ ) in the development and progression of the pathophysiological processes in the pancreas, especially in regard to the mechanism of chronic pancreatitis. Adipocytokines being studied play a role in carbohydrate and lipid metabolism disorders, promote the induc-

tion of inflammation, tissue maladaptive hypertrophy, the onset of steatosis, fibrosis of the pancreas and have an impact on the various stages of the pathogenesis of chronic pancreatitis. We should pay close attention to the diagnostic role of cytokines that can help to develop new algorithms for non-invasive diagnosis of chronic pancreatitis.

**Key words:** adipocytokines, pancreatic remodeling, chronic pancreatitis.