

ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ДУКТАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В обзоре представлены современные литературные сведения о гистофизиологии дуктальной секреции поджелудочной железы. Рассмотрены особенности строения и функции разных отделов протоковой системы. Обсуждены механизмы секреции дуктулоцитами электролитов и воды в состав поджелудочного сока. Показана роль ионных каналов и белков-переносчиков в транспортных процессах через базолатеральную и апикальную мембраны протоковых клеток.

Ключевые слова: поджелудочная железа, протоковые клетки, секреция электролитов.

Для цитирования: Можейко, Л. А. Гистофизиология дуктальной секреции поджелудочной железы / Л. А. Можейко // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 1. С. 22-27. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-22-27>

HISTOPHYSIOLOGY OF DUCTAL PANCREATIC SECRETION

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

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The review presents current literature data on the histophysiology of ductal pancreatic secretion. The structure and function peculiarities of various parts of the duct system are considered. The mechanisms of ductal cell secretion of electrolytes and water into the pancreatic juice composition are discussed. The role of ion channels and transfer proteins in transport processes across the basolateral and luminal membranes of ductal cells has been shown.

Keywords: pancreas, ductal cells, electrolyte secretion.

For citation: Mozheiko LA. Histophysiology of ductal pancreatic secretion. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(1):22-27. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-22-27>

Дуктулоциты поджелудочной железы, образующие эпителиальную выстилку ее выводных протоков, составляют сравнительно небольшую часть экзокринной паренхимы (10-15%), основной объем которой занимают ацинарные клетки, формирующие концевые отделы и секретирующие главный компонент поджелудочного сока – пищеварительные ферменты [1]. Разработка метода изолирования интактных панкреатических протоков и их клеток [2] позволила более детально изучить структуру и функцию дуктулоцитов [3, 4]. Протоковые клетки можно подразделить на центрoацинарно-дуктулярные (до 10%), секретирующие щелочную жидкость с высокой концентрацией бикарбоната (до 150 ммоль/л), бокаловидные (муцинообразующие) и эндокринные [5]. При смешивании панкреатического секрета с кислым химусом, поступающим в кишечник из желудка, pH поднимается до значений, при которых ферменты максимально активируются, что необходимо для нормального пищеварения. Для лучшего понимания механизмов дуктальной секреции большое значение имела молекулярная идентификация нескольких ионных каналов и транспортеров панкреатических дуктальных эпителиальных клеток, таких как CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), NBCe1-B (electrogenic Sodium-Bicarbonate Cotransporter1-B), SLC 26 (Solute Carrier Family 26) [6]. Полученная информация вызвала интерес не только у физиологов,

но и у клиницистов. Появились сообщения о предполагаемом участии протоковых клеток не только в патогенезе муковисцидоза, или кистозного фиброза (CF), но и таких заболеваний, как острый и хронический панкреатит, сахарный диабет, аденокарцинома [7, 8]. В настоящее время интенсивно изучаются механизмы нарушения протоковой секреции, особенно секреции бикарбонатов, при этих заболеваниях.

Цель обзора – проанализировать современные литературные сведения о гистофизиологии протоковой секреции поджелудочной железы.

Строение панкреатических протоков. Протоки поджелудочной железы представляют собой высокоорганизованную систему и подразделяются на определенные иерархические уровни: вставочные, внутридольковые, междольковые и главный выводной проток, кроме которого в поджелудочной железе имеется малый (добавочный) проток [3]. При гистологических исследованиях выявлены различия в строении проксимальных и дистальных частей протоковой системы, что обусловлено различием их функций. Протоковый эпителий является основным продуцентом воды и электролитов секрета поджелудочной железы. Кроме того, им секретируются в состав панкреатического сока муцины, сиаловые кислоты, ряд пептидов с антипротеазными свойствами и некоторые другие субстанции для обеспечения интрадуктального гомеостаза [9].

Поджелудочный сок, оттекающий от секреторных отделов, попадает сначала в конечные ветвления протокового дерева, получившие название вставочных отделов. Их особенностью являются разные взаимоотношения с ацинусами. В одном из вариантов отношений концевой отдел прямо переходит во вставочный, который соединяется с ним «конец в конец» (рисунок). В другом варианте вставочный отдел может примыкать к одному или нескольким небольшим секреторным отделам сбоку. В третьем – и таких большинство – вставочный отдел начинается из центра концевой ветви и его клетки располагаются на апикальной поверхности секреторных клеток, но не сплошным слоем, а формируя промежутки, через которые секрет ацинарных клеток поступает в просвет протока. Поскольку на срезах ацинуса клетки вставочного отдела оказываются лежащими внутри него, они получили название центрoацинарных (рисунок) [3, 10].

Эти плоские, кубические или неправильной звездчатой формы клетки с удлиненным крупным ядром и светлой цитоплазмой – характерный отличительный признак строения поджелудочной железы. Центрoацинарные клетки обнаруживают иммуноположительную реакцию на карбоангидразу, необходимую для секреции ионов бикарбоната – наиболее важных ионов дуктального секрета, выделяемых в состав панкреатического сока. Разветвленные вставочные отделы имеют значительное протяжение. Они

переходят в мелкие межацинарные протоки с кубическим эпителием. Эпителиоциты этих внутридольковых протоков имеют на апикальной поверхности микроворсинки, базальные складки цитолеммы, много митохондрий и хорошо развитый комплекс Гольджи. Далее следуют более крупные внутридольковые панкреатические протоки, которые продолжают в междольковые. В апикальной мембране центрoацинарных клеток, дуктулоцитов внутридольковых и проксимальных междольковых протоков экспрессирован CFTR – cAMP-зависимый анионный канал, который в поджелудочной железе человека локализуется в местах расположения аквапориновых каналов (AQP-5) [11,12]. При определении внутрипротоковой концентрации HCO_3^- in situ наибольшие уровни аниона обнаружены в этих же протоках [13]. На основании изложенной выше характеристики исследователи пришли к заключению, что центрoацинарные клетки и проксимально расположенные протоки дуктальной системы являются доминирующим местом секреции HCO_3^- и воды в поджелудочной железе человека [3]. Формирование дуктулоцитами воды, в которой растворяются все компоненты секрета, уже с начала протоковой системы играет важную роль в его продвижении. По мере увеличения диаметра протоков в направлении к главному протоку дуктального дерева секреция бикарбонатов и воды убывает.

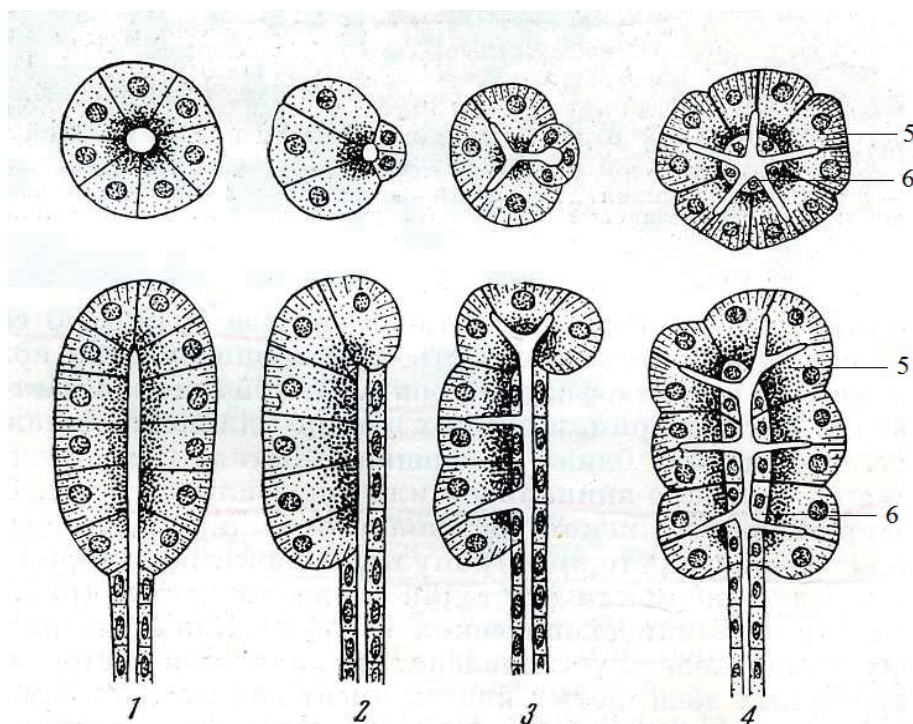


Рисунок – Схематическое изображение соотношений вставочных и концевых отделов поджелудочной железы. Верхний ряд – поперечные срезы, нижний ряд – продольные срезы

1 – секреторный концевой отдел располагается на конце вставочного отдела; 2 – секреторный концевой отдел присоединяется к вставочному сбоку; 3 – на вставочном отделе сбоку располагается несколько секреторных отделов; 4 – вставочный отдел располагается внутри секреторного отдела; 5 – ацинарные клетки; 6 – центрoацинарные клетки (по М. Циммерману)

Крупные междольковые, главный и добавочный протоки выстланы однослойным столбчатым эпителием, в составе которого нарастает количество бокаловидных (муцинообразующих) и эндокринных клеток. Мукоидный секрет придает панкреатическому соку вязкость и выполняет защитную функцию. Снижение секреции воды и увеличение доли слизи может препятствовать транспорту секрета в протоковой системе вплоть до обтурации протоков в результате образования слизисто-белковых пробок. Эндокринные клетки протоков – I-эндокриноциты – вырабатывают холецистокинин (панкреозимин), стимулирующий экзокринную секрецию поджелудочной железы и сокращение желчного пузыря [14]. Стенка главного (Вирсунгова) протока в соединительнотканной основе содержит мелкие слизистые железы и пучки циркулярно расположенных гладких миоцитов, формирующих сфинктер в месте впадения в 12-перстную кишку в области большого дуоденального сосочка. На его внутренней поверхности располагаются небольшие карманообразные клапаны. Добавочный, или Санториниев, проток открывается в 12-перстную кишку через малый дуоденальный сосочек и также снабжен сфинктером [15].

В настоящее время протоки поджелудочной железы рассматривают не только как активную транспортную дренажную систему, участвующую в функции элиминации секрета, регуляции состава и свойств панкреатического сока, но и систему обеспечения резервуарных и защитных способностей поджелудочной железы [15, 21]. В протоках внутридолькового и междолькового отделов дуктального дерева у человека обнаружены участки резкого расширения их просвета, являющиеся микрорезервуарами панкреатического сока. Детальные гистологические исследования показали наличие в них клапанных структур в виде створчатых, полипообразных, угловых клапанов и мышечно-эластических подушек, которые определяют антеградный транспорт секрета, его депонирование и высвобождение из микрорезервуаров [16, 20]. На основании результатов данных клинико-экспериментальных исследований сформулирована теория, согласно которой поджелудочная железа рассматривается как система ацино-дуктальных секреторно-транспортных модулей, а совокупность протоков с обнаруженными в них клапанными структурами и микро-депо секрета представлена в качестве его транспортного компонента [17]. Обоснована возможность с помощью модулей изменять объем и состав секрета, поступающего в 12-перстную кишку. Кроме того, показано, что из микро-резервуаров через фенестрированную стенку протоков в зависимости от величины люминального давления компоненты секрета могут транспортироваться («уклоняться») через интерстиций в лимфо- и кровотоки [18].

Механизмы протоковой секреции. Для изучения механизмов секреции бикарбонатов, воды, модификации ионного состава панкреатического сока предложено несколько экспериментальных моделей с использованием разных животных, среди которых, учитывая большую схожесть морфофункциональной характеристики протоков поджелудочной железы с таковыми у человека, отдается предпочтение морским свинкам. Максимальная концентрация HCO_3^- в поджелудочном соке морской свинки, также как и у человека, достигает 150 ммоль/л, что является главной особенностью дуктальной секреции, в то время как мыши и крысы секретируют сок, содержащий 50 и 70 ммоль/л, соответственно [3].

Транспорт катионов. Одновалентные катионы поджелудочного сока представлены в основном Na^+ и K^+ . Их концентрации близки к концентрациям катионов в плазме крови, изменяются при изменении концентрации последних, но в основном не зависят от скорости секреции. Доставка электролитов из плазмы крови через базолатеральную мембрану протоковых клеток происходит с помощью активных транспортных процессов с затратой энергии метаболизма. Один из механизмов транспорта электролитов обеспечивается Na^+/K^+ -АТФазной помпой и K^+ каналами, которые экспрессированы в протоковых клетках [19]. Они генерируют трансмембранный Na^+ и K^+ градиенты и отрицательный мембранный потенциал. Используя энергию гидролиза АТФ, Na^+/K^+ помпа активно выводит из клеток 3 иона Na^+ в обмен на 2 внеклеточных иона K^+ , поддерживая таким образом низкую внутриклеточную концентрацию Na^+ и высокую – K^+ . Образующийся отрицательный мембранный потенциал имеет существенное значение для секреции HCO_3^- с помощью электрогенных транспортеров [20]. С другой стороны, натриевый насос способствует возвращению ионов H^+ из протоковых клеток в плазму крови в обмен на ионы Na^+ .

Транспорт анионов. Главными анионами поджелудочного сока являются HCO_3^- и Cl^- . Установлено, что существуют реципрокные отношения между бикарбонатами и хлоридами, что обуславливает постоянство суммы концентраций обоих анионов в процессе секреции [21, 22]. Она приблизительно равна сумме ионов K^+ и Na^+ . Поэтому при стимуляции, например, секретинном, когда уровень секреции эпителия протоков возрастает, повышается концентрация HCO_3^- и одновременно снижается концентрация Cl^- , поскольку сумма анионов не может превышать неизменную сумму катионов.

Вопрос о механизмах образования и выделения HCO_3^- поджелудочного сока – наиболее сложный и дискуссионный [2, 3, 23]. Концентрация ионов бикарбоната в поджелудочном соке во время секреции поджелудочной железы у человека достигает 150 ммоль/л, что в 5 раз пре-

вышает их содержание в плазме крови. Полагают, что именно бикарбонат плазмы является источником CO_2 для образования HCO_3^- поджелудочного сока. Двуокись углерода, как продукт клеточного окислительного метаболизма, имеет здесь второстепенное значение, составляя не более 10% общего бикарбоната сока. Панкреатическую протоковую секрецию бикарбонатов можно представить в виде комплексного процесса, опосредованного координированной функцией белков-переносчиков, которые экспрессированы в апикальной и базолатеральной мембранах протоковых клеток [8].

На первом этапе данного процесса происходит поступление исходных веществ из крови через базолатеральную мембрану и накопление HCO_3^- в протоковых клетках. Рассматривается два механизма переноса HCO_3^- – прямой (через сопряженные переносчики $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) и непрямой. При прямом механизме поступление HCO_3^- через базолатеральную мембрану протоковых клеток опосредовано электрогенным переносчиком NBCe1-B, которому принадлежит решающая роль [20]. Частично перенос HCO_3^- через базолатеральную мембрану в протоковые клетки может быть также опосредован обменником NHE1 (Sodium hydrogen exchanger1). Однако NBCe 1-B использует Na^+ градиент более эффективно, транспортируя 1Na^+ и 2HCO_3^- , чем электронейтральный NHE1 со стехиометрией $1\text{Na}^+ : 1\text{HCO}_3^-$ [24]. При непрямом механизме CO_2 диффундирует через базолатеральную мембрану внутрь протоковых клеток из крови (90%) или является продуктом клеточного окислительного метаболизма (10%). Под влиянием карбоангидразы, локализуемой в зоне мембраны, CO_2 взаимодействует с водой, образуя угольную кислоту [25]. Последняя диссоциирует на ионы бикарбоната и водорода. Ионы водорода возвращаются в кровь и активно обмениваются на ионы натрия.

На втором этапе HCO_3^- через апикальную мембрану протоковых клеток выделяется в просвет протоков. Секреция бикарбонатов происходит с помощью анионных каналов и белков-переносчиков. Последние усовершенствования физиологических, клеточных и молекулярных технологий во многом способствовали установлению молекулярной идентификации, локализации, функции и регуляторных механизмов ионных транспортеров протоковых клеток. Регуляторные клеточные механизмы, которые включают обмен Cl^- и некоторые киназы и фосфатазы, являются сигнальными трансдукторами и оказывают воздействие на транспортеры, чтобы координировать и интегрировать секреторный процесс. Основные транспортные белки, локализуемые в апикальной мембране, – CFTR и SLC26. CFTR был открыт как мутировавший белок у пациентов с муковисцидозом [26]. Де-

фект CFTR приводит к уменьшению секреции бикарбонатов. Этот переносчик функционирует как анионный (Cl^- и HCO_3^-) канал, через который ионы диффундируют по электрохимическому градиенту, в течение физиологической стимуляции CFTR активируется с помощью AMP/PKA пути. Предполагается, что когда Cl^- присутствует в физиологической концентрации (выше чем 10 ммоль) в просвете панкреатических протоков, CFTR функционирует как Cl^- канал и ограничивает перенос HCO_3^- . Однако, когда концентрация Cl^- падает ниже 10 ммоль, транспорт анионов избирательно изменяется, увеличивая секрецию HCO_3^- в просвет протоков [21, 22]. Характерно, что проницаемость CFTR для HCO_3^- не фиксирована и может динамично модулироваться белковой киназой WNK1. Низкая концентрация Cl^- триггирует активацию WNK1, которая в свою очередь действует на CFTR, увеличивая проницаемость для HCO_3^- [21]. Кроме функционирования в роли Cl^- и HCO_3^- канала, CFTR участвует в формировании макромолекулярных комплексов с другими транспортными и регуляторными белками апикальной мембраны [27]. Особое значение придается его связям с SLC анионными обменниками. SLC представлены переносчиками семейств 4 (SLC4A2) и 26 (SLC26A3 и SLC26A6), опосредующими обмен анионов хлора и бикарбоната [22, 28, 29]. Благодаря этим транспортным белкам, обеспечивается высокая концентрация HCO_3^- и объем поджелудочного сока [4, 27]. Предполагается функциональное взаимодействие CFTR также с Na^+ и K^+ каналами, $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ переносчиками и аквапориновыми водными каналами [30, 31].

Транспорт воды. Длительное время считалось, что вода от базолатеральной к люминальной поверхности протоковых клеток транспортируется парацеллюлярным путем в результате осмотического градиента, создаваемого движением Na^+ и HCO_3^- . Однако в настоящее время доказано, что транспорт воды, по крайней мере частично, происходит также трансцеллюлярным путем и опосредован аквапориновыми водными каналами (AQP). Аквапорины проницаемы не только для воды, но и для катионов [32, 33]. Среди 13 AQP, экспрессированных в поджелудочной железе разных млекопитающих, AQP1 и AQP5 являются наиболее многочисленными и важными водными каналами протоковых клеток. Они определяются у разных видов либо в обоих – люминальной и базолатеральной мембранах клеток, либо только в одной из них [34]. У человека AQP1 экспрессирован в люминальной и базолатеральной мембранах, а AQP5 – только в люминальной мембране дуктальных клеток протоков [35]. Индивидуальная роль разных аквапоринов еще не установлена.

Выводы

Таким образом, протоки поджелудочной железы представляют собой активную транспортную систему, в которой секреция основного объема жидкости и электролитов поджелудочного сока обеспечивается дуктулоцитами внутريدольковых и междольковых протоков парацеллюлярным и трансцеллюлярным путями. Наиболее важным ионом в дуктальной секреции является HCO_3^- , транспорт которого опосредуется взаи-

модействием различных белков-переносчиков. Среди них можно выделить такие основные транспортеры через базолатеральную мембрану, как NBCe1-B, NHE1, AE2, а через люминальную – SLC26A6 и CFTR. Однако их точные роли ещё до конца не выяснены. Дальнейшее изучение распределения и взаимодействия транспортеров в разных отделах дуктального дерева будет способствовать усовершенствованию наших знаний о механизмах дуктальной секреции.

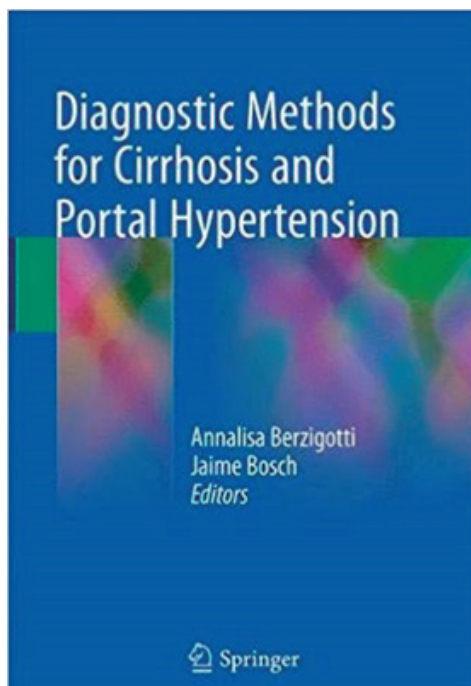
References

- Shubnikova EA. Podzheludochnaja zheleza: svjaz anatomii, fiziologii i patologii [Pancreas: the connection of anatomy, physiology and pathology]. Moskva: Izdatelstvo MGU; 1996. 256 p. (Russian).
- 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.
- 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(1-2):1-18.
- Steward MC, Ishiguro H, Case RM. Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annu Rev. Physiol.* 2005;67:377-409.
- Maev IV, Kucherjavjy JuA. Bolezni podzheludochnoj zhelezy [Diseases of pancreas]. Moskva: Medicina; 2008. 558 p. (Russian).
- Ohana E, Yang D, Shcheynikov N, Muallem S. Diverse transport modes by the solute carrier 26 family of anion transporters. *J. Physiol.* 2009;587(Pt 10):2179-2185. doi: 10.1111/jphysiol.2008.164863.
- Wilschanski M, Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013;3(5):a009746. doi: 10.1101/cshperspect.a009746.
- Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. *Pancreas.* 2015;44(8):1211-1233. doi: 10.1097/MPA.0000000000000421.
- Korotko GF. Sekretcija podzheludochnoj zhelezy [Secretion of the pancreas]. 2nd ed. Krasnodar: Izdatelstvo KGMU; 2005. 312 p. (Russian).
- Case RM, Argent BE. Pancreatic duct cell secretion: control and mechanisms of transport. In: VLW Go, Dimagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 301-350.
- Burghardt B, Nielsen S, Steward MC. The role of aquaporin water channels in fluid secretion by the exocrine pancreas. *J. Membr. Biol.* 2006;210(2):143-153. doi: 10.1007/s00232-005-0852-6.
- Burghardt B, Elkaer ML, Kwon TH, R6cz GZ, Varga G, Steward MC, Nielsen S. Distribution of aquaporin water channels AQP1 and AQP5 in the ductal system of the human pancreas. *Gut.* 2003;52(7):1008-1016.
- Lightwood R, Reber HA. Micropuncture study of pancreatic secretion in the cat. *Gastroenterology.* 1977;72(1):61-66.
- Lojt AA, Zvonarev EG. Podzheludochnaja zheleza: svjaz anatomii, fiziologii i patologii [Pancreas: link of anatomy, physiology and pathology]. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii.* 2013;16(3):48-53. (Russian).
- Korotko GF. Sekretcija podzheludochnoj zhelezy: ot pavlovskih nachal k nastojashemu [Secretion of the pancreas: from the Pavlov's elements to the present time]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2014;(3):4-12. (Russian).
- Voskanjan SJe. Morfofunkcionalnaja organizacija podzheludochnoj zhelezy i kliniko-jeksperimentalnye aspekty ostrogo posleoperacionnogo pankreatita [Morphofunctional organization of the pancreas and clinical and experimental aspects of acute postoperative pancreatitis] [masters thesis]. Moskva: Institut hirurgii imeni A.V. Vishnevskogo; 2013. 48 p. (Russian).
- Korotko GF, Voskanjan SJe. Morfofunkcionalnaja organizacija sekretornoj dejatelnosti podzheludochnoj zhelezy (novaja paradigma) [Morphofunctional organization of secretory activity of the pancreas (new paradigm)]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2003;3:43-46. (Russian).
- Korotko GF, Voskanjan SJe. Reguljatornye kontury korrekcii sekretcii podzheludochnoj zhelezy [The regulatory contours of the pancreatic secretion]. *Uspehi fiziologicheskij nauk.* 2005;36(3):45-55. (Russian).
- Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J, Watt-Boolsen S, Worning H. Pancreatic response and plasma secretin concentration during infusion of low dose secretin in man. *Scand. J. Gastroenterol.* 1978;13(3):305-311.
- Muallem S, Loessberg PA. Intracellular pH-regulatory mechanisms in pancreatic acinar cells. I. Characterization of H⁺ and HCO₃⁻ transporters. *J. Biol. Chem.* 1990;265(22):12806-12812.
- 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⁻]_i and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology.* 2010;139(2):620-631. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.004.
- Shcheynikov N, Wang Y, Park M, Ko SB, Dorwart M, Naruse S, Thomas PJ, Muallem S. Coupling modes and stoichiometry of Cl⁻/HCO₃⁻ exchange by slc26a3 and slc26a6. *J. Gen. Physiol.* 2006;127(5):511-524. doi: 10.1085/jgp.200509392.
- Bruce JI, Shuttleworth TJ, Giovannucci DR, Yule DI. Phosphorylation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in parotid acinar cells. A mechanism for the synergistic effects of cAMP on Ca²⁺ signaling. *J. Biol. Chem.* 2002;277(2):1340-1348. doi: 10.1074/jbc.M1066092007
- Gross E, Hawkins K, Abuladze N, Pushkin A, Cotton CU, Hoffer U, Kurtz I. The stoichiometry of the electrogenic sodium bicarbonate cotransporter NBC1 is cell-type dependent. *J. Physiol.* 2001;531(Pt 3):597-603.
- Delpire E, Gagnon KB, SPAK and OSR1: STE20 kinases involved in the regulation of ion homeostasis and volume control in mammalian cells. *Biochem. J.* 2008;409(2):321-331. doi: 10.1042/BJ20071324.
- Fanjul M, Alvarez L, Salvador C, Gmyr V, Kerr-Conte J, Pattou F, Carter N, Hollande E. Evidence for a membrane carbonic anhydrase IV anchored by its C-terminal peptide in normal human pancreatic ductal cells. *Histochem. Cell Biol.* 2004;121(2):91-99. doi: 10.1007/s00418-003-0616-2.
- Lee MG, Ohana E, Park HW, Yang D, Muallem S. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃⁻ secretion. *Physiol.* 2012;92(1):39-74. doi: 10.1152/physrev.00011.2011.
- Alper SL. Molecular physiology and genetics of Na⁺-independent SLC4 anion exchangers. *J. Exp. Biol.* 2009;212(Pt 11):1672-1683. doi: 10.1242/jeb.029454.
- 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.
- Agre P. Aquaporin water channels (Nobel lecture). *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2004;43(33):4278-4290. doi: 10.1002/anie.200460804.

31. Kunzelmann K. CFTR: interacting with everything? *News Physiol. Sci.* 2001;16:167-170.
32. Guggino WB, Stanton BA. New insights into cystic fibrosis: molecular switches that regulate CFTR. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006;7(6):426-436. doi: 10.1038/nrm1949.
33. Verkman AS. Novel roles of aquaporins revealed by phenotype analysis of knockout mice. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2005;155:31-55. doi: 10.1007/s10254-005-0040-1
34. Delporte C. Aquaporins in salivary glands and pancreas. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1840(5):1524-1532.
35. Burghardt B, Elkaer ML, Kwon TH, Racz GZ, Varga G, Steward MC, Nielsen S. Distribution of aquaporin water channels AQP1 and AQP5 in the ductal system of the human pancreas. *Gut.* 2003;52(7):1008-1016.

Поступила: 04.02.2019

Принята к печати: 21.02.2019



Diagnostic Methods for Cirrhosis and Portal Hypertension / ed.: A. Berzigotti, J. Bosch. – Cham : Springer, 2019. – 341 p. – ISBN 978-3030102395.

This book provides a unique up-to-date and comprehensive overview of the most important diagnostic methods available for assessing liver cirrhosis and portal hypertension.

The book covers all the significant advances made in the last 10 years in HVPG and biopsy interpretation, imaging and elastography. This is a unique and well structured book authored by senior experts in the field aimed at providing updated knowledge to the hepatology specialist and to the physicians interested in chronic liver disease.

The book starts by giving an overview of the disease, outlining the clinical needs in this field; this is followed by detailed information both on the invasive gold-standard methods (HVPG measurement, liver biopsy, endoscopy), and on the standard and emerging non-invasive methods, including serum markers of fibrosis, ultrasound-elastography, magnetic resonance elastography, ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, CT, magnetic resonance and derived methods (dynamic flow assessment).

The final part of the book is devoted to diagnostic tests in non-cirrhotic causes of portal hypertension (Budd-Chiari Syndrome, Portal vein thrombosis, idiopathic portal hypertension, etc), and in pediatric portal hypertension.

Written by a team of worldwide opinion leaders this book pays special attention to the most promising novel non-invasive methods in the field.