

## СОСТАВ ДУКТАЛЬНОГО СЕКРЕТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПАНКРЕАТИТАХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Можейко Л. А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Цель обзора – представить анализ современных научных сведений об изменении состава дуктального секрета поджелудочной железы при хроническом алкогольном панкреатите. Показано, что токсическое воздействие алкоголя на клеточном уровне проявляется прежде всего недостаточной секрецией воды и карбонатов дуктулоцитами мелких протоков. Рассмотрена решающая роль дисфункции CFTR каналов в этих нарушениях. Обсуждены возможные механизмы участия трипсина, лактоферрина, литостатина и кальция в процессах преципитации и камнеобразования.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, дуктальная секреция, хронический алкогольный панкреатит.

*Для цитирования:* Можейко, Л. А. Влияние алкоголя на состав дуктального секрета поджелудочной железы при хроническом панкреатите/ Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 5. С. 495-499. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-495-499>

Хронический панкреатит – одно из тяжелых воспалительных заболеваний, трудно поддающихся лечению. Наиболее частая причина его развития – злоупотребление алкоголем, хотя отмечается, что одного этого этиологического фактора недостаточно. Только у 10% алкоголиков развивается хронический панкреатит [1, 2]. К факторам, обуславливающим развитие заболевания, относят ранее перенесенные атаки острого панкреатита, табакокурение, генетические мутации, систематическое переедание, избыток в рационе животных жиров и т. д. [3]. Патогенез хронического панкреатита полностью не выяснен, чем во многом объясняется неэффективность лечения. Несмотря на гетерогенность причин и вовлекаемых факторов риска, с позиции патоморфологов, хронический панкреатит характеризуется воспалением и деструкцией паренхимы органа с последующим замещением ее фиброзной тканью [4]. Одним из звеньев патогенеза, способствующих инициации и прогрессированию заболевания, считается образование пробок и камней в протоках поджелудочной железы. В последнее время интенсивно изучаются механизмы камнеобразования и влияние злоупотребления алкоголем на данный процесс [5, 6].

**Цель обзора:** проанализировать современные научные сведения об изменении качественного и количественного состава дуктального секрета поджелудочной железы под влиянием алкоголя.

Еще в 1960-1970 гг. ряд исследователей представили документированные сведения о формировании мукопротеиновых пробок в небольших панкреатических протоках у пациентов с хроническим панкреатитом [7, 8]. На основании данных клинических наблюдений за пациентами с хроническим панкреатитом и многочисленных экспериментальных исследований высказана гипотеза о значительной роли панкреатолитиаза в патогенезе заболевания. Она легла в основу теории «малых протоков», или теории интрадуктального литиаза, согласно которой преципитация белка во внутридольковых или вставочных

протоках приводит к их обструкции, блоку оттока содержимого из протоков формирующимися пробками с последующим прогрессирующим фиброзом и кальцификацией паренхимы [9]. Обструкция протоков связывалась в основном с гиперсекрецией кальция и преципитацией белка. Эти ранние представления авторов обогатились новыми данными. Научный прогресс в генетической, клеточной и молекулярной патофизиологии способствовал определенным успехам в понимании механизма образования пробок и камней [10]. В настоящее время установлено, что злоупотребление алкоголем вызывает изменение качественного и количественного состава панкреатического секрета. Алкоголь и его метаболиты оказывают прямое токсическое влияние не только на ацинарные, но и на протоковые клетки поджелудочной железы. В результате нарушения их деятельности в поджелудочном соке определяется избыточное количество белка, уменьшение количества жидкости и концентрации бикарбонатов, накопление муцинов, увеличение вязкости и изменение физико-химических свойств секрета, что создает условия для преципитации (осаждения) белков с образованием пробок, обызвествление которых приводит к формированию камней и обтурации протоков [11, 12].

### **Влияние алкоголя на секрецию бикарбонатов и воды**

Недостаточность функциональных тестов, сложность проведения биопсии и оценки морфологических изменений затрудняют диагностику хронического алкогольного панкреатита на ранней стадии заболевания у человека, поэтому основные данные получены на экспериментальных моделях этого заболевания у животных.

Установлено, что в физиологических условиях первичный панкреатический секрет по мере продвижения по протокам поджелудочной железы изменяет свой водно-электролитный состав и буферные свойства, которые зависят прежде

всего от концентрации ионов  $\text{HCO}_3^-$ , замещающих в секрете ионы  $\text{Cl}^-$  [13]. Решающее значение в механизме переноса анионов  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану дуктулоцитов внутридольковых и междольковых протоков играет координированная функция транспортных белков – CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) и SLC 26 (Solute Carrier Family 26) [14]. В результате своей активации CFTR обеспечивает цАМФ-зависимый транспорт  $\text{HCO}_3^-$  в сок поджелудочной железы в обмен на ионы  $\text{Cl}^-$ . Вслед за транспортом анионов осуществляется пассивная диффузия катионов  $\text{Na}^+$  и воды и активный транспорт ионов  $\text{Na}^+$  посредством  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы. Помимо своей основной функции регулятора анионных каналов клетки, CFTR играет важную роль в процессах активизации  $\text{Na}^+$ -каналов, трансмембранного транспорта АТФ, аквапориновых каналов [15]. Особое значение придается связям CFTR с SLC обменниками, обеспечивающими обмен анионов хлора и бикарбоната [16]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что этанол и жирные кислоты вызывают дозозависимое уменьшение экспрессии CFTR и мРНК в панкреатических протоковых клетках и угнетение секреции воды и  $\text{HCO}_3^-$  [11, 17]. В срезах панкреатической ткани пациентов, страдающих хроническим алкогольным панкреатитом, также определялось значительное снижение секреции CFTR в апикальной мембране протоковых клеток и увеличение концентрации  $\text{Cl}^-$  в поджелудочном соке [11]. Подобное нарушение экспрессии CFTR у человека отмечалось при разных формах хронического панкреатита: алкогольном, обструктивном и идиопатическом [18]. Ингибирование CFTR этанолом сочеталось с устойчивым увеличением концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и уменьшением уровня цАМФ, деполаризацией мембран лизосом и уровня внутриклеточной АТФ, что приводило к нарушению функции протоковых клеток [17, 19].

#### ***Влияние алкоголя на концентрацию трипсина и лактоферрина в панкреатическом секрете***

Угнетение секреции жидкости и  $\text{HCO}_3^-$  снижает внутридуктальный рН, увеличивает вязкость секрета и концентрацию белка. Эти изменения способствуют формированию белковых пробок – одного из ранних гистологических признаков хронического панкреатита [1, 4]. Анализ панкреатического сока у пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом и у животных с моделированным хроническим панкреатитом подтверждает наличие избыточных количеств белка [20]. Уже на ранней стадии заболевания отмечается увеличение таких белков, как трипсин и лактоферрин. Оно связывается не только с прямым, но и непрямым воздействием алкоголя и его метаболитов на ткань поджелудочной железы. Прием этанола в течение длительного времени вызывает холинэргический эффект и гиперсекрецию белка ацинарными клетками. Стимулированное алкоголем выделение  $\text{HCl}$  желудочного сока и различных нутриентов 12-пер-

стной кишки повышает образование интестинальных гормонов – холецистокинина/панкреозимина – которые в свою очередь увеличивают экзокринную секрецию белков поджелудочной железы. Предполагается также, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, нарушается баланс между протеазами и их ингибиторами. Экспериментальные данные подтверждают снижение активности ингибитора трипсина на фоне приема алкоголя, что может повышать нестабильность трипсиногена и предрасполагать к внутрипротоковой активации фермента [21]. Этому способствует также ацидификация интралюминального рН, развивающаяся в результате недостаточной секреции воды и бикарбонатов, вызванной дисфункцией кодонов CFTR при токсическом воздействии алкоголя. Лактоферрин – еще один белок, который найден у пациентов с хроническим панкреатитом в больших концентрациях [22]. Этот железосвязывающий белок может запускать формирование конкрементов ввиду его способности потенцировать агрегацию крупных ацидофильных белков, в частности альбуминов [23]. По данным С. Х. Jin и соавт., трипсин в панкреатических конкрементах преобладал в 85% случаев, в остальных случаях отмечалось высокое содержание лактоферрина [10]. Так как при исследовании панкреатических камней с помощью методов электронной микроскопии и иммунного окрашивания в центре образований найдено более плотное расположение трипсина, чем на периферии, пришли к выводу, что на начальном этапе вовлечение его в формирование конкремента может быть более интенсивным, чем на последующих этапах.

#### ***Влияние алкоголя на кальцификацию и содержание литостатина в панкреатических камнях***

Белковый секрет, не сбалансированный гиперпродукцией воды и бикарбонатов, накапливается в мелких протоках в виде белковых преципитатов. Образующиеся пробки постоянно увеличиваются. Этому способствует и выпадение солей кальция. Известно, что при хроническом панкреатите характерна гиперсекреция солей кальция. Одновременно наблюдаемое увеличение рН панкреатического сока приводит к снижению устойчивости  $\text{Ca}^{2+}$  в секрете поджелудочной железы и тканевой жидкости. Происходит более интенсивное образование карбоната и трехзамещенного фосфата кальция, что значительно увеличивает вероятность их выпадения в осадок [24]. Повышенный уровень кальция может индуцировать активацию трипсиногена и в сочетании с обструкцией протоков ускорять развитие хронического кальцифицирующего панкреатита [25].

После открытия в конце 80-х гг. прошлого века «белка панкреатических камней» (pancreatic stone protein – PSP), сейчас называемого литостатином, изучение механизмов камнеобразования значительно интенсифицировалось. Как выяснилось, литостатин составляет 5-10% от общего протеома панкреатического сока [26].

Он продуцируется в ацинарных клетках поджелудочной железы и обнаружен в зимогенных гранулах, однако не является пищеварительным ферментом. Литостатин представляет собой гликопротеин, существующий в 11 изоформах. Установлено, что литостатин S2-5 соответствует четырем изоформам, стабилизирующим кальций в водорастворимом состоянии, что ингибирует способность отложения кальция из панкреатического сока и образование камней [27]. Так как при хроническом алкогольном панкреатите обнаружено снижение уровня литостатина в панкреатическом соке пациентов, предположили, что это способствует созданию условий для выпадения кальция в осадок, кальцификации пробок и образования мелких камней – микролитов – в протоках поджелудочной железы [9]. Однако биологические функции литостатина, первоначально связанные со способностью ингибирования кристаллизации, до настоящего времени оживленно дискутируются [4, 6, 28, 29]. Установлено, что при хроническом панкреатите литостатин способен превращаться в панкреатическом соке из растворимых изоформ S2-5 в нерастворимую фибриллярную изоформу S1 и откладываться на стенках панкреатических протоков [10]. Длительное употребление алкоголя индуцирует изменения мессенджера РНК, регулирующего синтез литостатина [30]. Дальнейшее увеличение синтеза изоформы S1 литостатина может способствовать формированию камней. Электронно-микроскопические исследования конкрементов с применением иммунного окрашивания показали, что частицы коллоидного золота, соответствующие локализации литостатина, равномерно распределены от центра к периферии конкремента, свидетельствуя о том, что литостатин достаточно постоянно вовлекается в процесс образования конкремента [20]. В настоящее время недостаточно научных данных, чтобы ответить на вопрос: в какой

мере предложенные механизмы участвуют в литогенной функции литостатина и какой из них является более предпочтительным при развитии хронического алкогольного панкреатита [6, 25, 26]. Предполагается, что, возможно, в физиологических условиях литостатин играет ингибирующую роль в отношении осаждения карбоната кальция, но в условиях повышенного потребления литостатина, возникающих при появлении большого количества плохо растворимых белков, увеличении секреции кальциевых солей, усилении гидролиза белка в панкреатическом соке, как, например, при хроническом панкреатите, превращение литостатина в нерастворимую форму способствует образованию протеиново-кальциевых преципитатов.

### Заключение

Таким образом, анализ научных сведений, полученных *in vitro* и *in vivo* на моделях хронического алкогольного панкреатита у животных, и препаратов поджелудочной железы пациентов, страдавших хроническим алкогольным панкреатитом, а также результатов клинических наблюдений за пациентами с данным заболеванием, подтверждает, что алкоголь и его метаболиты – в числе основных факторов, участвующих в механизмах нарушения дуктальной секреции и камнеобразования. Показано, что нарушение дуктальной секреции при токсическом воздействии алкоголя связано прежде всего с дисфункцией CFTR каналов, которая проявляется на клеточном уровне недостаточной секрецией воды и карбонатов. Повышение кислотности и вязкости секрета способствует преципитации белка и образованию пробок. Дальнейшая их кальцификация может привести к формированию камней. Уточняется участие трипсина, лактоферрина и литостатина в процессах камнеобразования. Раскрытие этих механизмов может помочь как в диагностике, так и в терапии хронического панкреатита алкогольной этиологии.

### Литература

1. Ревтович, М. Ю. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы / М. Ю. Ревтович, С. И. Леонович // Медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 14-16.
2. Pathophysiology of chronic pancreatitis / O. Brock [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, iss. 42. – P. 7231-7240. – doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.
3. Mössner, J. Epidemiology of chronic pancreatitis / J. Mössner // Standards in pancreatic surgery / eds.: H. G. Beger, M. Büchler, P. Malfertheiner. – Berlin, 1993. – P. 263-271.
4. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита / А. В. Воробей [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2017. – Т. 33, № 2. – С. 10-20. – doi: http://dx.doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107645.
5. Pallagi, P. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians / P. Pallagi, P. Hegyi, Z. Rakonczay // Pancreas. – 2015. – Vol. 44, № 8. – P. 1211-1233. – doi: 10.1097/MPA.0000000000000421.
6. Мартусевич, А. К. Панкреатические лектины: “двуликий янус” поджелудочной железы / А. К. Мартусевич, Ж. Г. Симонова, Н. Ф. Камакин // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 12-16.
7. Sarles, H. Chronic calcifying pancreatitis-chronic alcoholic pancreatitis / H. Sarles // Gastroenterol. – 1974. – Vol. 66. – P. 604-616.
8. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis / H. Sarles [et al.] // Gut. – 1965. – Vol. 6, № 6. – P. 545-559.
9. Sarles, H. Lithostathine and pancreatic lithogenesis / H. Sarles, J. P. Bernard // Gastroenterol. Int. Ed. Int. – 1991. – Vol. 4. – P. 130-134.
10. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man / C. X. Jin [et al.] // JOP. – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 54-61.
11. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis / J. Maleth [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 148, № 2. – P. 427-439. – doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.002.

12. Ductal mucus obstruction and reduced fluid secretion are early defects in chronic pancreatitis / A. Balazs [et al.] // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 632-639. – doi: 10.3389/fphys.2018.00632.
13. Coupling modes and stoichiometry of Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange by slc26a3 and slc26a6 / N. Shcheynikov [et al.] // *J. Gen. Physiol.* – 2006. – Vol. 127, № 5. – P. 511-524. – doi: 10.1085/jgp.200509392.
14. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl<sup>-</sup>] and its role in pancreatic bicarbonate secretion / H. W. Park [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139, № 2. – P. 620-631. – doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.004.
15. Kunzelmann, K. CFTR: interacting with everything / K. Kunzelmann // *News Physiol. Sci.* – 2001. – Vol. 16 – P. 167-170.
16. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters / S. B. Ko [et al.] // *Nat. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. 343-350. – doi: 10.1038/ncb1115.
17. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation / L. Judak [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2014. – Vol. 466, № 3. – P. 549-562. – doi: 10.1007/s00424-013-1333-x.
18. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis / S. B. Ko [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138, № 5. – P. 1988-1996. – doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.001.
19. Madácsy, T. 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 / T. Madácsy, P. Pallagi, J. Maleth // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1585-1593. – doi: 10.3389/fphys.2018.01585.
20. Яковенко, А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита / А. В. Яковенко // *Клиническая медицина.* – 2001. – № 9. – С. 15-20.
21. Role of proteases and antiprotease in the etiology of chronic pancreatitis / S. Kavueharapu [et al.] // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, iss. 6. – P. 364-368. – doi: 10.4103/1319-3767.
22. Губергриц, Н. Б. Возможности лабораторной диагностики поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2008. – № 7. – С. 93-101.
23. Lactoferrin in chronic pancreatic / C. X. Jin [et al.] // *JOP.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 237-241.
24. Зубков, О. Б. Роль изменения секреции бикарбонатов в развитии кальциноза при хроническом панкреатите / О. Б. Зубков // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 71-75.
25. Маев, И. В. Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2005. – № 2. – С. 18-26.
26. Маев, И. В. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 4-10.
27. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals / M. De Reggi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 4967-4971. – doi: 10.1074/jbc.273.9.4967.
28. Patard, L. An insight into the role of human pancreatic lithostathine / L. Patard, Y. Lallemand, V. Stoven // *JOP.* – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 92-103.
29. Thakker, K. D. An overview of health risk and benefits of alcohol consumption / K. D. Thakker // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22, suppl. 7. – P. 285-298. – doi: 10.1097/0000374-199807001-00003.
30. Characterization of calcium binding properties of lithostathine / B. I. Lee [et al.] // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2003. – Vol. 8, № 3. – P. 341-347. – doi: 10.1007/s00775-002-0421-8.

### References

1. Revtovich MJu, Leonovich SI. Hronicheskiy pankreatit: nekotorye aspekty problemy [Chronic pancreatitis: some aspects of the problem]. *Medicinskiy zhurnal* [Medical journal]. 2006;4:14-16. (Russian).
2. Brock O, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(42):7231-7240. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.
3. Mössner J. Epidemiology of chronic pancreatitis. In: Beger HG, Büchler M, Malfertheiner P, editors. *Standards in pancreatic surgery.* Berlin: Springer-Verlag; 1993. p. 263-271.
4. Vorobej AV, Shulejko ACh, Vladimirskaia TJe, Shved IA, Vizhinis EI, Orlovskij JuN, Makki MJu. Vzaimosvjaz fibroza i gipoksii podzheludochnoj zhelezy v patogeneze hronicheskogo pankreatita [Interrelation of fibrosis and pancreatic hypoxia in pathogenesis of chronic pancreatitis]. *Ukrainskiy zhurnal hirurgii* [Ukrainian journal of surgery]. 2017;2(33):10-20. doi: http://dx.doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107645. (Russian).
5. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. *Pancreas.* 2015;44(8):1211-1233. doi: 10.1097/MPA.0000000000000421.
6. Martusevich AK, Simonova ZhG, Kamakin NF. Pankreaticheskie lektiny: "dvulikiy janus" podzheludochnoj zhelezy [Pancreatic lectins: "two-faced Janus" of the pancreas]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* [Bulletin of new medical technologies]. 2011;18(1):12-16. (Russian).
7. Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis-chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1974;66:604-616.
8. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, Muratore R, Gaini M, Guen C. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut.* 1965;6(6):545-559.
9. Sarles H, Bernard JP. Lithostathine and pancreatic lithogenesis. *Gastroenterol. Int. Ed. Int.* 1991;4:130-134.
10. Jin CX, Naruse S, Kitagawa M., Hagakawa T. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man. *JOP.* 2002;3(2):54-61.
11. Maleth J, Balazs A, Pallagi P, Balla Z, Kui B, Katona M. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):427-439. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.002.
12. Balázs A, Balla Z, Kui B, Maláth J, Rakonczay Z Jr, Duerr J, Zhou-Suckow Z, Schatterny J, Sendler M, Mayerle J, Káhn JP, Tiszlavič L, Mall MA, Hegyi P. Ductal mucus obstruction and reduced fluid secretion are early defects in chronic pancreatitis. *Front Physiol.* 2018;9:632-639. doi: 10.3389/fphys.2018.00632.
13. Shcheynikov N, Wang Y, Park M, Ko SB, Dorwart M, Naruse S, Thomas PJ, Muallem S. Coupling modes and stoichiometry of Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange by slc26a3 and

- slc26a6. *J. Gen. Physiol.* 2006;127(5):511-524. doi: 10.1085/jgp.200509392.
14. Park HW, Nam JH, Kim JY, Namkung W, Yoon JS, Lee JS, Kim KS, Venglovecz V, Gray MA, Kim KH, Lee MG. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl<sup>-</sup>] and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology.* 2010;139(2):620-631. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.004.
  15. Kunzelmann K. CFTR: interacting with everything. *News Physiol. Sci.* 2001;16: 167-170.
  16. Ko SB, Zeng W, Dorwart MR, Luo X, Kim KH, Millen L, Goto H, Naruse S, Soyombo A, Thomas PJ, Muallem S. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters. *Nat. Cell. Biol.* 2004;6(4):343-350. doi: 10.1038/ncb1115.
  17. Judak L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Maleth J, Gray MA, Venglovecz V. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation. *Pflugers Arch.* 2014;466(3):549-562. doi: 10.1007/s00424-013-1333-x.
  18. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Naruse S, Yamao K, Muallem S, Goto H. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1988-1996. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.001.
  19. 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. *Front Physiol.* 2018;9:1585-1593. doi: 10.3389/fphys.2018.01585.
  20. Jakovenko AV. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита. *Клиническая медицина* [Clinical Medicine]. 2001;9:15-20. (Russian).
  21. Kavutharapu S, Nagalla B, Abbagani V, Porika SK, Akka J, Nallari P, Ananthapur V. Role of proteases and anti-protease in the etiology of chronic pancreatitis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2012;18(6):364-368. doi: 10.4103/1319-3767.
  22. Gubergric NB. Vozmozhnosti laboratornoj diagnostiki podzheludochnoj zhelezy. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2008;(7):93-101. (Russian).
  23. Jin CX, Hayakawa M, Kitagawa H. Lactoferrin in chronic pancreatic. *JOP.* 2009;10(3):237-241.
  24. Zubkov OB. Rol izmenenija sekrecii bikarbonatov v razvitii kalcinoza pri hronicheskom pankreatite [The role of changes in bicarbonate secretion in the development of calcification in chronic pancreatitis]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2002;12(5):71-75. (Russian).
  25. Maev IV, Kucherjavij JuA. Teorii i gipotezy patogeneza hronicheskogo pankreatita. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii.* 2005;(2):18-26. (Russian).
  26. Maev IV, Kucherjavij JuA. Litostatin: sovremennij vzgljad na biologicheskiju rol i patogenez hronicheskogo pankreatita. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2006;16(2):4-10. (Russian).
  27. De Reggi M, Gharib B, Patard L, Sloven V. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals. *J. Biol. Chem.* 1998;273:4967-4971. doi: 10.1074/jbc.273.9.4967.
  28. Patard L, Lallemand JY, Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine. *JOP.* 2003;4(2):92-103.
  29. Thakker KD. An overview of health risk and benefits of alcohol consumption. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998;22(Suppl 7):285-298. doi: 10.1097/00000374-199807001-00003.
  30. Lee BI, Musiafi D, Cho W, Nakagawa Y. Characterization of calcium binding properties of lithostathine. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2003;8(3):341-347. doi: 10.1007/s00775-002-0421-8.

## THE COMPOSITION OF THE PANCREATIC DUCTAL SECRETION IN CHRONIC PANCREATITIS INFLUENCE OF ALCOHOLIC ETIOLOGY

**Mozheiko L. A.**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

*The purpose of the review is to provide an analysis of current scientific information on changes in the composition of the ductal secretion of the pancreas in chronic alcoholic pancreatitis. It has been shown that the toxic effect of alcohol at the cellular level is manifested primarily by the insufficient secretion of water and carbonates by the cells of small ducts. The crucial role of dysfunction of CFTR channels in these disorders is considered. Possible mechanisms of participation of trypsin, lactoferrin, lithostathine and calcium in precipitation and stone formation are discussed.*

**Keywords:** pancreas, ductal secretion, chronic alcoholic pancreatitis.

**For citation:** Mozheiko LA. Influence of alcohol on the composition of the ductal secret in chronic pancreatitis. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(5):495-499. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-495-499>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

Можейко Лариса Андреевна / Mozheiko Larisa, e-mail: [mozhejko-hist@yandex.ru](mailto:mozhejko-hist@yandex.ru)

Поступила / Received: 24.06.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 19.09.2019