

# МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ НА ПРОТОВОКОВЫЕ КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. А. Можейко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Цель обзора – представить анализ современных литературных сведений о механизмах влияния желчных кислот, попадающих в панкреатические протоки, на дуктальные клетки. Показано, что воздействие желчных кислот специфично и зависит от их концентрации. Как свидетельствуют результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*, низкие концентрации желчных кислот с помощью внутриклеточных механизмов усиливают дуктальную секрецию  $\text{HCO}_3^-$  и жидкости. Увеличенный объем жидкости может способствовать уменьшению концентрации желчных кислот, вымыванию из панкреатических протоков и предотвращению их воздействия на ацинарные клетки. Высокие концентрации желчных кислот приводят к нарушению целостности эпителиального дуктального барьера. В дуктулоцитах наблюдается устойчивый патологический подъем цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$ , повреждение митохондрий, истощение АТФ, блок базолатерального и люминального транспортного механизма ионов. Предполагается, что в этих условиях желчные кислоты могут достигать и повреждать ацинарные клетки, способствуя развитию острого билиарного панкреатита.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, протоковые клетки, желчные кислоты.

## MECHANISMS OF BILE ACIDS ACTION ON PANCREATIC DUCTAL CELLS

L. A. Mozheiko

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*The purpose of the review is to provide an analysis of current literature on the mechanisms of bile acids influence on pancreatic ductal cells. It has been shown that the effect of bile acids is specific and depends on their concentration. As evidenced by the results of experiments *in vitro* and *in vivo*, low concentrations of bile acids aided by intracellular mechanisms enhance the ductal secretion of  $\text{HCO}_3^-$  and fluid. The increased volume of fluid can decrease the concentration of bile acids, wash them out of pancreatic ducts and prevent their effect on acinar cells. Perfusion with higher concentration of bile acids leads to the disruption of epithelial ductal barrier integrity. In ductal cells there can be observed a steady pathological rise of cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$ , mitochondrial damage, ATP depletion, block of basolateral and luminal transport mechanism of ions. It is assumed that under these conditions, bile acids can reach acinar cells and contribute to the development of acute biliary pancreatitis.*

**Keywords:** pancreas, ductal cells, bile acids.

---

### Автор, ответственный за переписку:

Можейко Лариса Андреевна, канд. мед. наук, доцент;  
Гродненский государственный медицинский университет;  
e-mail: mozhejko-hist@yandex.ru

### Corresponding author:

Mozheiko Larisa, PhD (Medicine), Associate Professor;  
Grodno State Medical University;  
e-mail: mozhejko-hist@yandex.ru

### Для цитирования:

Можейко, Л. А. Механизмы воздействия желчных кислот на протоковые клетки поджелудочной железы / Л. А. Можейко // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 2. С. 135-139. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-135-139>

### For citation:

Mozheiko L. A. Mechanisms of bile acids action on pancreatic ductal cells. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2): 135-139. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-135-139>

---

### Введение

Длительное время в многочисленных клинических и экспериментальных работах, посвященных изучению патогенеза билиарного панкреатита, преобладающее внимание уделяется ацинарным клеткам поджелудочной железы, повреждение которых постулируется как доминирующий фактор развития заболевания [1, 2, 3]. Среди основных механизмов повреждения ацинарных клеток рассматривается устойчивый подъем концентрации цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$ , преждевременная активация трипсиногена и активация транскрипционного ядерного фактора – NF- $\kappa\text{B}$  [4, 5], дополнительно вовлекающих такие внутриклеточные механизмы,

как дисфункция митохондрий, угнетение АТФ, увеличение продукции реактивных групп  $\text{O}_2$  [6, 7]. Однако в последние два десятилетия появились публикации об участии и других структурных компонентов органа, в частности протоковых клеток в сложном процессе патогенеза билиарного панкреатита, вызываемого токсическим влиянием желчных кислот [8, 9]. В нормальных условиях желчные кислоты не попадают в протоки поджелудочной железы. Заброс желчи наблюдается, например, при частичной обструкции ампулы большого дуоденального сосочка. При этом протоковые клетки поджелудочной железы первыми контактируют с забрасываемой желчью и, как

выяснилось, претерпевают существенные изменения, нарушающие их функции [9, 10, 11].

**Цель обзора** – проанализировать современные литературные сведения о механизмах влияния желчных кислот на дуктальные клетки поджелудочной железы.

### **Эффект воздействия желчных кислот на протоковые клетки**

Панкреатические протоковые, или дуктальные, клетки (дуктулоциты) на основании размеров и локализации можно разделить на centroacinarные – плоские эпителиоциты вставочных отделов, получившие свое название вследствие того, что могут входить внутрь просвета концевых отделов железы – ацинусов; дуктулоциты внутридольковых протоков – кубические эпителиоциты; дуктулоциты междольковых протоков и главного протока железы – столбчатые эпителиоциты, а также бокаловидные и эндокринные клетки [12, 13]. Centroacinarные и дуктальные эпителиоциты внутридольковых и междольковых протоков считаются основными продуцентами воды и бикарбонатов секрета поджелудочной железы [9, 13]. Главный проток преимущественно собирает и дренирует сок, секретиремый остальными ветвями дуктального дерева, добавляя в него мукоидный компонент.

В ранних экспериментальных работах по изучению эффекта желчных кислот на протоковые клетки, основным объектом исследования был главный проток поджелудочной железы. Постулировалось мнение, что нарушение проницаемости эпителиального барьера главного протока является фактором риска для развития острого панкреатита. Эти исследования проводились *in vivo* с помощью перфузии желчных кислот через канюлированный главный проток. Разными методиками измерялись проницаемость слизистого барьера и морфологические изменения панкреатических дуктулоцитов [14, 15, 16]. Показано, что желчные кислоты в высокой концентрации (2-15 мМоль) делают протоки более проницаемыми для анионов Cl<sup>-</sup> и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> [14], что согласуется с морфологическими изменениями эпителия, выражающимися нарушением его целостности [15, 16]. Однако концентрации желчных кислот, применявшихся в данных исследованиях, довольно высокие, и предположительно выше тех, которые попадают в панкреатический проток при рефлюксе желчи.

Разработка и внедрение метода изолирования протоков позволили изучить воздействие разных концентраций желчных кислот, причем не только на дуктальные клетки главного протока, но и мелких протоков – внутридольковых и междольковых [17]. Исследование последних представляет особый интерес в связи с выполнением ими главной физиологической функции

– секреции HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – содержащей щелочной жидкости. Ионы HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> играют защитную роль в пищеварительной системе как основная буферная система, определяющая pH жидкости. Бикарбонаты поджелудочного сока нейтрализуют кислоту химуса, поступающего из желудка, и создают оптимальное pH для действия ферментов в 12-перстной кишке. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> действует как анион, который улучшает растворимость макромолекул, таких как пищеварительные ферменты и муцины [18]. Интенсивное изучение протоковых клеток *in vitro* показало, что желчные кислоты оказывают разное влияние на дуктальную секрецию, их роль в патогенезе острого билиарного панкреатита зависит от ряда факторов [10, 11, 19]. Установлено, что панкреатические дуктальные клетки имеют слизистый барьер, полярны и их мембраны – базолатеральная и апикальная, или люминальная, имеют разные рецепторы и ионные каналы (хлорные или калиевые), с которыми связано функциональное значение этих мембран. При изучении влияния желчных кислот на дуктальные клетки в центре внимания исследований были следующие вопросы: 1) активируют ли желчные кислоты проводимость ионов Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, K<sup>+</sup>; 2) какие сигнальные пути опосредуют их эффекты; 3) различаются ли разные желчные кислоты по их воздействию на дуктальные клетки; 4) сравнительный эффект воздействия желчных кислот на апикальную и базолатеральную мембрану этих клеток; 5) эффект желчных кислот на трансэпителиальную резистентность.

Желчные кислоты – естественные продукты обмена холестерина. Наиболее значимые в организме человека холевая (CA) и хенодезоксихолевая кислота (CDCA) известны как первичные и синтезируются в печени. В гепатоцитах они конъюгируются с эфирами глицина или таурина, что усиливает их полярные свойства и растворимость, а затем секретируются в желчь. В толстом кишечнике из первичных желчных кислот с помощью бактериального дегидроксилирования образуются вторичные желчные кислоты, такие как дезоксихолевая (DCA) и литохолевая кислота (LCA). CA, DCA и CDCA составляют около 90% от всего количества образующихся желчных кислот [20]. Вторичные желчные кислоты частично поглощаются из кишечника, поступают в печень и, образуя конъюгаты, также выделяются в желчь. Таким образом, желчь содержит смесь конъюгатов первичных и вторичных желчных кислот.

Влияние желчных кислот на главный проток поджелудочной железы *in vitro*. В экспериментах на животных *in vitro* изучалось влияние на протоковые клетки разных концентраций как несвязанных желчных кислот, так и конъюгированных с таурином или глицином. Показано, что тауродезоксихолевая кислота (TDC) уменьшает резистентность дуктулоцитов и заметно увеличивает

трансэпителиальный транспорт главного протока поджелудочной железы. Длительность нарушения коррелирует с дозой и степенью гистопатологического повреждения слизистой оболочки протока [21]. При введении низких концентраций TDC эпителий быстро восстанавливается и резистентность возвращается к исходному уровню. Высокие концентрации TDC (более 1 мМоль) вызывают длительное нарушение целостности эпителиального барьера и снижение резистентности. Похожие результаты получены также в фундаментальном исследовании на экспериментальных моделях, где изучалось влияние таурохолевой, тауродезоксихолевой (TDCA), тауроходезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот в дозах 100 мкМоль – 2 мМоль на ионную проводимость и устойчивость дуктальных клеток изолированных добавочных панкреатических протоков [22]. Установлено, что TDCA и тауроходезоксихолевая кислоты вызывают одинаковый дозозависимый эффект, увеличивая проводимость обоих ионов – Cl<sup>-</sup> (через апикальную мембрану) и K<sup>+</sup> (через базолатеральную мембрану), в то время как таурохолевая кислота была совершенно неэффективна. Эти различия объясняются тем, что TDCA и тауроходезоксихолевая кислота – конъюгированные формы дигидроксильных желчных кислот, а таурохолевая – тригидроксильной желчной кислоты. Известно, что токсичность желчных кислот зависит главным образом от их растворимости и степени ионизации. Тригидроксильные желчные кислоты менее растворимы в липидах, чем дигидроксильные, поэтому менее токсичны для клеток. С помощью особой техники, позволяющей локализовать отдельные компартменты протоковых клеток, изучить проводимость каждой из мембран показано, что TDCA и тауроходезоксихолевая кислота в дозе 1 мМоль увеличивают проводимость K<sup>+</sup> через базолатеральную мембрану, но не оказывают эффекта на проводимость Cl<sup>-</sup> через апикальную мембрану, которая возрастает только при удвоении дозы до 2 мМоль. Относительная устойчивость апикальной мембраны к токсическому воздействию TDCA иллюстрирует важность барьерной функции люминальной поверхности дуктулоцитов слизистой оболочки. Увеличение экспрессии Ca<sup>2+</sup> – активированных апикальных Cl<sup>-</sup> каналов и базолатеральных K<sup>+</sup> каналов – убеждает, что TDCA взаимодействует прямо с дуктулоцитами, стимулируя проводимость Cl<sup>-</sup> и K<sup>+</sup> через подъем Ca<sup>2+</sup>, минимально воздействуя на трансэпителиальную резистентность. Только более высокие концентрации TDCA (2 мМоль для базолатеральной и 4 мМоль для люминальной мембраны) уменьшали трансэпителиальную резистентность [22].

### **Влияние желчных кислот на внутри- и междольковые протоки поджелудочной железы *in vitro***

В дальнейшем данные о различиях между эффектами желчных кислот на апикальную и базолатеральную мембраны протоковых клеток и зависимости воздействия от применяемой дозы желчных кислот подтвердились в экспериментах на изолированных внутри- и междольковых протоках [11]. С помощью флюоресцентных методов исследовалось влияние неконъюгированной желчной кислоты – CDCA, и ее глицинконъюгированной формы – GCDCA, на внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup> и pH, что позволяло оценить скорость транспорта через клеточные мембраны. Низкая доза CDCA и GCDCA (0,1 мМоль) индуцировала подъем внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> через фосфолипазу C и инозитолтрифосфат-опосредованный рецепторный механизм. Причем GCDCA оказывала меньшее влияние на внутриклеточный pH и Ca<sup>2+</sup>, чем CDCA. Считается, что несвязанные желчные кислоты при нейтральном pH существуют в неионизированной электрически нейтральной форме и могут легко проходить через клеточную мембрану [20]. Наоборот, глицин- и таурин-конъюгированные желчные кислоты при нейтральном pH ионизируются и требуется активный транспортный механизм для прохождения их в клетку. Увеличение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, вызванное введением низкой дозы CDCA, значительно стимулировало секрецию HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> с помощью Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> обменного механизма только при условии люминального введения желчной кислоты. В противоположность этому высокая концентрация CDCA (1 мМоль) вызывала патологическую сигнализацию Ca<sup>2+</sup> и сильно угнетала секрецию HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> в протоки. Угнетающий эффект высокой концентрации желчной кислоты на перенос ионов наблюдался при воздействии CDCA как со стороны люминальной, так и базолатеральной мембраны протоков [11]. GCDCA не оказывала влияния на перенос HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> как в высокой, так и в низкой концентрациях.

### **Механизмы влияния желчных кислот на протоковые клетки поджелудочной железы**

Ключевым вопросом является идентификация клеточных механизмов, посредством которых желчные кислоты оказывают дозозависимые противоположные эффекты. В отличие от ацинарных клеток на плазматической апикальной мембране которых недавно обнаружен G-белковый рецептор желчных кислот, рассматриваемый в качестве сигнального пути их воздействия [23], панкреатические дуктальные клетки поджелудочной железы его не экспрессируют [10]. Поскольку CDCA увеличивает секрецию HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> только при люминальном вве-



дени, есть основание предположить, что стимулирующий эффект низкой дозы CDCA связан с активацией Ca<sup>2+</sup>-зависимых апикальных транспортеров. Установлено, что низкая концентрация CDCA может вызывать подъем Ca<sup>2+</sup> двумя разными механизмами. Первый – выход Ca<sup>2+</sup> из эндоплазматической сети с помощью фосфолипазы C и инозитолтрифосфат-опосредованного пути. Второй – экстрацеллюлярное АТФ-индуцируемое поступление Ca<sup>2+</sup>. Недавно показано, что CDCA вызывает дозозависимое освобождение АТФ и активацию пуриnergических рецепторов, способствующих переносу Ca<sup>2+</sup> прямым и непрямым путями через соответствующие рецепторы [24]. Предполагается, что увеличение Ca<sup>2+</sup> может стимулировать Ca<sup>2+</sup>-активируемые ионные каналы, такие как K<sup>+</sup>-каналы, которые локализованы в люминальной мембране дуктулоцитов внутри- и междольковых протоков, что подтверждено иммуногистохимически [10]. Согласно данной гипотезе, активация калиевых каналов приводит к гиперполяризации апикальной плазматической мембраны, которая в свою очередь увеличивает электрохимическую силу для транспорта HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> с помощью SLC 26 (Solute Carrier Family 26) и CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) анионных обменников [10, 25]. Люминальное введение ибериотоксина – ингибитора K<sup>+</sup> каналов, блокирует стимулирующий эффект CDCA на секрецию HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> [10]. Выражается уверенность, что низкие концентрации CDCA через стимуляцию секреции жидкости и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> способствуют вымыванию токсичных желчных кислот из протокового дерева, что является защитным механизмом, предохраняющим от повреждения ацинарные клетки. Кроме того, увеличенный объем жидкости уменьшает концентрацию желчных кислот в протоках. Не исключается также возможность проталкивания потоком секрета камней фатерова сосочка [11].

С другой стороны, высокая концентрация CDCA приводит к нарушению защитного эпителиального барьера, патологическому подъему внутриклеточных сигналов Ca<sup>2+</sup>, повреждению митохондрий и истощению АТФ [11]. Выявлено набухание митохондрий и разрушение их внутренних мембран [19]. CDCA угнетает оба – окислительный и гликолитический – пути в дуктальных клетках. В отсутствие АТФ транспортеры не

работают. Происходит последующий блок базолатерального и апикального транспортного механизма ионов и финальная смерть клеток [19, 26]. В этом случае желчные кислоты могут достигать ацинарные клетки и способствовать развитию острого билиарного панкреатита.

В экспериментальных работах *in vivo* показано, что при церулеин- и аргинин-вызванном остром панкреатите на ранней стадии развития заболевания также наблюдается значительное увеличение объема секреции, которое может служить защитным фактором, вымывая токсические агенты и пищеварительные ферменты [27, 28]. Это предположение подтвердилось, когда при церулеин-индуцированном остром панкреатите введение секретина – сильного стимулятора дуктальной секреции – оказывало протективный эффект на дальнейшее развитие экспериментального панкреатита [29, 30]. И наоборот, повреждение или недостаточность дуктальной секреции, как наблюдается, например, при кистозном фиброзе, увеличивает риск развития острого панкреатита [31, 32]. Имеются данные о снижении панкреатической дуктальной секреции у пациентов с острым панкреатитом [33]. Угнетение бикарбонатной секреции в свою очередь приводит к падению pH. Внутридуктальный pH у таких пациентов существенно ниже по сравнению с контрольными значениями. Уменьшение внутридуктального pH может индуцировать преждевременную активацию трипсиногена.

### Выводы

Таким образом, исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что желчные кислоты оказывают дозозависимое влияние на протоковые клетки поджелудочной железы. При низкой концентрации желчные кислоты усиливают дуктальную секрецию жидкости и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, что рассматривается как защитный механизм, благодаря которому желчные кислоты не достигают ацинарных клеток. При повышении их концентрации целостность эпителиального дуктального барьера нарушается. Ингибируется секреция протоковых клеток. Повреждается их энергетический аппарат. В этих условиях желчные кислоты могут достигать ацинарные клетки и способствовать развитию острого билиарного панкреатита.

### References

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Gastroenterologija Sankt-Peterburga*. 2017;(2):3-12.
2. Firsova VG, Parshikov VV, Kuznecov SS, Bugrova ML, Jakovleva EI. Ostryj pankreatit: morfologicheskie aspekty techenija zabolevanija [Acute pancreatitis: morphological aspects of the course of the disease]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* [Annals of surgical hepatology]. 2014;19(1):86-95. (Russian).
3. Mozheyko LA. Zhelchnye kisloty kak patogeneticheskij faktor ostrogo biliarnogo pankreatita [Bile acids as a pathogenetic factor of acute biliary pancreatitis]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2018;16(6):648-653 (Russian).
4. Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Peng S, Gerasimenko OV, Petersen OH. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology. *J. Physiol*. 2018;596(4):2663-2664. doi: 10.1113/ P275395.

5. Singh P, Garg PK. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: current understanding. *Indian J. Gastroenterol.* 2016;35(3):153-166. doi: 10.1007/s12664-016-0647-y.
6. Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role of Ca<sup>2+</sup> in the pathophysiology of pancreatitis. *J. Physiol.* 2014;592(2):269-280. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261784.
7. Mukherjee R, Mareninova O, Odinkova IV, Huang W, Murphy JM, Chvanov M, Javed M, Wen L, Booth D, Cane M, Awais M, Gavillet B, Pruss RM, Schaller S, Molkentin JD, Tepikin AV, Petersen OH, Pandol SJ, Gukovsky I, Criddle DN, Gukovskaya AS, Sutton R; NIH Pancreas Biomedical Research Unit. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevent acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut.* 2016;65(8):1333-1346. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308553.
8. Morihisa H, Shimosegawa T. Bile Acids and Pancreatic Disease. In: Tazuma S, Takikawa H, editors. *Bile Acids in Gastroenterology.* Tokyo: Springer; 2017. Ch. 12; p. 169-176. doi: 10.1007/978-4-431-56062-3\_12.
9. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion. *Pancreas.* 2015;44(8):1211-1233. doi: 10.1097/MPA.0000000000000421.
10. Venglovecz V, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Tiszlavicz L, Nardi A, Grunnet M, Gray MA. Pathophysiological relevance of apical large-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channels in pancreatic duct epithelial cells. *Gut.* 2011;60(3):361-369. doi: 10.1136/gut.2010.214213.
11. Biczko G, Vegh ET, Shalbuva N, Mareninova O, Elperin J, Lotchaw E, Gretler S, Lugea A, Malla SR, Dawson D, Ruchala P, Whitelegge J, French SW, Wen L, Husain SZ, Gorelick FS, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterol.* 2018;154(3):689-703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012.
12. Mozheiko LA. Gistofiziologija duktalnoj sekrecii podzheludchnoj zhelezy [Histophysiology of pancreatic ductal secretion]. *Gepatologija i gastroenterologija [Hepatology and Gastroenterology].* 2019;3(1):22-27. (Russian).
13. Ishiguro H, Yamamoto A, Nakakuki M, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Mochimaru Y. Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium. *Nagoya J. Med. Sci.* 2012;74(1):1-18.
14. Reber HA, Tweedie JH. Effects of a bile salt on the permeability of the pancreatic duct to macromolecules. *Surg. Forum.* 1981;32:219-221.
15. Farmer RC, Tweedie J, Maslin S, Reber HA, Adler G, Kern H. Effects of bile salts on permeability and morphology of main pancreatic duct in cats. *Dig. Dis. Sci.* 1984;29(8):740-751.
16. Armstrong CP, Taylor TV, Torrance HB. Effects of bile, infection and pressure on pancreatic duct integrity. *Br. J. Surg.* 1985;72(10):792-795. doi: 10.1002/bjs.1800721007.
17. Argent BE, Arkle S, Cullen MJ, Green R. Morphological, biochemical and secretory studies on rat pancreatic ducts maintained in tissue culture. *Q. J. Exp. Physiol.* 1986;71(4):633-648. doi: 10.1113/expphysiol.1986.sp003023.
18. Lee MG, Ohana E, Park HW, Yang D, Muallem S. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO<sub>3</sub> secretion. *Physiol. Rev.* 2012;92(1):39-74. doi:10.1152/physrev.00011.2011.
19. Malet J, Venglovecz V, Razga Z, Tiszlavicz L, Rakonczay Z Jr, Hegyi P. Non-conjugated chenodeoxycholate induces severe mitochondrial damage and inhibits bicarbonate transport in pancreatic duct cells. *Gut.* 2011;60(1):136-138. doi: 10.1136/gut.2009.192153.
20. Vitek L, Haluzik M. The role of bile acids in metabolic regulation. *J. Endocrinol.* 2016;228(3):85-96. doi: 10.1530/JOE-15-0469.
21. Alvarez C, Fasano A, Bass BL. Acute effects of bile acids on the pancreatic duct epithelium in vitro. *J. Surg. Res.* 1998;74(1):43-46. doi: 10.1006/jsre.1997.5202.
22. Okolo C, Wong T, Moody MW, Nguyen TD. Effects of bile acids on dog pancreatic duct epithelial cell secretion and monolayer resistance. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002;283(5):1042-1050. doi: 10.1152/ajpgi.00436.2001.
23. Perides G, Laukkanen JM, Vassileva G, Steer ML. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G protein-coupled cell surface bile acid receptor GPBAR1. *Gastroenterology.* 2010;138(2):715-725. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.052.
24. Kowal JM, Haanes KA, Christensen NM, Novak I. Bile acid effects are mediated by ATP release and purinergic signalling in exocrine pancreatic cells. *Cell Commun. Signal.* 2015;13:28. doi: 10.1186/s12964-015-0107-9.
25. Ignath I, Hegyi P, Venglovecz V, Szekely CA, Carr G, Hasegawa M, Inoue M, Takács T, Argent BE, Gray MA, Rakonczay Z Jr. CFTR expression but not Cl<sup>-</sup> transport is involved in the stimulatory effect of bile acids on apical Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange activity in human pancreatic duct cells. *Pancreas.* 2009;38(8):921-929. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b65d34.
26. Malet J, Hegyi P, Rakonczay JrZ, Venglovecz V. Breakdown of bioenergetics evoked by mitochondrial damage in acute pancreatitis: mechanism and consequences. *Pancreatol.* 2015;15(4 Suppl):S18-22. doi: 10.1016/j.pan.2015.06.002.
27. Czako L, Yamamoto M, Otsuki M. Pancreatic fluid hypersecretion in rats after acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1997;42(2):265-272. doi: 10.1023/a:1018893230319.
28. Hegyi P, Czako L, Takacs T, Szilvassy Z, Lonovics J. Pancreatic secretory responses in L-arginine-induced pancreatitis: comparison of diabetic and nondiabetic rats. *Pancreas.* 1999;19(2):167-174. doi: 10.1097/00006676-199908000-00010.
29. Renner IG, Wisner JR Jr. Ceruletide-induced acute pancreatitis in the dog and its amelioration by exogenous secretin. *Int. J. Pancreatol.* 1986;1(1):39-49. doi: 10.1007/BF02795238.
30. Renner IG, Wisner JR Jr, Rinderknecht H. Protective effects of exogenous secretin on ceruletide-induced acute pancreatitis in the rat. *J. Clin. Invest.* 1983;72(3):1081-1092. doi: 10.1172/JCI111033.
31. Durie PR. Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(10):687-688. doi: 10.1056/NEJM199809033391008.
32. Madácsy T, Pallagi P, Malet 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.
33. Takács T, Rosztoczy A, Maláth J, Rakonczay ZJ, Hegyi P. Intraductal acidosis in acute biliary pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13(4):333-335. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.011.

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

**Сведения об авторах:**

Можейко Лариса Андреевна, канд. мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: mozhejko-hist@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6807-5402

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

**Information about authors:**

Mozheiko Larisa, PhD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: mozhejko-hist@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6807-5402

Поступила: 30.08.2019

Принята к печати: 27.09.2019

Received: 30.08.2019

Accepted: 27.09.2019