

АЦИНАРНАЯ КЛЕТКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЁ РОЛЬ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Усмонов Абубакир Улугбек угли

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Аннотация: Ацинарная клетка поджелудочной железы является функциональной единицей экзокринной поджелудочной железы. Он синтезирует, накапливает и выделяет пищеварительные ферменты.

При нормальных физиологических условиях пищеварительные ферменты активируются только после того, как они достигли двенадцатиперстной кишки. Преждевременная активация этих ферментов в ацинарных клетках поджелудочной железы приводит к возникновению острого панкреатита, это основное клиническое заболевание, связанное с ацинарными клетками поджелудочной железы. Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза, это заболевание в последние годы доступные варианты лечения по-прежнему ограничены традиционными неспецифическими и паллиативными вмешательствами.

На основе продолжающихся исследований в области физиологии и патофизиологии заболевания были предложены новые терапевтические стратегии; они включают введение системных антибиотиков, антиоксидантов, антагонистов цитокинов и в последнее время, ингибирование ренин-ангиотензиновой системы.

Несмотря на это многообещающее развитие, большинство из этих потенциальных методов лечения все еще находятся в экспериментальной стадии или на клиническом испытании. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы доказать эффективность этих новых методов лечения.

Факты о клетке

- Ацинарная клетка поджелудочной железы является функциональной единицей экзокринной поджелудочной железы, которая составляет около 80% поджелудочной железы.

- Ацинарные клетки поджелудочной железы отвечают за синтез, хранение и секрецию ферментов для переваривания нашей повседневной пищи.

- Ацинарные клетки поджелудочной железы выделяют пищеварительные ферменты в ответ на питательные вещества, которые, в свою очередь, запускают нейрогормональные пути, регулирующие ее секреторную функцию.

- Патофизиология острого панкреатита включает дисфункцию ацинарных клеток поджелудочной железы.

- Общий уровень смертности от острого панкреатита составляет около 10%. Однако среди тяжелых случаев, при которых нарушаются функции нескольких органов, уровень смертности может достигать 20-30%.

- Лечение острого панкреатита по-прежнему основывается на традиционных методах, которые, как правило, являются паллиативными и неспецифическими, однако были предложены новые терапевтические стратегии, такие как введение

системных антибиотиков, антиоксидантов, антагонистов цитокинов и ингибирование ренин-ангиотензиновой системы.

Ключевые слова: *Ренин-ангиотензиновая система, пищеварительные ферменты, острый панкреатит, экзокринная поджелудочная железа*

1. Введение

Поджелудочная железа состоит из двух различных функциональных частей: экзокринной и эндокринной поджелудочной железы. Эндокринная поджелудочная железа, состоит из островковых клеток поджелудочной железы, которые вырабатывают инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид который служит для поддержания гомеостаза глюкозы в организме.

Экзокринная поджелудочная железа структурно аналогична виноградной грозди; эта архитектура содержит микроскопические каналы с глухими концами, которые окружены многоугольными ацинарными клетками, и эти каналы организованы в дольки, называемые ациниями. Основная функция ацинуса заключается в том, чтобы синтезировать и выделять гидролитические ферменты, которые попадают в двенадцатиперстную кишку для переваривания повседневных продуктов питания. Каждый ацинус состоит из небольшого скопления секреторных эпителиальных клеток, которые образуют небольшой центральный просвет, называемый межклеточными каналами. Каждая ацинарная ячейка имеет круглую пирамидообразную форму. Пищеварительные ферменты хранятся в секреторных гранулах, которые сосредоточены вблизи апикальной мембраны клетки. Ацинусы стекают в промежуточные протоки, а группы промежуточных протоков сходятся в более крупные внутривольковые протоки, которые, в свою очередь, стекают в гораздо более крупные венозные протоки; последние образуют главный собирающий проток, который впадает в двенадцатиперстную кишку.

2. Происхождение клеток и пластичность

В начале пятой недели внутриутробной жизни у человека поджелудочная железа возникает из передней брюшной кишки в виде дорсальных и вентральных дивертикулярных почек. Брюшная почка вращается, чтобы слиться со спинной почкой, которая в конечном итоге образует селезеночную часть, то является телом и хвостом. Вентральный проток сливается с дистальной частью дорсального протока, образуя головку или двенадцатиперстную часть поджелудочной железы.

Некоторые исследования предполагают, что существует общий предшественник поджелудочной железы, который дает начало как экзокринным (ацинарным), так и эндокринным (островковым) клеткам, в то время как другие предполагают отдельные эндокринные и экзокринные линии. Этот спор был недавно разрешен исследованием анализа происхождения поджелудочной железы с использованием ретровирусного вектора у эмбриональных мышей, которое продемонстрировало, что экзокринная и эндокринная поджелудочная железа происходят от общего клеточного происхождения (Fishman & Melton, 2002). Ацинарные клетки поджелудочной железы

появляються в течение третьего месяца внутриутробной жизни в виде небольших скоплений клеток вдоль боковых стенок и на дистальном конце воздухопроводов. В конце третьего месяца можно продемонстрировать наличие гликогена. В течение следующего месяца развития базофилия ацинарных клеток увеличивается, и в базальной цитоплазме можно обнаружить небольшие гранулы с неспецифической эстеразной активностью. По мере увеличения размера и количества ацинарных гранул зимогена ацинарные клетки поджелудочной железы становятся способными к секреции в течение внутриутробной жизни (Laitio, Lev, & Orlic, 1974).

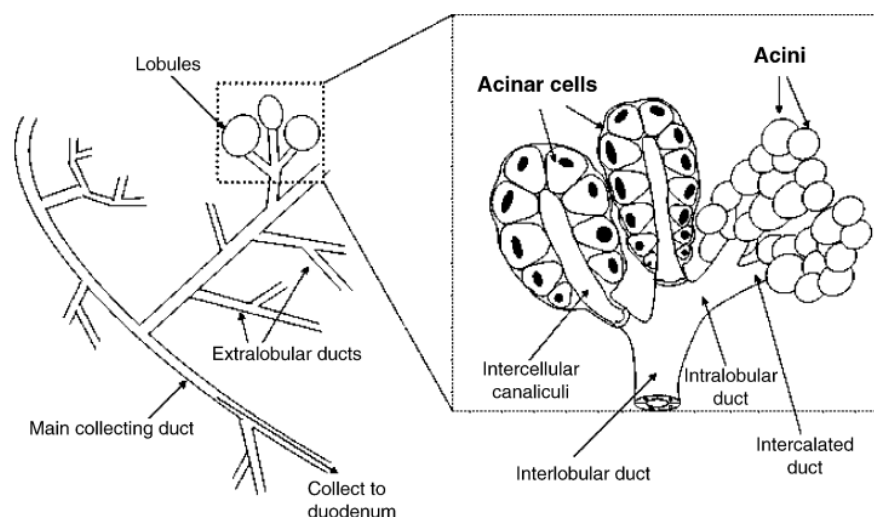


Рис. 1. Схематическое изображение экзокринной поджелудочной железы. Структура напоминает виноградную гроздь, а ее функциональными единицами являются ацинарные клетки поджелудочной железы.

В прошлом считалось, что дифференцировка и созревание ацинарных клеток поджелудочной железы были необратимым процессом. Однако в нескольких исследованиях сообщалось, что ацинарные клетки поджелудочной железы могут подвергаться редифференцировке в протоковые клетки при некоторых патологических состояниях, включая панкреатит, рак поджелудочной железы, муковисцидоз и блокаду протоковой системы (Бокман, 1997). Трансдифференцировка – это термин, описывающий прямое преобразование одного типа клеток в другой. Действительно, недавнее исследование показало, что изменение окружающей среды в виде экзогенный глюкокортикоид может вызывать трансдифференцировку ацинарных клеток поджелудочной железы в гепатоциты (Shen, Horb, Slack, & Tosh, 2003). Поджелудочная железа и печень происходят из одной и той же области энтодермы, и потенциал для взаимопревращения клеток между этими структурами был приписан их общей линии развития.

При связывании этих секретогогов с их соответствующими рецепторами на базолатеральной мембране раковой клетки поджелудочной железы запускаются различные типы путей передачи сигнала

В целом, известно, что холецистокинин и ацетилхолин активируют сигнальные пути инозитол трифосфата/диацилглицерина, которые повышают концентрацию Ca^{2+} в цитозоле с одновременной активацией протеинкиназы C и последующим запуском Ca^{2+} -зависимый экзоцитоз. Напротив, сигнальный путь, инициируемый секретинном и вазоактивным кишечным пептид опосредуются повышением уровня цАМФ и последующей активацией протеинкиназы A. Детали трансмембранной передачи сигналов (Williams, 2001) и клеточной передачи сигналов, опосредующих регулируемый экзоцитоз в ацинарных клетках поджелудочной железы (Wasle & Edwardson, 2002), недавно были рассмотрены в другом месте. С другой стороны, недавние открытия внесли значительный вклад в экспрессию, локализацию, регуляцию и потенциальную роль локального PAC в ацинарных клетках поджелудочной железы (Leung & Карлссон, 2001). Было показано, что ангиотензин II может стимулировать дозозависимое высвобождение пищеварительных ферментов из ацинарных клеток поджелудочной железы, вероятно, при посредничестве внутриклеточного кальция. Однако лежащий в основе регулирующей механизм еще предстоит исследовать (Tsang, Ip, & Leung, 2004).

3. Сопутствующие патологии

Клинические расстройства, связанные с дисфункцией ацинарных клеток поджелудочной железы, включают острый панкреатит, хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, экзокринную недостаточность поджелудочной железы и неоплазию поджелудочной железы.

Среди них острый панкреатит является наиболее распространенным заболеванием поджелудочной железы человека. Поэтому настоящий обзор посвящен патофизиологии и современному клиническому ведению острого панкреатита. Хотя состояние обычно протекает в легкой форме, примерно у 25% пациентов развиваются осложнения, такие как системное воспаление синдром ответной реакции и, следовательно, синдром полиорганной дисфункции, который затем вносит наиболее значительный вклад в смертность.

3.1. Этиология и патогенез острого панкреатита

В физиологических условиях протеазы поджелудочной железы секретируются в качестве неактивных предшественников в двенадцатиперстную кишку, где энтерокиназа, фермент, расположенный вдоль щеточной каймы энтероцитов двенадцатиперстной кишки, инициирует их активацию. Острый панкреатит – это воспалительное заболевание, характеризующееся отеком ткани поджелудочной железы, некрозом ацинарных клеток, кровоизлиянием и воспалением поврежденной железы.

Основными этиологическими факторами острого панкреатита являются камни в желчном пузыре и алкоголизм, которые присутствуют более чем в 80% случаев госпитализации с заболеваниями поджелудочной железы. Оставшиеся случаи панкреатита часто являются медикаментозными или идиопатическими случаями (Стейнберг и Скотт, 1994). До сих пор патогенез острого панкреатита был в

значительной степени не разрешён. Однако считается, что общей чертой заболевания является преждевременная активация протеаз в поджелудочной железе, что приводит к само усвоению железа. Альтернативно, нарушение регуляции некоторых вазоактивных пептидов такие как ангиотензин II, как было предложено, лежат в основе развития острого панкреатита. В связи с этим известно, что ангиотензин II обладает мощным сосудосуживающим действием на микроциркуляцию поджелудочной железы и, что более важно, является ключевым медиатором воспаления (Leung & Карлссон, 2001; Судзуки и др., 2003).

3.2. Тяжесть острого панкреатита

Клинически тяжесть острого панкреатита значительно варьируется. Отечный панкреатит является наиболее легкой формой заболевания, характеризующейся интерстициальным отеком с легким воспалительным экссудатом, состоящим из нейтрофилов или лимфоциты; при этой форме панкреатита ацинарная клеточная структура остается нетронутой. Напротив, тяжелый острый панкреатит характеризуется массивным разрушением паренхимы поджелудочной железы и инфильтрацией лейкоцитов. Могут быть повреждены паренхиматозные кровеносные сосуды с последующим кровоизлиянием в поджелудочную железу. Недавние исследования показали, что окончательная тяжесть возникающего панкреатита определяется событиями, которые происходят после повреждения ацинарных клеток. Пораженные ацинарные клетки высвобождают факторы, которые приводят к рекрутированию воспалительных клеток и выработка множества медиаторов, таких как активные формы кислорода и цитокины. Помимо циркулирующих ферментов поджелудочной железы, воспалительные цитокины играют ключевую роль в системной воспалительной реакции, вызванной панкреатитом, и возникающем в результате синдроме полиорганной дисфункции.

3.3. Терапевтические подходы при остром панкреатите

Несмотря на значительные успехи в нашем понимании патогенеза острого панкреатита в последние годы, используемые терапевтические подходы по-прежнему основаны на традиционных методах, которые, как правило, являются паллиативными и неспецифическими. Панкреатит от легкой до умеренной степени тяжести лечится главным образом введением анальгетиков с целью облегчения боли. Кроме того, пациентов обычно поддерживают в состоянии голодания до тех пор, пока симптомы острого воспаления не утихнут. Пациенты с тяжелым острым панкреатитом обычно поступают в отделение интенсивной терапии. Образцы крови часто анализируются для отслеживания уровней панкреатической амилазы и липазы, глюкозы, электролитов и клеток крови. Хирургическое вмешательство должно быть оправдано в течение первых нескольких дней тяжелого острого панкреатита. С другой стороны, тяжелый острый панкреатит, вызванный желчнокаменной болезнью, можно лечить с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии или хирургического вмешательства.

Помимо традиционного лечения, были предложены альтернативные терапевтические стратегии, основанные на современных исследованиях физиологии и патофизиологии острого панкреатита. С этой целью вскоре может появиться ряд новых подходов, все еще находящихся на стадии эксперимента или клинических испытаний. В частности, были предприняты значительные усилия для оценки системного лечения антибиотиками инфекции поджелудочной железы, поскольку это состояние связано с высоким уровнем смертности у пациентов с некротическим панкреатитом. Клинические исследования продемонстрировали положительный эффект антибиотиков в профилактике инфицированного панкреонекроза (Педерцоли, Басси, Везентини, и Campedelli, 1993) и снижение уровня смертности (Сайнио и др., 1995). Более того, метаанализ опубликованных данных показал, что антибиотикопрофилактика снижает сепсис и смертность у пациентов с острым некротическим панкреатитом; это открытие позволяет предположить, что пациентам с острым некротическим панкреатитом следует назначать профилактический курс антибиотиков с доказанной эффективностью при некротическом ткань поджелудочной железы (Sharma & Howden, 2001). Однако споры по поводу эффективности лечения антибиотиками остаются. Например, результаты недавнего плацебоконтролируемого и двойного слепого клинического исследования показали, что профилактические антибиотики могут незначительно снизить риск развития инфицированного панкреонекроза (Изенманн и др., 20119).

Известно, что рекрутирование воспалительных клеток и выработка медиаторов воспаления, таких как свободные радикалы и цитокины, участвуют в патофизиологии острого панкреатита. Следовательно, они могут быть отягчающими факторами, которые способствуют увеличению смертности от этого заболевания (Гомес-Камбронеро и др., 2015). Было показано, что антагонисты (Bhatia, Ramnath, Chevali, & Guglielmotti, 2015; Lane et al., 2015) снижают тяжесть острого панкреатита и вызванной панкреатитом системной воспалительной реакции. С другой стороны, двойное слепое, рандомизированное и плацебо-контролируемое клиническое исследование антагониста фактора активации тромбоцитов (PAF) лексипафанта не выявило эффекта лечения полиорганной недостаточности; действительно, антагонизма одного PAF было недостаточно для облегчения синдрома системного воспалительного ответа при остром панкреатите (Johnson et al. др., 2001). Среди новых методов лечения ингибирование ренин-ангиотензиновой системы (РАС), по-видимому, эффективно для улучшения повреждения ткани поджелудочной железы, вызванного острым панкреатитом. Появляющиеся данные показали, что блокада активации РАС играет решающую роль в эндокринных и экзокринных функциях и, таким образом, указывает на то, что она имеет клиническое значение для заболевания поджелудочной железы (Leung, 2016). В этом контексте мы недавно продемонстрировали дифференциальные эффекты ингибиторов РАС и их потенциальное применение при лечении панкреатита. Было обнаружено, что администрация неспецифического антагониста рецепторов ангиотензина II (AT1R и

AT2R) саралазин, но не ингибитор АПФ рамиприлат, защищал от местного повреждения, вызванного панкреатитом (Tsang, Ip, Wong, Che, & Leung, 2018). Защитный механизм саралазина можно объяснить ингибированием активных форм кислорода, опосредованных активацией AT1R, при остром панкреатите (Ip, Tsang, Wong, Che, & Leung, 2018). Интересно, что введение блокатора рецепторов AT1R (лозартана), но не блокатора рецепторов ATR2 (PD123319), также ингибирует панкреатит, индуцированный окислительный стресс; полезные эффекты, предположительно, опосредованы улучшением микроциркуляции в поджелудочной железе и, что более важно, ингибированием AT1R-опосредованного NADPH-оксидаза-зависимое производство активных форм кислорода (Tsang, Cheng, & Leung, 2019). Обобщен современный взгляд на этиологию и патогенез острого панкреатита, с особым вниманием к недавно предложенной роли локальной PАС поджелудочной железы. Таким образом, целенаправленное и лечебное лечение острого панкреатит отсутствует. Таким образом, концентрация исследований ацинарных клеток поджелудочной железы на исследованиях с трансляционным потенциалом оправдана; поскольку такие результаты могут позволить разработать новые терапевтические стратегии для лечения острого панкреатита. В настоящее время изучается несколько потенциальных терапевтических разработок, включая профилактические антибиотики, антагонизм цитокинов, антиоксидантную терапию и ингибирование RAS. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы доказать эффективность этих новых методов лечения.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bhatia, M., Ramnath, R. D., Chevali, L. (2015). Treatment with bindarit, a blocker of MCP-1 synthesis, protects mice against acute pancreatitis. *Am. J. Physiol.*, 288,
2. Bockman, D. E. (2000). Architecture of normal pancreas as revealed by retrograde injection. *Cell Tissue Res.*, 205, 445–451.
3. Bockman, D. E. (2000). Morphology of the exocrine pancreas related to pancreatitis. *Microsc. Res. Tech.*, 37, 509–519.
4. Clancy, T. E., Benoit, E. P., & Ashley, S. W. (2017). Current management of acute pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.*, 9, 440–452.
5. Cuzzocrea, S., Genovese, T., Mazzon, E., Di Paola, R., Muia, C., Britti, D., et al. (2018). Reduction in the development of cerulein-induced acute pancreatitis by treatment with M40401, a new selective superoxide dismutase mimetic. *Shock*, 22, 254–261.
6. Fishman, M. P., & Melton, D. A. (2019). Pancreatic lineage analysis using a retroviral vector in embryonic mice demonstrates a common progenitor for endocrine and exocrine cells. *Int. J. Dev. Biol.*, 46, 201–207.
7. Gomez-Cambronero, L. G., Sabater, L., Pereda, J., Cassinello, N., Camps, B., Vina, J., et al. (2019). Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: Therapeutical implications. *Curr. Drug Targets*, 1, 393–403.

8. Ip, S. P., Tsang, S. W., Wong, T. P., Che, C. T., & Leung, P. S. (2018). Saralasin, a non-specific angiotensin II receptor antagonist, attenuates oxidative stress and tissue injury in cerulien-induced acute pancreatitis. *Pancreas*, 26, 224-229.

9. Isenmann, R., Runzi, M., Kron, M., Kahl, S., Kraus, D., Jung, N., et al. (2019). German Antibiotics in Severe Acute F Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial.

10. *Gastroenterology*, 126, 997-1004.