

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ЗВЕЗДЧАТЫЕ КЛЕТКИ: СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ. ЧАСТЬ 1. MORFOFУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Л. А. Можейко (mozhejko-hist@yandex.ru)

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

Цель обзора – на основе научных литературных сведений дать современную морфофункциональную характеристику звездчатых клеток здоровой поджелудочной железы. Установлено, что в физиологическом состоянии звездчатые клетки поджелудочной железы составляют небольшое количество по сравнению с другими панкреатическими клетками (4-7%). Они присутствуют в периацинарном пространстве, охватывая длинными цитоплазматическими отростками основание ацинуса, а также встречаются около выводных протоков и кровеносных сосудов. Специфическим признаком панкреатических звездчатых клеток является экспрессия глиального фибриллярного кислого белка. Покоящиеся звездчатые клетки характеризуются наличием витамин А-депонирующих липидных капель. Они выполняют существенную роль в поддержании нормальной структуры органа, регулируя синтез и разрушение белков внеклеточного матрикса. Предполагаются также другие функции панкреатических звездчатых клеток, такие как прогениторная, иммунная и медиаторная.

Ключевые слова: *покоящиеся звездчатые клетки, поджелудочная железа.*

PANCREATIC STELLATE CELLS: STRUCTURE AND FUNCTION PART 1. MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PANCREATIC STELLATE CELLS UNDER PHYSIOLOGICAL CONDITIONS

L. A. Mozhejko (mozhejko-hist@yandex.ru)

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The purpose of this review is to give a contemporary morphofunctional characterization of stellate cells in a healthy pancreas based on scientific literature data. It is established that in the physiological condition the stellate cells of the pancreas constitute a small number compared with other pancreatic cells (4-7 %). They are present in periacinar space, covering the base of the acinus with the long cytoplasmic processes and also surround the excretory ducts and blood vessels. Specific sign of pancreatic stellate cells is the expression of glial fibrillary acidic protein. Quiescent stellate cells are characterized by the presence of vitamin A-laden droplets. They perform an essential role in maintaining the normal structure of the organ by regulating the synthesis and degradation of the extracellular matrix proteins. Other functions of pancreatic stellate cells, such as progenitor, immune, and intermediary are also expected.

Keywords: *quiescent stellate cells, pancreas.*

Введение

В отличие от основных структурных компонентов поджелудочной железы, – ацинарного протокового эпителия, образующего экзокринную паренхиму органа, и эндокринных клеток, формирующих островки, панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) выявлены сравнительно недавно – в 1982 г. Установлено, что под воздействием факторов активации они способны трансформироваться от стабильного покоящегося фенотипа к активированному, выполняя широкий спектр функций [1, 2]. В последнее время особое внимание уделяется изучению патогенетической роли ПЗК в развитии панкреатита и опухолей [3, 4]. Однако остается актуальным и исследование звездчатых клеток здорового органа. Структура и функции их постоянно уточняются и дополняются [5, 6].

Цель обзора – проанализировать имеющиеся научные сведения о панкреатических звездча-

тых клетках покоящегося фенотипа и дать современную морфофункциональную характеристику.

Исторический аспект. Как известно, намного раньше, чем ПЗК, в 1876 г. знаменитым патологом Карлом Вильгельмом ван Купфером клетки, имеющие звездчатую форму (Sternzellen), с помощью окраски хлоридом золота были обнаружены в печени. Однако впоследствии не их, а резидентные макрофаги печени стали называть клетками Купфера. Только через 75 лет после описания Купфера, появилось сообщение Т. Ито о присутствии в перисинусоидальном пространстве печени липидсодержащих клеток, которые получили название «клетки Ито» [7]. Наконец, еще через 20 лет, в 1971 г., К. Wake с коллегами, сочетая несколько методик (окраску хлоридом золота, окраску липидов и электронную микроскопию), отчетливо продемонстрировали, что витамин-А-депонирующие клетки и клетки, названные клетками Ито, а также звездчатые клетки,

описанные К. Купфером, являются одним типом звездчатых клеток, отличающихся от резидентных макрофагов печени [8]. Спустя 100 лет после сообщения К. Купфера, в 1982 г., похожие звездчатые клетки были обнаружены N. Watary с сотрудниками в поджелудочной железе [9]. С помощью флюоресцентной и электронной микроскопии авторы исследовали поджелудочную железу мышей после введения с едой витамина А и описали в периацинарных областях органа присутствие клеток, проявляющих голубо-зеленую флюоресценцию, характерную для витамина А. Установлено, что ретинол, накапливаясь в жировых включениях цитоплазмы клеток, имеет способность аутофлюоресценции. N. Ikejiri [10], изучая звездчатые клетки поджелудочной железы крыс и человека, впервые предположил их потенциальную роль в фиброзе органа. Спустя несколько лет, в 1998 г., двум независимым коллективам исследователей удалось изолировать и культивировать ПЗК крыс и человека [11, 12]. Это было прорывом, обеспечившим неоценимую возможность изучения биологии звездчатых клеток *in vitro* как в норме, так и в патологических условиях.

Происхождение ПЗК. Происхождение ПЗК продолжает обсуждаться. Они экспрессируют как мезенхимные маркеры, такие как десмин, глиальный кислый фибриллярный белок, виментин, нестин, так и нейроэктодермальные – фактор роста нервов, молекулы адгезии нервных клеток [13]. Подобная дискуссия о происхождении звездчатых клеток печени привела к заключению, основанному на недавних работах D. Cassiman и коллег [14]: звездчатые клетки не развиваются из нервного гребня. Последние исследования с использованием кондиционального линейного анализа утверждают мезенхимальное происхождение гепатических звездчатых клеток [15, 16]. Так как большинство характерных признаков и функций ПЗК схожи с печеночными, предполагается, что они также происходят из мезенхимального источника, однако точных экспериментальных доказательств ещё недостаточно. Тем не менее установлено, что в поджелудочной железе, особенно при хроническом панкреатите и дуктальной аденокарциноме, когда большинство активированных пролиферирующих звездчатых клеток образуется из резидентных ПЗК, часть их может мигрировать из костного мозга и заселяться в поджелудочную железу [17, 18]. Предположение, что костный мозг является потенциальным источником звездчатых клеток, было подтверждено в другом исследовании на модели хронического панкреатита с экспрессированием костномозговых клеток, где 18% ПЗК свидетельствовали о костномозговом происхождении [19]. Показано также, что моноциты, инфильтрирующие поджелудочную железу и печень мышей в модели хронического панкреати-

та с карбоновым тетрахлоридом, под влиянием MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) могут дифференцироваться в звездчатые клетки [20].

Морфофункциональная характеристика ПЗК. Морфофункциональная характеристика ПЗК основана на работах *in vitro* с использованием изолированных ПЗК крыс и человека. Чтобы изолировать покоящиеся ПЗК, исследователи опирались на сведения о том, что в здоровом органе эти клетки содержат в цитоплазме значительное количество липидных капель, тем самым уменьшая её плотность. При центрифугировании можно отделить ПЗК от других панкреатических клеток [12]. Аналогичная методика применялась для выделения звездчатых клеток печени. Экспрессия глиального фибриллярного белка (GFAP) является специфическим признаком ПЗК, а присутствие липидных капель с витамином А в цитоплазме определяет неактивированный фенотип ПЗК [12]. Эти липидные капли дают голубо-зеленую аутофлюоресценцию при длине волны от 328 до 350 nm. Присутствие липидных капель вместе с экспрессией глиального фибриллярного кислого белка, десмина, нестина и виментина позволяет отличить ПЗК от фибробластов поджелудочной железы [21].

В здоровой поджелудочной железе обнаруживаются покоящиеся звездчатые клетки, которые локализируются в периацинарном пространстве экзокринной части органа, охватывая длинными цитоплазматическими отростками основание ацинусов. Они также могут быть найдены около выводных протоков и кровеносных сосудов. Есть сообщение и о присутствии звездчатых клеток в островках Лангерсанса между эндокринными клетками [22]. Покоящиеся звездчатые клетки сохраняют неизменный фенотип и составляют около 4-7% всех клеток паренхимы поджелудочной железы [11, 12]. При электронно-микроскопическом исследовании в звездчатых клетках выявляются развитая гладкая эндоплазматическая сеть, коллагеновые фибриллы и вакуоли (липидные капли), окружающие центрально расположенное ядро [11, 12]. Несмотря на то, что наличие витамина А в липидных каплях цитоплазмы служит специфическим маркером покоящихся звездчатых клеток, мало данных о механизмах его аккумуляции. Известно, что ретиноиды в звездчатых клетках преобладают в виде пальмитат ретиноловых цитозольных жировых капель [11, 24]. Во взрослом организме около 80% ретиноидов депонируются в печени [25]. Уровни ретиноидов, содержащихся в панкреатических звездчатых клетках, существенно ниже и более переменны, чем в печени [26]. Точная роль ретиноидов в ПЗК детально не исследована. Хорошо известно, однако, что ретиноиды необходимы для поддержания тканевого гомеостаза, контролирующего рост клетки, дифференцировку и апоптоз [27, 28]. На протяжении ранних дней развития

организма ретиноиды могут служить в качестве внутрисклеточного или разрешающего сигнала эмбриогенеза [29]. На моделях многих животных показано, что ретиноидная кислота необходима для развития поджелудочной железы эмбриона [29, 30]. В дальнейшем влияние ретиноидов на органогенез поджелудочной железы выражается в их стимулирующем эффекте на дифференцировку эндокринных клеток и экзокринных протоковых клеток, а также апоптоз ацинарных клеток [28, 31]. Установлено, что во взрослом организме изомер 9-*cis*-retinoic acid (9c RA), генерируемый *in situ* в поджелудочной железе, ослабляет глюкозо-стимулированную секрецию инсулина [32]. Ретиноиды могут содействовать поддержанию покоящегося состояния ПЗК [33]. В работах N. Kim и коллег [33, 34] постулировано, что для их формирования необходим альбумин, который экспрессирован в ПЗК в местах локализации витамина А в липидных каплях. Механизм потери липидных капель при активации звездчатых клеток полностью не выяснен.

Установлено, что ПЗК имеют способность к пролиферации, миграции, синтезу и секреции белков внеклеточного матрикса, формирующих соединительную ткань, а также ряд других, менее изученных функций. Каждая из этих функций значительно возрастает при воздействии активирующих факторов. В физиологических условиях пролиферация и миграция ЗК ограничена. Их митотический индекс низок. Фиброгенетическая функция покоящихся ПЗК способствует поддержанию нормальной архитектуры органа и считается их основной функцией [13]. ПЗК не только продуцируют белки внеклеточного матрикса – ЕСМ (extra cellular matrix), но и ферменты, разрушающие матрикс-матричные металлопротеиназы – matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2 и их ингибиторы – tissue inhibitor of proteinases TIMP-1, TIMP-2 [35]. С помощью их ПЗК способны поддерживать баланс между продукцией и разрушением внеклеточного матрикса, сохраняя его нормальное состояние. При заболеваниях поджелудочной железы ПЗК активируются, баланс нарушается. Избыточный синтез ЕСМ приводит к развитию патологического фиброза. С помощью спектрометрии детально описаны различия неактивированных и активированных протеом звездчатых клеток мышей, крыс и человека [36, 37]. Активирующими факторами могут быть этанол и его метаболиты, воспалительные цитокины, факторы роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), оксидативный стресс. ПЗК способны самостоятельно синтезировать данные факторы роста, поддерживая активный миофибробластный фенотип, что проявляется в прогрессировании панкреатического фиброза даже при прекращении действия панкреатит-провоцирующих факторов. Субпопуляции ПЗК могут играть роль и в фиброзе остров-

ков в случае развития диабета [38].

В настоящее время обсуждаются и другие, нефиброгенетические функции панкреатических звездчатых клеток. Установленные факты позволяют предположить, что они способны функционировать как прогениторные клетки, иммунные клетки или клетки-посредники в холецистокинин-индуцированной панкреатической экзокринной секреции. Для выяснения возможной прогениторной роли E. Mato с соавт. [39] изолировали и культивировали ПЗК лактирующих крыс, используя митоксантрон селекцию (средство, которое действует через многие транспортные системы). Они сообщили, что митоксантрон-резистентные клетки, показавшие морфологические признаки ПЗК (с витамином А липидными каплями), экспрессировали маркер стволовой клетки – ABCG2-переносчик (ATP binding cassette G2 transporter) и были способны к дифференцировке в инсулин-продуцирующие β -клетки. Показано также участие ПЗК в процессах восстановления экзокринной ткани поджелудочной железы после её повреждения в условиях различных экспериментальных моделей [40]. Не исключается возможность наличия в поджелудочной железе региональных стволовых клеток с универсальными свойствами, из которых могут развиваться не только клетки поджелудочной железы, но и печени. В исследованиях S. Kordes с соавторами продемонстрировано, что культивированные ПЗК могут быть источником развития гепатоцитов и (или) холангиоцитов при их трансплантации крысам после частичной гепатэктомии на фоне введения 2-ацетаминфлуорена [41]. Для доказательства прогениторной роли отдельных клеточных линий ПЗК необходимы дополнительные исследования по экспрессии ими маркеров, специфичных для стволовых клеток, и возможности трансдифференцировки в другой клеточный тип в физиологических условиях. Убедительных сведений по этому вопросу пока нет.

Об участии ПЗК в иммунных реакциях впервые сообщили K. Shimizu и соавт. [42], наблюдая *in vitro* фагоцитоз ими ацинарных клеток и нейтрофилов, что сопровождалось смертью самих ПЗК. Поглощение панкреатическими звездчатыми клетками поврежденных паренхиматозных клеток органа подтвердилось и в исследовании *in vivo* с использованием моделей мышей со спонтанным хроническим панкреатитом и острым панкреатитом, вызванным перевязкой желчного протока. Авторы предположили, что ПЗК могут выполнять локально протективную иммунную функцию, предотвращая прогрессирование болезни на ранней стадии [42]. В дальнейшем было найдено, что изолированные ПЗК экспрессируют толл-подобные рецепторы (TLR 2, 3, 4, 5 и 9), которые распознают чужеродные патогенсвязанные молекулы антигенов (PAMPs), что способствует фагоцитозу и подтверждает участие ПЗК

во врожденном иммунитете [43]. Однако подчеркивалось, что ПЗК не экспрессировали антигенпредставляющие клеточные маркеры, такие как МНС-II молекулы или HLA-DR молекулы. В отличие от ПЗК, звездчатые клетки печени обладают антиген-представляющей способностью. Возможно, она развита вследствие того, что ЗК печени постоянно контактируют с чужеродными антигенами из желудочно-кишечного тракта, поступающими через воротную вену, в то время как поджелудочная железа и ПЗК контактируют значительно меньше [44, 45].

Участие ПЗК в регуляции экзокринной секреции поджелудочной железы стало активно обсуждаться, когда были идентифицированы на культивируемых звездчатых клетках человека холецистокининовые рецепторы – ССК-1 и ССК-2 [46, 47]. Ранее они были выявлены только у крыс. Исследование Р. А. Phillips и соавт. показало, что ПЗК отвечают на ССК, продуцируя нейротрансмиттер ацетилхолин, который воздействует на рецепторы ацинарных клеток ССК-2 [46]. Используя совместно культуры ПЗК и ацинарных клеток, авторы также продемонстрировали выделение амилазы ацинарными клетками в присутствии ПЗК, которое угнеталось

при блокаде рецепторов ацинарных клеток атропином. Однако в экспериментах на изолированных панкреатических дольках мышей не удалось выявить присутствие ССК рецепторов на покоящихся ПЗК, а также выделение Ca^{2+} в этих клетках на холецистокининовую стимуляцию [48].

Выводы

Суммируя проанализированные научные данные литературы, можно отметить следующие морфофункциональные особенности покоящихся ПЗК: способность накапливать витамин А в липидных каплях цитоплазмы; способность секретировать белки внеклеточного матрикса для поддержания нормальной структуры органа; способность продуцировать ферменты – металлопротеиназы (ММР-1, ММР-2) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР-1, ТИМР-2) для поддержания баланса белков экстрацеллюлярного матрикса; возможная прогениторная роль в качестве региональных стволовых клеток самой поджелудочной железы, а также (при определенных условиях), клеток печени; участие в иммунитете; возможная роль в регуляции экзокринной и эндокринной секреции.

References

1. Bachem MG, Schmid-Kotsas A, Siech M, Beger HG, Gress T, Adler G. Pancreatic stellate cells and their role in fibrogenesis. In: Johnson CD, Imrie CW. Pancreatic diseases, basic science and clinical management. London: Springer-Verlag; 2004. p. 226-239. doi:10.1007/978-1-85233-904-3.
2. Erkan M, Adler G, Apte MV, Bachem MG, Buchholz M, Dettlefsen S, Esposito I, Friess H, Gress TM, Habisch HJ, Hwang RF, Jaster R, Kleeff J, Kloppel G, Kordes C, Logsdon CD, Masamune A, Michalski CW, Oh J, Phillips PA, Pinzani M, Reiser-Erkan C, Tsukamoto H, Wilson StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. Gut. 2012;61(2):172-178. doi:10.1136/gutjnl-2011-301220.
3. Ferdek PE, Jakubowska MA. Biology of pancreatic stellate cells-more than just pancreatic cancer. Pflugers Arch. 2017;469(9):1039-1050. doi: 10.1007/s00424-017-1968-0.
4. Sirenko OYu. Pancreatic stellate cells as a morphological basis for the development of pancreas fibrosis. Morfologiya. 2010;IV(1):5-12. (Ukrainian).
5. Apte M, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. Curr. Opin. Gastroenterol. 2015;31(5):416-423. doi: 10.1097/MOG.000000000000196.
6. Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, Reddy DN, Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. World J. Gastroenterol. 2017;23(3):382-405. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.382.
7. Ito T. Cytological studies on stellate cells of Kupffer and fat storing cells in the capillary wall of the human liver. Acta. Anat. Nippo. 1951;26:42.
8. Wake K. "Sternzellen" in the liver: perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A. Am. J. Anat. 1971;132(4):429-462. doi: 10.1002/aja.1001320404.
9. Watari N, Hotta Y, Mabuchi Y. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration. Okajimas Folia Anat. Jpn. 1982;58(4-6):837-858.
10. Ikejiri N. The vitamin A-storing cells in the human and rat pancreas. Kurume Med. J. 1990;37(2):67-81.
11. Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. Gut. 1998;43(1):128-133.
12. Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grünert A, Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. Gastroenterology. 1998;115(2):421-432.
13. Apte MV, Wilson JS. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012;27(2):69-74. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07000.x.
14. Cassiman D, Barlow A, Vander Borgh S, Libbrecht L, Pachnis V. Hepatic stellate cells do not derive from the neural crest. J. Hepatol. 2006;44(6):1098-1104. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.023.
15. Asahina K, Tsai SY, Li P, Ishii M, Maxson RE Jr, Sucov HM, Tsukamoto H. Mesenchymal origin of hepatic stellate cells, submesothelial cells, and perivascular mesenchymal cells during mouse liver development. Hepatology. 2009;49(3):998-1011. doi: 10.1002/hep.22721.
16. Asahina K, Zhou B, Pu WT, Tsukamoto H. Septum transversum-derived mesothelium gives rise to hepatic stellate cells and perivascular mesenchymal cells in developing mouse liver. Hepatology. 2011;53(3):983-995. doi: 10.1002/hep.24119.
17. Marrache F, Pendyala S, Bhagat G, Betz KS, Song Z, Wang TC. Role of bone marrow-derived cells in experimental chronic pancreatitis. Gut. 2008;57(8):1113-1120. doi: 10.1136/gut.2007.143271.
18. Scarlett CJ, Colvin EK, Pinese M, Chang DK, Morey AL, Musgrove EA, Pajic M, Apte M, Henshall SM, Sutherland RL, Kench JG, Biankin AV. Recruitment and activation of pancreatic stellate cells from the bone marrow in pancreatic cancer: a model of tumor-host interaction. PLoS One. 2011;6(10): e26088. doi: 10.1371/journal.pone.0026088.
19. Sparmann G, Kruse ML, Hofmeister-Mielke N, Koczan D, Jaster R, Liebe S, Wolff D, Emmrich J. Bone marrow-derived pancreatic stellate cells in rats. Cell Res. 2010;20(3):288-298. doi: 10.1038/cr.2010.10.
20. Ino K, Masuya M, Tawara I, Miyata E, Oda K, Nakamori Y, Suzuki K, Ohishi K, Katayama N. Monocytes infiltrate the pancreas via the MCP-1/CCR2 pathway and differentiate into

- stellate cells. *PLoS One*. 2014;9(1):e84889. doi: 10.1371/journal.pone.0084889.
21. Buchholz M, Kestler HA, Holzmann K, Ellenrieder V, Schneiderhan W, Siech M, Adler G, Bachem MG, Gress TM. Transcriptome analysis of human hepatic and pancreatic stellate cells: organ-specific variations of a common transcriptional phenotype. *J. Mol. Med.* 2005;83(10):795-805. doi: 10.1007/s00109-005-0680-2.
 22. Zha M, Li F, Xu W, Chen B, Sun Z. Isolation and characterization of islet stellate cells in rat. *Islets*. 2014;6(2):e28701. doi: 10.4161/isl.28701.
 23. Zhao L, Burt AD. The diffuse stellate cell system. *J. Mol. Histol.* 2007;38(1):53-64. doi: 10.1007/s10735-007-9078-5.
 24. Blaner WS, Hendriks HF, Brouwer A, de Leeuw AM, Knook DL, Goodman DS. Retinoids, retinoid-binding proteins, and retinyl palmitate hydrolase distributions in different types of rat liver cells. *J. Lipid. Res.* 1985;26(10):1241-1251.
 25. Blomhoff R, Wake K. Perisinusoidal stellate cells of the liver: important roles in retinol metabolism and fibrosis. *FASEB J.* 1991;5(3):271-277.
 26. Ikejiri N. The vitamin A-storing cells in the human and rat pancreas. *Kurume Med. J.* 1990;37(2):67-81.
 27. Barnard JH, Collings JC, Whiting A, Przyborski SA, Marder TB. Synthetic retinoids: structure-activity relationships. *Chemistry*. 2009;15(43):11430-11442. doi: 10.1002/chem.200901952.
 28. Tulachan SS, Doi R, Kawaguchi Y, Tsuji S, Nakajima S, Masui T, Koizumi M, Toyoda E, Mori T, Ito D, Kami K, Fujimoto K, Imamura M. All-trans retinoic acid induces differentiation of ducts and endocrine cells by mesenchymal epithelial interactions in embryonic pancreas. *Diabetes*. 2003;52(1):76-84.
 29. Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early. *Cell*. 2008;134(6):921-931. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.002.
 30. Rhinn M, Dollé P. Retinoic acid signalling during development. *Development*. 2012;139(5):843-858. doi: 10.1242/dev.065938.
 31. Huang W, Wang G, Delaspre F, Vitery Mdel C, Beer RL, Parsons MJ. Retinoic acid plays an evolutionarily conserved and biphasic role in pancreas development. *Dev. Biol.* 2014;394(1):83-93. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.07.021.
 32. Kane MA, Foliás AE, Pingitore A, Perri M, Obrochta KM, Krois CR, Cione E, Ryu JY, Napoli JL. Identification of 9-cisretinoic acid as a pancreas-specific autacoid that attenuates glucose-stimulated insulin secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(50):21884-21889. doi: 10.1073/pnas.1008859107.
 33. Kim N, Yoo W, Lee J, Kim H, Lee H, Kim YS, Kim DU, Oh J. Formation of vitamin A lipid droplets in pancreatic stellate cells requires albumin. *Gut*. 2009;58(10):1382-1390. doi: 10.1136/gut.2008.170233.
 34. Kim N, Choi S, Lim C, Lee H, Oh J. Albumin mediates PPARgamma or C/EBP-alpha-induced phenotypic changes in pancreatic stellate cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;391(1):640-644. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.112.
 35. Phillips PA, McCarroll JA, Park S, Wu MJ, Pirola R, Korsten M, Wilson JS, Apte MV. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut*. 2005;52(2):275-282.
 36. Paulo JA, Urrutia R, Banks PA, Conwell DL, Steen H. Proteomic analysis of a rat pancreatic stellate cell line using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J. Proteomics*. 2011;75(2):708-717. doi: 10.1016/j.jprot.2011.09.009.
 37. Wehr AY, Furth EE, Sangar V, Blair IA, Yu KH. Analysis of the human pancreatic stellate cell secreted proteome. *Pancreas*. 2011;40(4):557-566. doi: 10.1097/MPA.0b013e318214efaf.
 38. Homo-Delarche F, Calderari S, Irminger JC, Gangnerau MN, Coulaud J, Rickenbach K, Dolz M, Halban P, Portha B, Serradas P. Islet inflammation and fibrosis in a spontaneous model of type 2 diabetes, the GK rat. *Diabetes*. 2006;55(6):1625-1633. doi: 10.2337/db05-1526.
 39. Mato E, Lucas M, Petriz J, Gomis R, Novials A. Identification of a pancreatic stellate cell population with properties of progenitor cells: new role for stellate cells in the pancreas. *Biochem. J.* 2009;421(2):181-191. doi: 10.1042/BJ20081466.
 40. Abdulhakova AR, Galjavieva AR, Abdulhakov SR, Trondin AA, Pevnev GO, Titova MA, Gumerova AA, Kijasov AP. Rol zvezdchatyh kletok podzheludochnoj zhelezy v regeneracii organa na fone med-deficitnoj diety u krysa. *Geny i kletki*. 2014;9(3-A):41-44. (Russian).
 41. Kordes C1, Sawitza I, Götze S, Häussinger D. Stellate cells from rat pancreas are stem cells and can contribute to liver regeneration. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e51878. doi:10.1371/journal.pone.0051878.
 42. Shimizu K, Kobayashi M, Tahara J, Shiratori K. Cytokines and peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand regulate phagocytosis by pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2005;128(7):2105-2118.
 43. Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells express toll-like receptors. *J. Gastroenterol.* 2008;43(5):352-362. doi: 10.1007/s00535-008-2162-0.
 44. Unanue ER. Ito cells, stellate cells, and myofibroblasts: new actors in antigen presentation. *Immunity*. 2007;26(1):9-10. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.001.
 45. Winau F, Hegasy G, Weiskirchen R, Weber S, Cassan C, Sieling PA, Modlin RL, Liblau RS, Gressner AM, Kaufmann SH. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses. *Immunity*. 2007;26(1):117-129. doi: 10.1016/j.immuni.2006.11.011.
 46. Phillips PA, Yang L, Shulkes A, Vonlaufen A, Poljak A, Bustamante S, Warren A, Xu Z, Guilhaus M, Pirola R, Apte MV, Wilson JS. Pancreatic stellate cells produce acetylcholine and may play a role in pancreatic exocrine secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(40):17397-17402. doi: 10.1073/pnas.1000359107.
 47. Berna MJ, Seiz O, Nast JF, Bente D, Bläker M, Koch J, Lohse AW, Pace A. CCK1 and CCK2 receptors are expressed on pancreatic stellate cells and induce collagen production. *J. Biol. Chem.* 2010;285(50):38905-38914. doi: 10.1074/jbc.M110.125534.
 48. Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. Ca²⁺ signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca²⁺ channel blockade. *J. Physiol.* 2016;594(2):281-293. doi: 10.1113/JP271468.

Поступила: 18.09.2017

Принята в печать: 29.01.2018