

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.37-002-02:616.37-008.8437

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-122-128>

Поступила в редакцию 16.07.2019

Received 16.07.2019

Л. А. Можейко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ДУКТАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Аннотация. В обзоре представлен анализ современных научных сведений о роли нарушения дуктальной секреции в патогенезе хронического панкреатита. Показано, что под влиянием алкоголя или других панкреатит-провоцирующих факторов повреждается CFTR-транспортный механизм протоковых клеток, что приводит к уменьшению секреции бикарбонатов и жидкости. Дегидратация и ацидификация способствуют гиперконцентрации белкового и слизистого компонентов панкреатического секрета, изменению его реологических свойств, затруднению дальнейшего транспорта по протоковой системе. Создавшиеся условия благоприятствуют образованию слизисто-белковых пробок и обтурированию протоков, что может играть важную роль в патогенезе хронического панкреатита на ранней стадии развития заболевания.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, протоковые клетки, дуктальная секреция

Для цитирования: Можейко, Л. А. Роль дисфункции дуктальной секреции в патогенезе хронического панкреатита / Л. А. Можейко // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 122–128. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-122-128>

Larisa A. Mozheiko

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

ROLE OF THE DUCTAL SECRETION DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS

Abstract. The review presents an analysis of current scientific data on the role of ductal secretion disorders in the pathogenesis of chronic pancreatitis. It is shown that under the influence of alcohol or other provoking factors, the CFTR transport mechanism of duct cells undergoes damage, which leads to the decrease in the bicarbonate and fluid secretion. Dehydration and acidification contribute to the hyperconcentration of protein and mucous components of pancreatic secretion and to the change in its rheological properties, which complicates further transport through the ductal system. Current conditions are favorable for the formation of mucoprotein plugs and the ductal obstruction that may have an important role in the pathogenesis of chronic pancreatitis at the early stage of development of the disease.

Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, duct cells, ductal secretion

For citation: Mozheiko L. A. Role of the ductal secretion dysfunction in the pathogenesis of chronic pancreatitis. *Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 122–128 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-122-128>

Введение. Хронический панкреатит – тяжелое прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, при котором повреждение паренхимы и стромы заканчивается функциональной недостаточностью органа [1–3]. В патологический процесс вовлекаются не только ацинусы, но и выводные протоки. На ранних этапах заболевания нарушение сложных механизмов секреторной деятельности железы приводит к изменению качественного и количественного состава панкреатического секрета [4]. Он становится более густым, вязким, характеризуется гиперконцентрацией белковых и слизистых компонентов. Это предрасполагает к образованию пробок, которые затем могут кальцифицироваться, обтурировать панкреатические протоки и способствовать прогрессированию хронического панкреатита [5–7]. Патогенез дисфункции дуктальной секреции и камнеобразования остается дискуссионным [8–10].

Цель обзора – проанализировать и обобщить научные сведения о роли дисфункции дуктальной секреции в патогенезе хронического панкреатита.

Как известно, дуктальный (протоковый) эпителий железы участвует в секреции бикарбонатов, воды, муцинов, а также в модификации ионного состава первичного панкреатического

секрета ацинусов, который представлен преимущественно пищеварительными ферментами [11, 12]. Бикарбонаты необходимы для нейтрализации кислого содержимого, поступающего в кишечник из желудка. Мукоидный секрет придает панкреатическому соку вязкость и выполняет защитную функцию [13]. Сбалансированное содержание воды, бикарбонатов, белков, муцинов обеспечивает дальнейший транспорт секрета в кишечник.

Изменение дуктальной секреции бикарбонатов и воды при хроническом панкреатите.

Для лучшего понимания механизмов дуктальной секреции важное значение имело усовершенствование физиологических, клеточных и молекулярных технологий, которые позволили улучшить молекулярную идентификацию, уточнить локализацию и функции ионных транспортеров протоковых клеток [14, 15]. Установлено, что решающее значение в механизме переноса анионов HCO_3^- , замещающих в просвете внутридольковых протоков поджелудочной железы анионы Cl^- , имеет координированная функция транспортных белков: регулятора анионных каналов CFTR (Cystis Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) и переносчика SLC26 (Solute Carrier Family26) [16,17]. При физиологической стимуляции белковая киназа (PKA) увеличивает уровень цАМФ, который активирует CFTR-хлорный канал и транспорт Cl^- в просвет панкреатических протоков. Так как между бикарбонатами и хлоридами существуют реципрокные отношения, что обуславливает постоянство суммы обоих анионов в процессе секреции, которая приблизительно равна сумме ионов H^+ и Na^+ , стимулируется $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обмен [17, 18]. Анионы HCO_3^- переносятся протоковыми клетками в обмен на анионы Cl^- с помощью SLC26 транспортных белков [18]. Когда концентрация ионов Cl^- в секрете падает ниже физиологического уровня, транспорт анионов избирательно изменяется, в результате чего происходит увеличение секреции HCO_3^- через CFTR хлорный канал [19, 20]. Вода транспортируется от базальной к люминальной поверхности протоковых клеток преимущественно парацеллюлярным путем под воздействием осмотического градиента, создаваемого движением Na^+ и HCO_3^- , поэтому ее секреция во многом определяется секрецией бикарбонатов.

Анализ панкреатического сока, полученного в экспериментах *in vivo* и *in vitro* и в клинических исследованиях, показал, что при хроническом алкогольном панкреатите секреция воды и HCO_3^- уменьшается [21, 22]. Предполагается, что это связано прежде всего с нарушением функции CFTR каналов. Установлено уменьшение экспрессии CFTR и мРНК в апикальной мембране панкреатических протоковых клеток экспериментальных животных, что подтверждается клиническими данными, полученными при исследовании панкреатической ткани пациентов с алкогольным, обструктивным и идеопатическим хроническим панкреатитом [23].

Изменение белков и муцинов панкреатического секрета в протоках поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Угнетение секреции жидкости и HCO_3^- увеличивает концентрацию белка и слизи в поджелудочном соке. Этому способствует также гиперсекреция указанных компонентов, отмечаемая на начальных стадиях развития хронического панкреатита. Так, у пациентов с хроническим панкреатитом и при моделировании заболевания у животных в составе поджелудочного сока обнаруживается избыточное количество таких белков, как трипсин, лактоферрин, GP2 (гликопротеин второго типа), литостатин, секретируемых ацинарными клетками [24–26]. Увеличение секреции трипсина с одной стороны и снижение активности ингибитора трипсина – с другой предрасполагает к преждевременной активации фермента [27]. Ацидификация интраминального pH, которая развивается в результате недостаточной секреции бикарбонатов протоковыми клетками, вызванной, скорее всего, повреждением CFTR при токсичном воздействии алкоголя, также может содействовать этому процессу [22]. При этом благодаря способности лактоферрина (железосвязывающего гликопротеина) потенцировать агрегацию ацидофильных белков, в частности альбуминов, может запускаться процесс формирования белковых сгустков [6]. Замечено, что при снижении значения pH в протоках поджелудочной железы ниже 7,0 увеличивается вероятность агрегирования еще одного гликопротеина – GP2 (обнаружен в составе эндоскопически полученного материала пробок у пациентов) [28]. Исследования панкреатических камней с помощью методов сканирующей электронной микроскопии и иммуногистохимического окрашивания выявили большую вариабельность количества белка у пациентов с хроническим панкреатитом [24, 25]. В 100 % случаев в камнях преобладала иммуно-

реактивность фосфогликопротеина – литостатина, в 85 % – трипсина, в 23 % – лактоферрина. Несмотря на то что в образовании камней поджелудочной железы участие литостатина является бесспорным, механизмы его действия еще до конца не выявлены. Установлена способность изоформ литостатина S2-5 стабилизировать кальций в водорастворимом состоянии, предотвращая тем самым в физиологических условиях рост кристаллов кальция и образование камней [29, 30]. При хроническом алкогольном панкреатите отмечается заметное снижение концентрации литостатина в панкреатическом соке [31]. Эти наблюдения легли в основу литостатиновой теории патогенеза хронического панкреатита [30]. Однако дальнейшие исследования выявили некоторые противоречивые факты, касающиеся гипотетической роли литостатина в образовании камней и развитии хронического панкреатита [7, 32, 33]. Установлено, что панкреатический литостатин может обладать разнонаправленным действием в отношении кристаллизации солей кальция, за что он получил название «двуликий Янус» [9]. При добавлении трипсина к секрету поджелудочной железы литостатин из растворимых форм S2–S5 превращается в нерастворимую фибриллярную форму S1. Допускается, что при хроническом панкреатите внутрипротоковая активация трипсиногена может способствовать трансформации растворимых изоформ S2–S5 литостатина в нерастворимую форму S1 с последующим ее осаждением в конкременте [8, 29].

Дегидратация и повышение кислотности панкреатического секрета в протоках поджелудочной железы оказывают влияние и на слизистый компонент, в синтезе которого протоковые клетки принимают непосредственное участие. В физиологических условиях дуктулоциты экспрессируют мембраносвязанные, а также секреторные гликопротеины, которые образуют защитный слой слизи на поверхности эпителиальных клеток. Подчеркивается, что слизистый слой, который обычно служит защитным физическим, химическим и биологическим барьером, в поджелудочной железе способен также осуществлять защиту от действия ферментов или желчных кислот при рефлюксе желчи. Муцины, сиаловые кислоты, секретируемые в панкреатический сок, придают ему вязкость [11]. Установлено, что увеличение доли слизи в секрете может препятствовать его транспорту по протоковой системе вплоть до обтурации протоков слизисто-белковыми преципитатами, способствуя прогрессированию хронического панкреатита. В фундаментальной работе А. Balázs с соавт. [13] приведены данные об изменении качественного и количественного состава слизи в протоках поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом, а также у мышей с церулеин-моделированным хроническим панкреатитом по сравнению с ее составом в здоровой поджелудочной железе. Гистохимический метод комбинированного окрашивания срезов с помощью альцианового синего и ШИК-реакции позволил установить наличие тонкого слоя слизи, содержащей гликопротеины, в составе которых на поверхности эпителиоцитов междольковых протоков как в контроле, так и в случае хронического панкреатита преобладали кислые мукополисахариды. В контрольной группе в просвете внутридольковых протоков гликопротеины не обнаруживались или их было мало, в то время как в случае хронического панкреатита эти просветы почти полностью были заполнены слизью [34]. Морфометрический анализ объемной плотности эпителиальной слизи при хроническом панкреатите показал значительное увеличение содержания слизи в небольших протоках ($d < 100$ мкм). В более крупных протоках ($d > 100$ мкм) объемная плотность слизи была почти вдвое выше, чем в мелких, однако ее значения существенно не отличались от контрольных. У мышей с церулеин-индуцированным хроническим панкреатитом гистологически и морфометрически выявлялось аналогичное увеличение гликопротеинов и объемной плотности интралюминальной слизи в малых протоках ($d < 60$ мкм).

Накопление слизи в небольших протоках можно объяснить как ее гиперсекрецией, так и затруднением оттока из протоковой системы. Анализ экспрессии мРНК различных муцинов поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом и у экспериментальных животных показал значительное увеличение экспрессии гликопротеинов МИС5В и МИС6, что подтверждает факт гиперсекреции слизи при хроническом панкреатите [35]. С помощью магниторезонансной холангиопанкреатографии (MRCP) проведено измерение общего объема дуктального секрета *in vivo* и *in vitro* (на культуре из панкреатических протоков), которое показало уменьшение объема как базальной, так и стимулируемой HCO_3^- -содержащей секреторной жидкости

при хроническом панкреатите. Причем увеличение продукции слизи (гиперэкспрессия МИС6) на ранней стадии развития заболевания сопровождалось уменьшением секреции жидкости. Учитывая, что слизь аккумулируется в дуктулоцитах небольших протоков, где самая высокая экспрессия и секреция анионов HCO_3^- , а также то обстоятельство, что гиперсекреция слизи происходит параллельно с цАМФ-зависимым транспортом электролитов и воды, возможен общий механизм дисрегуляции CFTR и секреции слизи [13]. Угнетение секреции жидкости и HCO_3^- снижает внутридуктальный pH и изменяет реологические свойства слизи, увеличивая вязкость секрета. Биофизические свойства слизи напрямую зависят от содержания HCO_3^- [36]. Отрицательно заряженные полимеры муцина при низких значениях pH и очень высокой концентрации интрагранулярного кальция, который концентрирует полимеры слизи, упакованы в гранулы. Изучение механизма влияния HCO_3^- на формирование слизи показало следующее: под действием бикарбонатов концентрация Ca^{2+} уменьшается, что способствует деконденсации гранул слизи, позволяя контролировать их деградацию, набухание и дисперсию. При экзоцитозе объем слизистых полимеров муцина может увеличиваться почти в 1000 раз [37]. Бикарбонаты, улучшая гидратацию и реологические свойства слизи, способствуют ее транспорту и вымыванию из системы протоков. Согласно этим данным, недостаточность CFTR-опосредуемого транспорта ионов бикарбоната при хроническом панкреатите может привести к образованию патологически плотной и вязкой слизи, что затруднит ее транспорт. Дисбаланс между гиперконцентрацией слизи и белков и механизмом дуктального оттока способствует формированию пробок, задерживающих выход панкреатических ферментов.

Заключение. Таким образом, анализ научных сведений показал, что на ранних стадиях развития хронического панкреатита под влиянием алкоголя или других панкреатит-провоцирующих факторов нарушается дуктальная секреция поджелудочной железы, обусловленная в основном повреждением CFTR-транспортного механизма. Это приводит к дегидратации и ацидификации панкреатического секрета, сопровождающихся гиперконцентрацией белковых и слизистых компонентов. Преципитация белка и изменение реологических свойств слизи обуславливают формирование слизисто-белковых пробок (камней), препятствующих оттоку поджелудочного сока и способствующих прогрессированию хронического панкреатита.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита / А. В. Воробей [и др.] // Укр. журн. хирургии. – 2017. – № 2. – С. 10–20.
2. Литовский, И. А. Панкреатиты (вопросы патогенеза, диагностики, лечения) / И. А. Литовский, А. В. Гордиенко. – СПб. : СпецЛит, 2015. – 231 с.
3. Ревтович, М. Ю. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы / М. Ю. Ревтович, С. И. Леонович // Мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 14–16.
4. Pallagi, P. The physiology and pathophysiology of pancreatic ductal secretion: the background for clinicians / P. Pallagi, P. Hegyi, Z. Rakonczay // *Pancreas*. – 2015. – Vol. 44, N 8. – P. 1211–1233. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000421>
5. Маев, И. В. Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2005. – № 2. – С. 18–26.
6. Радионов, И. А. Современные представления об этиологии и патогенезе первичного хронического панкреатита / И. А. Радионов // *Медицина в Кузбассе*. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–8.
7. Pathophysiology of chronic pancreatitis / C. Brock [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, N 42. – P. 7231–7240. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7231>
8. Маев, И. В. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2006. – Т. 16, № 5. – С. 4–10.
9. Мартусевич, А. К. Панкреатические лектины: «двуликий янус» поджелудочной железы / А. К. Мартусевич, Ж. Г. Симонова, Н. Ф. Камакин // *Вестн. нов. мед. технологий*. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 12–16.
10. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis / S. B. H. Ko [et al.] // *Front. Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – Art. 415. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00415>
11. Коротько, Г. Ф. Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – 2-е изд., доп. – Краснодар : Изд-во Кубан. гос. мед. ун-та, 2005. – 312 с.
12. Можейко, Л. А. Гистофизиология дуктальной секреции поджелудочной железы / Л. А. Можейко // *Гепатология и гастроэнтерология*. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 22–27.

13. Ductal mucus obstruction and reduced fluid secretion are early defects in chronic pancreatitis / A. Balázs [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 632. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00632>
14. Diverse transport modes by the solute carrier 26 family of anion transporters / E. Ohana [et al.] // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587, N 10. – P. 2179–2185. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164863>
15. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃ secretion / M. G. Lee [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2012. – Vol. 92, N 1. – P. 39–74. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2011>
16. Kunzelmann, K. CFTR: interacting with everything / K. Kunzelmann // *Physiology.* – 2001. – Vol. 16, N 4. – P. 167–170. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2001.16.4.167>
17. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl⁻]_i and its role in pancreatic bicarbonate secretion / H. W. Park [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139, N 2. – P. 620–631. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.004>
18. Coupling modes and stoichiometry of Cl⁻/HCO₃⁻ exchange by slc26a3 and slc26a6 / N. Shcheynikov [et al.] // *J. Gen. Physiol.* – 2006. – Vol. 127, N 5. – P. 511–524. <https://doi.org/10.1085/jgp.200509392>
19. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters / S. B. H. Ko [et al.] // *Nat. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 6, N 4. – P. 343–350. <https://doi.org/10.1038/ncb1115>
20. Madácsy, T. Cystic fibrosis of the pancreas: the role of CFTR channel in the regulation of intracellular Ca²⁺ signaling and mitochondrial function in the exocrine pancreas / T. Madácsy, P. Pallagi, J. Maleth // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 1585. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01585>
21. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation / L. Judác [et al.] // *Pflügers Archiv.* – 2014. – Vol. 466, N 3. – P. 549–562. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1333-x>
22. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis / J. Maléth [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 148, N 2. – P. 427–439.e16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.002>
23. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis / S. B. H. Ko [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138, N 5. – P. 1988–1996.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.001>
24. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man / C. X. Jin [et al.] // *J. Pancreas.* – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 54–61.
25. Lactoferrin in chronic pancreatic / C. X. Jin [et al.] // *J. Pancreas.* – 2009. – Vol. 10, N 3. – P. 237–241.
26. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy / H. Witt [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, N 4. – P. 1157–1173. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001>
27. Role of proteases and antiprotease in the etiology of chronic pancreatitis / S. Kavutharapu [et al.] // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N 6. – P. 364–368. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.103427>
28. Freedman, S. D. New concepts in understanding the pathophysiology of chronic pancreatitis / S. D. Freedman // *Int. J. Pancreatol.* – 1998. – Vol. 24, N 1. – P. 1–8.
29. Characterization of calcium binding properties of lithostathine / B.-I. Lee [et al.] // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2003. – Vol. 8, N 3. – P. 341–347. <https://doi.org/10.1007/s00775-002-0421-8>
30. Sarles, H. Lithostathine and pancreatic lithogenesis / H. Sarles, J. P. Bernard // *Gastroenterol. Int.* – 1991. – Vol. 4. – P. 130–134.
31. Pancreatic stone protein. II. Implications in stone formation during the course of chronic pancreatitis / L. Multigner [et al.] // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 89, N 2. – P. 387–391. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90341-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90341-5)
32. De Regi, M. Protein-X, pancreatic stone-, pancreatic thread-, reg-protein, P19, lithostathine, and now what? Characterization structural analysis and putative function(s) of the major non enzymatic protein of pancreatic secretion / M. De Regi, B. Garib // *Curr. Protein Peptide Sci.* – 2001. – Vol. 2, N 1. – P. 19–42. <https://doi.org/10.2174/1389203013381233>
33. Patard, L. An insight into the role of human pancreatic lithostathine / L. Patard, J. Y. Lallemand, V. Stoven // *J. Pancreas.* – 2003. – Vol. 4, N 2. – P. 92–103.
34. Тонкина, О. Н. Роль изменений протокового эпителия в морфогенезе хронического калькулезного панкреатита / О. Н. Тонкина // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2003. – № 5. – С. 78–79.
35. The characterization of the first anti-mouse Muc6 antibody shows an increased expression of the mucin in pancreatic tissue of Cfrt-knockout mice / V. Gouyer [et al.] // *Histochem. Cell Biol.* – 2010. – Vol. 133, N 5. – P. 517–525. <https://doi.org/10.1007/s00418-010-0688-8>
36. Quinton, P. M. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis / P. M. Quinton // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372, N 9636. – P. 415–417. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61162-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61162-9)
37. A new role for bicarbonate in mucus formation / E. Y. T. Chen [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, N 4. – P. L542–L549. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00180.2010>

References

1. Vorobei A. V., Shuleiko A. Ch., Vladimirskaia T. E., Shved I. A., Vizhinis E. I., Orlovskii Yu. N., Makki M. Yu. Interrelation of fibrosis and pancreatic hypoxia in pathogenesis of chronic pancreatitis. *Ukrains'kii zhurnal khirurgii = Ukrainian journal of surgery*, 2017, vol. 33, no. 2, pp. 10–20 (in Russian).
2. Litovskii I. A., Gordienko A. V. *Pancreatitis (questions of pathogenesis, diagnostic, therapy.* Saint-Petersburg, SpetsLit Publ., 2015. 231 p. (in Russian).

3. Revtovich M. Yu., Leonovich S. I. Chronic pancreatitis: some aspects of the problem. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2006, no. 4, pp. 14–16 (in Russian).
4. Pallagi P., Hegyi P., Rakonczay Z. The physiology and pathophysiology of pancreatic ductal secretion: the background for clinicians. *Pancreas*, 2015, vol. 4, no. 8, pp. 1211–1233. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000421>
5. Maev I. V., Kucheryavyi Yu. A. Theories and hypotheses of pathogenesis of chronic pancreatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology], 2005, no. 2, pp. 18–26 (in Russian).
6. Radionov I. A. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of primary chronic pancreatitis. *Meditsina v Kuzbasse* [Medicine in Kuzbass], 2005, vol. 4, no. 1, pp. 3–8 (in Russian).
7. Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, vol. 19, no. 42, pp. 7231–7240. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7231>
8. Maev I. V., Kucheryavyi Yu. A. Litostatin: a modern view on the biological role and pathogenesis of chronic pancreatitis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology], 2006, vol. 16, no. 5, pp. 4–10 (in Russian).
9. Martusevich A. K., Simonova Zh. G., Kamakin N. F. Pancreatic lectins: “two-faced Janus” of the pancreas. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* [Bulletin of new medical technologies], 2011, vol. 18, no. 1, pp. 12–16 (in Russian).
10. Ko S. B. H., Azuma S., Yoshikawa T., Yamamoto A., Kyokane K., Ko M. S. H., Ishiguro H. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis. *Frontiers in Physiology*, 2012, vol. 3, art. 415. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00415>
11. Korot'ko G. F. *Secretion of the pancreas. 2nd ed.* Krasnodar, Publishing House of the Kuban State Medical University, 2005. 312 p. (in Russian).
12. Mozheiko L. A. Histophysiology of pancreatic ductal secretion. *Gepatologiya i gastroenterologiya* [Hepatology and gastroenterology], 2019, vol. 3, no. 1, pp. 22–27 (in Russian).
13. Balázs A., Balla Z., Kui B., Maléth J., Rakonczay Z., Jr, Duerr J. [et al.]. Ductal mucus obstruction and reduced fluid secretion are early defects in chronic pancreatitis. *Frontiers in Physiology*, 2018, no. 9, art. 632. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00632>
14. Ohana E., Yang D., Shcheynikov N., Muallem S. Diverse transport modes by the solute carrier 26 family of anion transporters. *The Journal of Physiology*, 2009, vol. 587, no. 10, pp. 2179–2185. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164863>
15. Lee M. G., Ohana E., Park H. W., Yang D., Muallem S. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃⁻ secretion. *Physiological Reviews*, 2012, vol. 92, no. 1, pp. 39–74. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2011>
16. Kunzelmann K. CFTR: interacting with everything. *Physiology*, 2001, vol. 16, no. 4, pp. 167–170. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2001.16.4.167>
17. Park H. W., Nam J. H., Kim J. Y., Namkung W., Yoon J. S., Lee J. S. [et al.]. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl⁻]_i and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology*, 2010, vol. 139, no. 2, pp. 620–631. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.004>
18. Shcheynikov N., Wang Y., Park M., Ko S. B. H., Dorwart M., Naruse S., Thomas P. J., Muallem S. Coupling modes and stoichiometry of Cl⁻/HCO₃⁻ exchange by slc26a3 and slc26a6. *Journal of General Physiology*, 2006, vol. 127, no. 5, pp. 511–524. <https://doi.org/10.1085/jgp.200509392>
19. Ko S. B. H., Zeng W., Dorwart M. R., Luo X., Kim K. H., Millen L. [et al.]. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC₂₆ transporters. *Nature Cell Biology*, 2004, vol. 6, no. 4, pp. 343–350. <https://doi.org/10.1038/ncb1115>
20. Madácsy T., Pallagi P., Maléth J. Cystic fibrosis of the pancreas: the role of cftr channel in the regulation of intracellular Ca²⁺ signaling and mitochondrial function in the exocrine pancreas. *Frontiers in Physiology*, 2018, vol. 9, art. 1585. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01585>
21. Judák L., Hegyi P., Rakonczay Z. Jr., Maléth J., Gray M. A., Venglovecz V. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 2014, vol. 466, no. 3, pp. 549–562. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1333-x>
22. Maléth J., Balázs A., Pallagi P., Balla Z., Kui B., Katona M. [et al.]. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology*, 2015, vol. 148, no. 2, pp. 427–439.e16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.002>
23. Ko S. B., Mizuno N., Yatabe Y., Yoshikawa T., Ishiguro H., Yamamoto A. [et al.]. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*, 2010, vol. 138, no. 5, pp. 1988–1996.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.001>
24. Jin C. X., Naruse S., Kitagawa M., Ishiguro H., Kondo T., Hayakawa S., Hayakawa T. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man. *Journal of the Pancreas*, 2002, vol. 3, no. 2, pp. 54–61.
25. Jin C. X., Hayakawa M., Kitagawa H., Ishiguro H. Lactoferrin in chronic pancreatic. *Journal of the Pancreas*, 2009, vol. 10, no. 3, pp. 237–241.
26. Witt H., Apte M. V., Keim V., Wilson J. S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*, 2007, vol. 132, no. 4, pp. 1157–1173. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001>
27. Kavutharapu S., Nagalla B., Abbagani V., Porika S. K., Akka J., Nallari P., Ananthapur V. Role of proteases and antiprotease in the etiology of chronic pancreatitis. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 2012, vol. 18, no. 6, pp. 364–368. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.103427>
28. Freedman S. D. New concepts in understanding the pathophysiology of chronic pancreatitis. *International Journal of Pancreatology*, 1998, vol. 24, no. 1, pp. 1–8.

29. Lee B.-I., Mustafi D., Cho W., Nakagawa Y. Characterization of calcium binding properties of lithostathine. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2003, vol. 8, no. 3, pp. 341–347. <https://doi.org/10.1007/s00775-002-0421-8>
30. Sarles H., Bernard J. P. Lithostathine and pancreatic lithogenesis. *Gastroenterology International*, 1991, vol. 4, pp. 130–134.
31. Multigner L., Sarles H., Lombardo D., De Caro A. Pancreatic stone protein. II. Implications in stone formation during the course of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 1985, vol. 89, pp. 387–391. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90341-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90341-5)
32. De Reggi M., Gharib B. Protein-X, pancreatic stone-, pancreatic thread-, reg-protein, P19, lithostathine, and now what? Characterization, structural analysis and putative function(s) of the major non-enzymatic protein of pancreatic secretions. *Current Protein and Peptide Science*, 2001, vol. 2, no. 1, pp. 19–42. <https://doi.org/10.2174/1389203013381233>
33. Patard L., Lallemand J. Y., Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine. *Journal of the Pancreas*, 2003, vol. 4, no. 2, pp. 92–103.
34. Tonkina O. N. The role of changes in ductal epithelium in the morphogenesis of chronic calculous pancreatitis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology], 2003, no. 5, pp. 78–79 (in Russian).
35. Gouyer V., Leir S.-H., Tetaert D., Liu, Y., Gottrand F., Harris A., Desseyn J.-L. The characterization of the first anti-mouse Muc6 antibody shows an increased expression of the mucin in pancreatic tissue of Cftr-knockout mice. *Histochemistry and Cell Biology*, 2010, vol. 133, no. 5, pp. 517–525. <https://doi.org/10.1007/s00418-010-0688-8>
36. Quinton P. M. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9636, pp. 415–417. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61162-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61162-9)
37. Chen E. Y. T., Yang N., Quinton P. M., Chin W.-Ch. A new role for bicarbonate in mucus formation. *American Journal of Physiology*, 2010, vol. 299, no. 4, pp. L542–L549. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00180.2010>

Информация об авторе

Можейко Лариса Андреевна – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru

Information about the author

Larisa A. Mozheiko – Ph. D. (Med.), Assistant professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru