

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №3*

2019



## ОБЗОРЫ

УДК 612.342.4:616.37-002.2-02

**РОЛЬ БЕЛКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ КАМНЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

© **Можейко Л.А.**

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80*

*Резюме*

**Цель.** Представить данные о роли белков поджелудочной железы в формировании камней при хроническом панкреатите.

**Методика.** Анализ современных научных сведений отечественных и зарубежных авторов по данной тематике.

**Результаты.** Установлено, что в формировании камней в протоках поджелудочной железы могут принимать участие такие белки как трипсин, лактоферрин, GP2, литостатин. Показано, что на ранних стадиях развития хронического панкреатита их концентрация в поджелудочном соке возрастает. Этому способствует гиперсекреция белков, а также дегидратация и повышение кислотности панкреатического секрета, вызванные дисфункцией трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR).

**Заключение.** При хроническом панкреатите гиперконцентрация белков в поджелудочном соке в сочетании с недостаточным его оттоком создают условия для преципитации и формирования камней. Механизмы, как и белковые компоненты, вовлекаемые в процесс камнеобразования, многофакторны.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа, хронический панкреатит, трипсин, лактоферрин, литостатин

**ROLE OF PROTEINS OF THE PANCREAS IN THE FORMATION OF STONES IN CHRONIC PANCREATITIS**

**Mozheiko L.A.**

*Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus*

*Abstract*

**Objective.** To present data on the role of pancreatic proteins in the formation of stones in chronic pancreatitis.

**Methods.** Analysis of modern scientific information of domestic and foreign authors on this subject.

**Results.** It was established that proteins such as trypsin, lactoferrin, GP2, lithostatin can take part in the formation of stones in the pancreatic ducts. It is shown that in the early stages of the development of chronic pancreatitis, their concentration in the pancreatic juice increases. This is facilitated by hypersecretion of proteins, as well as dehydration and increased acidity of pancreatic secretion caused by dysfunction of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR).

**Conclusion.** In chronic pancreatitis, hyperconcentration of proteins in pancreatic juice, combined with its insufficient outflow, create conditions for precipitation and the formation of stones. Mechanisms, as well as protein components involved in the process of stone formation, are multifactorial.

*Key words:* pancreas, chronic pancreatitis, trypsin, lactoferrin, lithostatin

## Введение

Хронический панкреатит – тяжелое воспалительное заболевание поджелудочной железы, при котором секреторная паренхима органа замещается фиброзной тканью. Патогенез хронического панкреатита включает множественные механизмы, принимающие участие в развитии воспаления и фиброза [1, 4, 9]. Часто в процессе развития заболевания отмечается образование белковых пробок (бляшек) и камней [5, 8, 13]. Их появление считается важным диагностическим признаком хронического панкреатита [12]. Постулируется, что дуктальная обструкция формирующимися пробками может быть одним из ранних звеньев патогенеза, способствующим инициации и прогрессированию заболевания [23]. Благодаря научному прогрессу в генетической, клеточной и молекулярной патофизиологии достигнуты определенные успехи в понимании патогенеза хронического панкреатита, однако механизмы образования пробок и камней в протоках поджелудочной железы остаются полностью нераскрытыми и продолжают изучаться [6, 7, 30].

Документированные сведения о формировании мукопротеиновых пробок в небольших панкреатических протоках у пациентов с хроническим панкреатитом появились в 1960-1970 гг. [34, 35]. Утверждалось, что пробки предшествовали паренхиматозным изменениям поджелудочной железы. На основании данных клинических наблюдений и ряда экспериментальных исследований была предложена гипотеза о значительной роли панкреатолитиаза в патогенезе хронического панкреатита, которая легла в основу теории малых протоков или интрадуктального литиаза [36]. Согласно этой теории обструкция протоков связывалась в основном с преципитацией белка во вставочных и внутريدольковых протоках железы, что приводило к затруднению оттока секрета формирующимися пробками с последующей кальцификацией и изменениями паренхимы органа. Дальнейшие исследования позволили детальнее изучить механизмы образования пробок и камней и роль таких токсических факторов, как этанол, создающих условия для преципитации белка [27, 30].

Цель обзора – проанализировать современные научные сведения о роли белков поджелудочной железы в формировании пробок и камней при хроническом панкреатите.

## Механизмы увеличения концентрации белка в поджелудочном соке при хроническом панкреатите

Изучение и диагностика хронического панкреатита на ранней стадии развития заболевания у человека довольно сложны вследствие недостаточности функциональных тестов, трудности проведения биопсии и оценки морфологических изменений. Основные данные были получены после разработки экспериментальных моделей хронического панкреатита у животных. Результаты исследований показали, что при хроническом панкреатите концентрация белков в секрете поджелудочной железы увеличивается вместе с уменьшением его объема и концентрации бикарбонатов [21]. Как известно, первичный секрет ацинусов поджелудочной железы, содержащий преимущественно пищеварительные ферменты, значительно изменяет свой состав, продвигаясь по дуктальной системе. Протоковый эпителий является основным продуцентом воды, электролитов, муцинов, пептидов с антипротеазными свойствами и некоторых других субстанций для обеспечения интрадуктального гомеостаза и условий транспорта по протокам железы [2, 10]. Бикарбонаты поджелудочного сока поддерживают его буферные свойства и нейтрализуют кислое содержимое желудка при поступлении в кишечник до значений pH, необходимых для активной работы пищеварительных ферментов [3]. Анионы  $\text{HCO}_3^-$  секретируются в просвет внутридольковых протоков поджелудочной железы, замещая в секрете анионы  $\text{Cl}^-$  [37]. Решающее значение в механизме переноса анионов  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану дуктулоцитов играет координированная функция транспортных белков: регулятора анионных каналов – CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) и обменника – SLC26 (Solute Carrier Family26) [24, 31]. При физиологической стимуляции секретинном увеличению уровня цАМФ через белковую киназу (PKA путь) активирует CFTR хлорный канал и транспорт анионов  $\text{Cl}^-$  в просвет панкреатических протоков. В результате выделения  $\text{Cl}^-$  активируется  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  обмен, и анионы  $\text{HCO}_3^-$  секретируются протоковыми клетками в обмен на анионы  $\text{Cl}^-$  с помощью SLC26 транспортных белков. Когда концентрация анионов  $\text{Cl}^-$  в секрете падает ниже физиологического уровня, транспорт анионов избирательно изменяется, увеличивая секрецию  $\text{HCO}_3^-$  через CFTR хлорный канал [22, 26]. Вода транспортируется от базальной к люминальной поверхности протоковых клеток парацеллюлярным путем, под воздействием осмотического градиента вслед за транспортом ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ , и трансцеллюлярным путем (через аквапориновые каналы). В результате этого комплексного процесса происходит защелачивание и гидратация первичного секрета панкреатических экзокринных желез.

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено, что при хроническом алкогольном панкреатите секреция воды и  $\text{HCO}_3^-$  уменьшается [19, 27]. Предполагается, что в этом решающую роль может

сыграть нарушение CFTR. Показано уменьшение экспрессии CFTR и мРНК в апикальной мембране панкреатических протоковых клеток экспериментальных животных, которое подтверждается аналогичными данными, полученными в срезах панкреатической ткани пациентов, страдавших алкогольным, обструктивным и идиопатическим хроническим панкреатитом [21]. Угнетение секреции жидкости и  $\text{HCO}_3^-$  способствует увеличению концентрации белка в поджелудочном соке и предрасполагает к его преципитации. Увеличение концентрации белков связывается не только с недостаточной гидратацией, но и гиперсекрецией белка, обнаруживаемой на ранней стадии развития хронического панкреатита [11]. Предполагается несколько возможных механизмов этого процесса [17]. Первый – усиление гормональной стимуляции. Установлено, что прием этанола в течение длительного времени повышает образование интестинального гормона холецистокинина-панкреозимина, который стимулирует эндокринную секрецию белков поджелудочной железы [28]. Однако у пациентов с хроническим панкреатитом довольно высокая вариабельность уровня холецистокинина в плазме крови. Согласно второму механизму злоупотребление этанолом повышает проницаемость мембран для ферментов вследствие оксидативного стресса и образования свободных радикальных продуктов, нарушающих синтез фосфолипидов мембран ацинарных клеток, а также стимулирования связи ацетата с жирными кислотами [38]. Еще один возможный механизм гиперсекреции белка – нарушение баланса между протеазами и их ингибиторами в зимогенных гранулах. В физиологических условиях они секреторируются ацинарными клетками в равных количествах. У пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом выявлены наиболее значительные изменения активности ингибитора трипсина, которая снижается по отношению к трипсиногену в три раза, что предрасполагает к преждевременной активации этого фермента [20]. Этому способствует также ацидификация интралюминального pH, развивающаяся в результате недостаточной секреции воды и бикарбонатов, вызванной дисфункцией кодонов CFTR при токсическом воздействии алкоголя [27]. Увеличение концентрации белка в панкреатическом соке выявлено как у пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом, так и у животных с моделированным хроническим панкреатитом [11]. Уже на ранней стадии заболевания отмечается избыточное количество общего белка и таких ферментных и неферментных белков в их составе как трипсин, лактоферрин, GP-2, литостатин [17, 18, 23]. Анализ белковых компонентов поджелудочного сока важен для механизма формирования камней, так как преципитированные белки обнаруживаются в дальнейшем в составе камней панкреатических протоков.

### **Роль трипсина, лактоферрина, GP-2 и литостатина в формировании пробок и камней при хроническом панкреатите**

В серии работ С.Х. Jip и соавт. при исследовании трипсина, лактоферрина, литостатина в панкреатических камнях у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью методов сканирующей электронной микроскопии и иммуногистохимического окрашивания выявили большую вариабельность их количества от общего содержания белка [17, 18]. Это свидетельствует, что механизмы и белковые компоненты, вовлекаемые в формирование камней, многофакторны. В 85% случаев в камнях преобладала иммунореактивность трипсина [17]. Так как плотность распределения частиц золота, отражающих распределение трипсина (трипсиногена), в центре конкрементов больше, чем на периферии, предполагается, что вовлечение трипсиногена на начальном этапе формирования камней более интенсивно, чем на последующих этапах их роста.

В 39% случаев в панкреатических камнях определялась иммунореактивность лактоферрина, которая была высокой и преобладала в 23% случаев. Лактоферрин – железосвязывающий гликопротеин. Впервые был выделен из коровьего молока, вследствие чего и получил свое название. Лактоферрин синтезируется эпителиальными клетками и в настоящее время найден в секретах практически всех экзокринных желез, в том числе в панкреатическом соке. Известны такие его функции как участие в транспорте и обмене железа, иммунорегуляции, детоксикации, бактерицидном и бактериостатическом действии, стимуляции клеточной пролиферации. По мнению ряда исследователей он является высокочувствительным маркером любого воспалительного процесса [17, 18]. При физиологических условиях лактоферрин в панкреатическом секрете определяется в низкой концентрации. Анализ панкреатического сока при хроническом алкогольном панкреатите свидетельствует о значительном увеличении лактоферрина [2, 18]. С одной стороны, гиперсекреция лактоферрина может рассматриваться как компенсаторная реакция натурального продукта на оксидативный стресс, оказывающий повреждающий эффект при воспалении поджелудочной железы [8]. В экспериментах установлено, что под влиянием этанола свободные радикалы формируются на ранней стадии хронического воспаления еще до развития самой патологии паренхимы [38]. С другой стороны, замечена его способность потенцировать агрегацию макромолекул ацидофильных белков, в частности альбуминов, благодаря которой лактоферрин может запускать формирование белковых сгустков

[8]. Белковые пробки в последующем поддерживают воспаление железы через обструкцию дуктальной системы.

Установлено, что еще один гликопротеин – GP-2 (гликопротеин 2 типа), может быть вовлечен в патогенез образования интрадуктальных пробок. GP-2 количественно преобладающий белок мембран зимогенных гранул ацинарных клеток [33]. Через апикальную поверхность ацинарных клеток он попадает в протоки поджелудочной железы в относительно высокой концентрации и является нормальным компонентом поджелудочного сока. В просвете кишечника GP-2 выполняет антибактериальную функцию [39]. Кроме того, он обладает антиапоптотическим и пролиферативным действием на энтероциты. Показано, что в условиях низких значений pH (<7,0) GP-2 способен агрегировать. Предполагается, что уменьшение pH ниже 7,0 при хроническом панкреатите создает возможность для агрегирования и формирования GP-2-содержащих интрадуктальных пробок. При анализе эндоскопически полученного материала пробок у пациентов с хроническим панкреатитом подтвердилось значительное содержание GP-2 [16]. Указывая на стержневую роль белка в образовании пробок, авторы, однако, подчеркивают, что одного подкисления поджелудочного сока недостаточно для процессов преципитации. Окончательный механизм, при котором происходит агрегация GP-2, не установлен.

В последнее десятилетие больше всего дискуссий о роли белков в формировании камней и патогенезе хронического панкреатита вызывает белок поджелудочной железы литостатин [6, 7]. История его начинается с конца 80-х годов прошлого века, когда из панкреатических камней больных алкогольным кальцифицирующим панкреатитом был впервые выделен белок, получивший название «белок панкреатических камней» (pancreatic stone protein – PSP). Через несколько лет такой же белок обнаружили в составе панкреатического сока человека и животных и из-за его способности образовывать фибриллы назвали панкреатическим фибриллообразующим белком (pancreatic thread protein. При изучении свойств этого белка выяснилось, что кроме фибриллообразующей изоформы (S1) имеется четыре других изоформы (S2-5), которые показали угнетающую способность в отношении роста кристаллов кальция, тем самым предотвращая возможность образования камней, из-за чего белок получил современное название литостатин [36]. Литостатин составляет 5–10% общего протеома панкреатического секрета [14]. Он не является пищеварительным ферментом и представляет собой гликопротеин. В физиологических условиях литостатин стабилизирует кальций в водорастворимом состоянии [25]. При хроническом алкогольном панкреатите установлено заметное снижение концентрации литостатина в поджелудочном соке [29]. Учитывая характерную гиперсекрецию кальция, было сделано предположение, что при дефиците литостатина создаются условия для выпадения кальция в осадок, кальцификации пробок и образования мелких камней – микролитов [36]. Оно легло в основу литостатиновой теории патогенеза хронического панкреатита, в которой роль литостатина *in vivo* связывалась с ингибированием нуклеации, агрегации и образования кристаллов солей кальция в протоках поджелудочной железы. Дальнейшие исследования выявили некоторые спорные и противоречивые факты, касающиеся как гипотетической функции литостатина, так и возможного патогенетического значения белка в развитии хронического панкреатита [13, 32]. Несмотря на углубленные физико-химические исследования [15] и математическое моделирование потенциального ингибирующего воздействия литостатина на образование кальцификатов, роль его в этом процессе остается дискуссионной [6, 7].

Анализ двух основных гипотез механизма ингибирующего действия литостатина – кальций-связывающей и адсорбционной, показал, что ряд интересных факторов, обнаруженных в дополнительных исследованиях, не укладываются в общую закономерность этих гипотез. Подчеркивается, что экспериментальные модели, предложенные для подтверждения основных гипотез, способны скорее трактовать потенциальные эффекты литостатина в отношении ингибирования кристаллизации солей кальция, не представляя убедительных доказательств реальности данных схем [15, 32]. Ряд исследований, проведенных в последнее время, позволяет обосновать еще одну, альтернативную, теорию камнеобразования. Установлено, что панкреатический литостатин может обладать разнонаправленным действием в отношении кристаллизации солей кальция, поэтому обоснованно получил название «двуликий Янус» [7]. При добавлении трипсина к секрету поджелудочной железы отмечается способность литостатина превращаться из растворимых изоформ S2-5 в нерастворимую, фибриллярную изоформу S1. Так как трипсин обнаруживается в составе панкреатических камней, допускается, что при внутрипротоковой активации трипсиногена при хроническом панкреатите растворимые изоформы литостатина S2-5 могут трансформироваться в нерастворимую S1 форму с последующим осаждением в конкременте. Электронная микроскопия панкреатических камней с применением методики иммунного окрашивания показала, что трипсиноген располагается более плотно в центре конкремента, а частицы золота, указывающие на наличие литостатина, распределены равномерно от центра к периферии, свидетельствуя, что он постоянно вовлекается в процесс

образования конкремента [17]. Иммунореактивность литостатина обнаружена в 100% случаев исследуемых камней, однако содержание его широко варьирует, составляя от общего протеома 0,01-41,9%. Несмотря на то, что связь динамики содержания литостатина и развития кальцифицирующего панкреатита очевидна, основные механизмы продолжают уточняться. Учитывая, что при хроническом панкреатите происходит локальная активация пищеварительных зимогенов и протеазы могут способствовать преобразованию литостатина в нерастворимую форму и преципитации протеино-кальциевых агрегатов [25], последняя гипотеза камнеобразования представляется более обоснованной [6].

## Заключение

Таким образом, анализ научных сведений, полученных при изучении белков панкреатического секрета, показал, что в преципитации и образовании пробок (камней) поджелудочной железы принимают участие такие ферментные и неферментные белки как трипсин, лактоферрин, GP2, литостатин. Концентрация их на ранней стадии развития хронического алкогольного панкреатита увеличивается, что связывается как с гиперсекрецией белков, так и дегидратацией и ацидификацией панкреатического секрета, вызванных дисфункцией CFTR при токсическом влиянии алкоголя. Выявлена большая вариабельность содержания этих белков в панкреатических камнях, и пока трудно заключить, какие из них более важны для преципитации и формирования камней. Вероятно механизмы, как и белковые компоненты, вовлекаемые в процесс камнеобразования, могут быть различны. Раскрытие этих механизмов будет способствовать диагностике и терапии хронических панкреатитов.

## Литература (references)

1. Воробей А.В. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита // Украинский журнал хирургии. – 2017. – Т.33, № 2. – С. 10-20. [Vorobei A.V. *Ukrainskii zhurnal khirurgii*. Ukrainian Journal of Surgery. – 2017. – V.2, N33. – P. 10-20. (in Ukrainian)]
2. Губергриц Н.Б. Возможности лабораторной диагностики поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2008. – №7. – С. 93-101. [Gubergrits N.B. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2008. – N7. – P. 93-101. (in Russian)]
3. Зубков О.Б. Роль изменения секреции бикарбонатов в развитии кальциноза при хроническом панкреатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2002. – №5. – С.71-75. [Zubkov O.B. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. – 2002. – N5. – P. 71-75. (in Russian)]
4. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Панкреатиты (вопросы патогенеза, диагностики, лечения) – СПб: СпецЛит, 2015. – 231 с. [Litovskij I.A., Gordienko A.V. *Pankreatity (voprosy patogeneza, diagnostiki, lecheniya)*. Pancreatitis (questions of pathogenesis, diagnostic, therapy). – Saint-Petersburg: Speclit, 2015. – 231 p. (in Russian)]
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – №2. – С. 18-26. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. – 2005. – N2. – P. 18-26. (in Russian)]
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – Т.16, №2. – С. 4-10. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. – 2006. – V.16, N2. – P. 4-10. (in Russian)]
7. Мартусевич А.К., Симонова Ж.Г., Камакин Н.Ф. Панкреатические лектины: «двуликий янус» поджелудочной железы // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18, №1. – С.12-16. [Martusevich A.K., Simonova Zh.G., Kamakin N.F. *Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy*. Bulletin of new medical technologies. – 2011. – V.18, N1. – P. 12-16. (in Russian)]
8. Радионов И.А. Современные представления об этиологии и патогенезе первичного хронического панкреатита // Медицина в Кузбассе. – 2005. – №1. – С. 3-9. [Radionov I.A. *Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze pervichnogo hronicheskogo pankreatita*. Medicine in Kuzbass. – 2005. – N1. – P. 3-9. (in Russian)]

9. Ревтович М.Ю., Леонович С.И. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы // Медицинский журнал. – 2006. – №4. – С. 14-16. [Revtoovich M.Yu., Leonovich S.I. *Meditsinskiy zhurnal*. Medical journal. – 2006. – N4. – P. 14-16. (in Russian)]
10. Тонкина О.Н. Роль изменений протокового эпителия в морфогенезе хронического калькулёзного панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – №5. – С. 78-79. [Tonkina O.N. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2003. – N5. – P. 78-79. (in Russian)]
11. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клиническая медицина. – 2001. – №9. – С. 15-20. [Yakovenko A.V. *Klinicheskaja Medicina*. Clinical Medical. – 2001. – N9. – P. 15-20. (in Russian)]
12. Balazs A., Balla Z., Kui B. et al. Ductal mucus obstruction and reduced fluid secretion are early defects in chronic pancreatitis // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – V.9. – P. 632-639.
13. Brock O, Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – V.19. – P. 7231-7240.
14. De Reggi M., Gharib B., Patard L. et al. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals // *Journal of Biological Chemistry*. – 1998. – V.273. – P. 4967-4971.
15. 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. – V.2, N1. – P. 19-42.
16. Freedman S.D. New concepts in understanding the pathophysiology of chronic pancreatitis // *International Journal of Pancreatology*. – 1998. – V.24. – P. 1-8.
17. Jin C.X., Naruse S., Kitagawa M. et al. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man // *Journal of Pancreas*. – 2002. – V.3, N2. – P. 54-61.
18. Jin C.X., Hayakawa M., Kitagawa H. et al. Lactoferrin in chronic pancreatic // *Journal of Pancreas*. – 2009. – V.10, N3. – P. 237-241.
19. Judak L., Hegyi P., Rakonczay Z., et al. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation // *Pflugers Archiv*. – 2014. – V.466, N3. – P. 549-562.
20. Kavutharapu S., Navalla B., Abbagani V. et al. Role of proteases and antiprotease in the etiology of chronic pancreatitis // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2012. – V.18. – P. 364-368.
21. Ko S.B., Mizuno N., Yatabe Y., et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2010. – V.138, N5. – P. 1988-1996.
22. Ko S.B., Zeng W., Dorwart M.R., et al. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters // *Nature Cell Biology*. – 2004. – V.6, N4. – P. 343-350.
23. Ko S.B.H., Azuma S., Yoshikawa T., et al. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis // *Frontiers of Physiology*. – 2012. – V.3. – P. 415-418.
24. Kunzelmann K. CFTR: interacting with everything // *News in Physiological Sciences* – 2001. – V.16 – P. 167-170.
25. Lee B.I., Musiafi D., Cho W. et al. Characterization of calcium binding properties of lithostathine // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2003. – V.8. – N3. – P. 341-347.
26. Madácsy T., Pallagi P., Maleth J. Cystic Fibrosis of the Pancreas: The Role of CFTR Channel in the Regulation of Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling and Mitochondrial Function in the Exocrine Pancreas // *Frontiers of Physiology*. – 2018. – V.9. – P. 1585-1593.
27. Maleth J., Balazs A., Pallagi P. et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2015. – V.148, N2. – P. 427-439.
28. Mössner J. Epidemiology of chronic pancreatitis // *Standards in pancreatic surgery* / eds.: H.G. Beger, M. Büchler, P. Malfertheiner. – Berlin, 1993. – P. 263-271.
29. Multigner L., Sarles H., Lombardo D., DeCaro A. Pancreatic stone protein. I. Implications in stone formation during the course of chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1985. – V.89. – P. 381.
30. Pallagi P., Hegyi P., Rakonczay Z. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians // *Pancreas*. – 2015. – V.44, N8. – P. 1211-1233.
31. Park H.W., Nam J.H., Kim J.Y. et al. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl<sup>-</sup>] and its role in pancreatic bicarbonate secretion // *Gastroenterology*. – 2010. – V.139, N2. – P. 620-631.
32. Patard L., Lallemand J.Y., Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine // *Journal of Pancreas*. – 2003. – V.4, N2. – P. 92-103.
33. Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L et al. Identification of GP-2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease // *Gut*. – 2009. – V.58, N12. – P. 1620-1628.

34. Sarles H., Sarles J.C., Camatte R., et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis // *Gut*. – 1965. – V.6, N6. – P. 545-559.
35. Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis–chronic alcoholic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1974. – V.66. – P. 604-616.
36. Sarles H., Bernard J.P. Lithostathine and pancreatic lithogenesis // *Gastroenterology*. – 1991. – V.4. – P. 130-134.
37. Shcheynikov N., Wang Y., Park M. et al. Coupling modes and stoichiometry of  $\text{Cl}/\text{HCO}_3^-$  exchange by *slc26a3* and *slc26a6* // *Journal of General Physiology* – 2006. – V.127, N5. – P. 511-524.
38. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy // *Gastroenterology*. – 2007. – V.132 – P. 1157-73.
39. Yu S., Lowe A.W. The pancreatic zymogen granule membrane protein, GP-2, binds *Escherichia coli* Type 1 fimbriae // *BMC Gastroenterology*. – 2009. – V.9. – P. 58-62.

### **Информация об авторе**

*Можейко Лариса Андреевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru