

Секреция поджелудочной железы: от Павловских начал к настоящему

(К 110-летию присуждения И. П. Павлову Нобелевской премии)

Г. Ф. Коротко

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения
Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

Secretion of the pancreas: from the Pavlov's elements to the present time

(To the 110-anniversary of Nobel Prize award to I.P. Pavlov)

G. F. Korotko

Federal state-funded healthcare institution Regional hospital N 2,
Ministry of Healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, Russian Federation

Цель обзора. В мемориальном ракурсе представить накопление и становление современных знаний о секреторной деятельности поджелудочной железы с акцентом на регуляцию ее ферментовыделения.

Основные положения. И. П. Павлов в острых, затем хронических опытах на фистульных собаках обосновал фазы и регуляторные механизмы экзокреции поджелудочной железы, ее адаптацию к виду принятой пищи, акцентировал в этом ферментный состав секрета. В развитии данных представлений в настоящее время установлены основные рефлекторные, паракринные и гуморальные механизмы стимуляции, ингибции и модуляции экзо- и эндо-секреции ферментов поджелудочной железой. Описаны оригинальная концепция функциональной неэквивалентности железы и модульный принцип организации ее экзокреции, срочной адаптации ферментовыделения к нутриентному составу дуоденального химуса.

Ключевые слова: поджелудочная железа, секреция, ферменты, адаптация, регуляция.

The aim of review. To present accumulation and development of modern knowledge of secretory activity of the pancreas with accent on regulation of enzyme production.

Key points. I. P. Pavlov in acute, followed by chronic experiences on fistulated dogs has proved phases and regulatory mechanisms of exocrine secretion of the pancreas, its adaptation to types of ingested food, accented in enzymatic secret pattern. In development of concepts basic reflex, paracrine and humoral mechanisms of stimulation, inhibition and modulation of exocrine and endocrine secretions of enzymes by the pancreas are revealed now. The original concept of the functional nonequipotentiality of the gland and modular principle of the organization of its exocrine secretion, acute adaptation of enzyme secretion to nutritional structure of duodenal chyme are described.

Key words: pancreas, secretion, enzymes, adaptation, regulation.

Коротко Геннадий Феодосиевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант ГБУЗ ККБ № 2. Контактная информация: korotko@rambler.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6, корп. 2

Korotko Gennady F — Dr. Sci. Biol., professor, scientific adviser of Federal state-funded healthcare institution Regional hospital N 2, Ministry of Healthcare of Krasnodar region. Contact information: korotko@rambler.ru; 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan street, 6/2

По результатам публикаций И. П. Павлова и экспертного посещения его лабораторий солидной комиссией Нобелевского комитета Ивану Петровичу Павлову 20 октября 1904 г. (по новому стилю) была присуждена Нобелевская премия, 10 декабря того же года состоялось торжественное вручение ему Диплома, Золотой медали и самой премии, 12 декабря Иван Петрович там же, в Стокгольме, выступил с Нобелевской речью. Так состоялось международное признание выдающегося научного успеха русского физиолога и его сотрудников — триумф отечественной физиологической науки [30–32].



Академик Иван Петрович Павлов — первый русский лауреат Нобелевской премии, почетный доктор Кембриджского университета, член 132 академий и обществ, старейшина физиологов мира. Научная деятельность Павлова продолжалась более шести десятилетий. С его именем связаны выдающиеся достижения в области физиологии кровообращения, пищеварения и высшей нервной деятельности.

В Дипломе лауреата начертано: «Каролинский Медико-хирургический институт, который, согласно духовного завещания, составленного 15/27 ноября 1895 года Альфредом Нобелем, имеет право присуждать Нобелевскую премию за важнейшие открытия, которыми обогатилась в последнее время физиология и медицина, постановил сего числа присудить премию сего 1904 года Ивану Петровичу Павлову в знак признания его работ по физиологии пищеварения, каковыми работами он в существенных частях пересоздал и расширил сведения в этой области. Стокгольм, 7/20 октября 1904 года. Профессорский Совет Каролинского Медико-хирургического института». В протоколе Нобелевского Комитета предметом открытия было обозначено: «за описание механизмов нервной регуляции пищеварения» ([31] с. 43).

В числе научных интересов и открытий были деятельность практически всех органов системы пищеварения в естественных условиях новаторского хронического эксперимента, установление общепринятого деления секреции пищеварительных желез на фазы, обязательный учет фермен-

товыведения желез и непараллельная секреция ферментов железами для адаптации ферментного спектра секрета к виду принятой пищи, периодичность моторики и секреции органов пищеварения, принципы регуляции эвакуации желудочного содержимого в кишечник и многое великозначимое другое. Однако исследование секреции поджелудочной железы и ее регуляции занимало И. П. Павлова со студенческих лет на протяжении всего его творческого долголетия.

Вопреки предупреждению выдающегося немецкого физиолога Р. Гейденгайна по поводу трудностей в изучении поджелудочной железы, сказавшего «... я должен откровенно признаться, что еще ни разу не предпринимал никаких опытов столь богатых собачьими жертвами и столь бедных собственными результатами» ([39] с. 97), студенты Петербургского университета И. Павлов и М. Афанасьев под руководством блестящего экспериментатора их учителя И. Ф. Циона исследовали роль нервной системы в секреции поджелудочной железы. Их работа была удостоена Золотой медали и опубликована в авторитетном немецком журнале в 1878 г. [41]. В дальнейшем опыты были продолжены и доказано стимулирующее панкреатическую секрецию влияние блуждающих нервов и торможение ее болевыми воздействиями и при снижении кровоснабжения органа [36–40].

В 1879 г. И. П. Павлов предложил разработанную им операцию хронической фистулы протока поджелудочной железы. В экспериментах на оперированных таким образом собаках были получены результаты, составившие основу современных представлений о панкреатической секреции и механизмах ее регуляции. В лаборатории И. П. Павлова устанавливаются различия секреции поджелудочной железы в ответ на скормливание фистульным животным разных видов пищи [38, 40], адаптации секреции ферментов к перевариванию ее нутриентов. Важным было открытие Н. П. Шеповальниковым (1899 г.) синтезируемой в дуоденальной слизи оболочке энтерокиназы (энтеропептидазы), которая активирует трипсиноген панкреатического секрета. Образующийся в результате этого трипсин активирует другие панкреатические зимогены — химотрипсиногены, катепсины, проэластазы, прокарибоксидазы, профосфатазы. Это открытие явилось колоссальным успехом энзимологии и физиологии. Уже в наши дни московскими биохимиками установлено, что и энтерокиназа синтезируется дуоденальными эпителиоцитами в виде зимогена, который активируется дуоденальным ферментом дуоденазой также по механизму его ограниченного протеолиза [9, 30].

И. П. Павлов, воспитанный на идеях нервизма, на протяжении всей жизни был проводником и горячим их сторонником. Согласно этим идеям,

нервная система имеет ведущее значение в регуляции всех физиологических функций. В полной мере ученый относил данное положение к регуляции секреции поджелудочной железы, в том числе к открытому в павловской лаборатории И. Л. Долинским (1894 г.) явлению стимуляции панкреатической секреции закислением полости двенадцатиперстной кишки. Полагали, что это обеспечивается дуодено-панкреатическим кислотным рефлексом, механизм которого пытались доказать Л. Б. Попельский и И. П. Павлов (1896–1901 гг.), М. Е. Вертгеймер и М. Лепаж (1901–1902 гг.).

Обе научные школы в экспериментах на животных применяли методы разрушения афферентной и эфферентной иннервации поджелудочной железы, центральной части предполагаемого рефлекса. Однако кислотная дуодено-панкреатическая стимуляция секреции железы такими приемами не исключалась. Эти настойчивые поиски подготовили открытие английскими физиологами У. М. Бейлисом и Э. Г. Старлингом гуморальной природы стимуляции секреции поджелудочной железы (1902 г.). Гуморальный фактор, высвобождаемый дуоденальной слизистой под действием на нее кислоты, был назван секретинном и впервые обозначен общепризнанным ныне термином «гормон». Открытие явилось началом эндокринологии пищеварительного тракта, в котором синтезируется более 30 регуляторных пептидов и аминов. В дальнейшем доказывается единство рефлекторной, паракринной и эндокринной регуляции экзокреции ферментов и электролитов ацинарными и дуктальными glanduloцитами поджелудочной железы [18].

В павловской лаборатории было установлено, что предотвращение поступления панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, в том числе потеря сока через фистулу, вызывает на первых порах гиперсекрецию железы, а возвращение секрета в кишку тормозит секрецию. Так состоялось открытие возвратного торможения секреции поджелудочной железы. В дальнейшем была доказана роль в нем действия на дуоденальную слизистую бикарбоната и особенно панкреатических ферментов.

Данному явлению посвящены исследования многих лабораторий мира. Обнаружено, что возвратное торможение обеспечивается несколькими механизмами, но в основном М-холинергическим и холецистокининовым [15, 18] путем снижения компонентами панкреатического секрета релизинга эндокриноцитами дуоденальной слизистой секретина и холецистокинина (ХЦК). Последний в естественных условиях является паракринным стимулятором ХЦК-рецепторов вагусных афферентов [10, 19].

Нами доказано, что возвратное торможение секреции может быть генерализованным, когда снижается дебит выделения всех компонентов

секрета, и селективным, при котором каждый компонент секрета, будучи введен в полость двенадцатиперстной кишки, тормозит преимущественно секрецию введенного компонента панкреатического сока. Такая ингибция секреции снижается одновременным введением в кишку специфического для фермента нутриента. Этим обеспечивается соответствие секреции ферментов количеству того или иного нутриента в дуоденальном химусе. Немаловажно, что не только солюбилизованные в химусе, но и адсорбированные дуоденальной слизистой панкреатические гидролазы обладают эффектом снижения их экзокреции поджелудочной железой [18]. Это можно рассматривать в качестве одного из механизмов сопряжения полостного и пристеночного кишечного пищеварения.

В павловской же лаборатории установлено «всасывание» панкреатического сока и его ферментов в кровь из протоков поджелудочной железы после их перевязки. Открытое явление получило название «уклонения» ферментов. Теперь известно, что оно происходит и в условиях нормальной деятельности железы.

Развитие павловских представлений о саморегуляции и регуляции секреции поджелудочной железы продолжается, в том числе на протяжении ряда лет нашим коллективом физиологов и клиницистов. Результаты работ отечественных и зарубежных коллег обобщены в ряде публикаций [14, 17–19, 22].

На рис. 1 представлены три контура саморегуляции экзокреции поджелудочной железы. Первый (I) — дуодено-панкреатический контур, через него производятся стимулирующие и ингибирующие рефлекторные и гуморальные влияния в третью фазу панкреатической секреции с механо- и хеморецепторов дуоденальной оболочки и ее эндо- и паракринных продуцентов регуляторных пептидов и аминов. Стимулятором этих рецептирующих афферентных структур является дуоденальный химус как раздражитель механо- и хеморецепторов дуоденальной стенки; действенными физико-химическими факторами химуса установлены: рН, нутриенты, продукты их гидролиза, осмотическое давление, температура, степень гомогенности, ферментативная активность. В роли стимуляторов ациноцитов и, следовательно, экзокреции панкреатических ферментов выступают (а): ацетилхолин, холецистокинин, гастрин релизинг пептид, гастрин, секретин, инсулин, NO, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид, пептид гисцидин изолейцин, норадреналин (через β -адренорецепторы). Ингибируют секрецию ферментов ациноцитами (а): соматостатин, глюкагон, субстанция Р, энкефалины, кальцитонин и его релизинг-фактор, желудочный ингибирующий пептид, панкреатический полипептид, кортикотропин, пептид YY, норадреналин (через α -адренорецепторы) [18, 19].

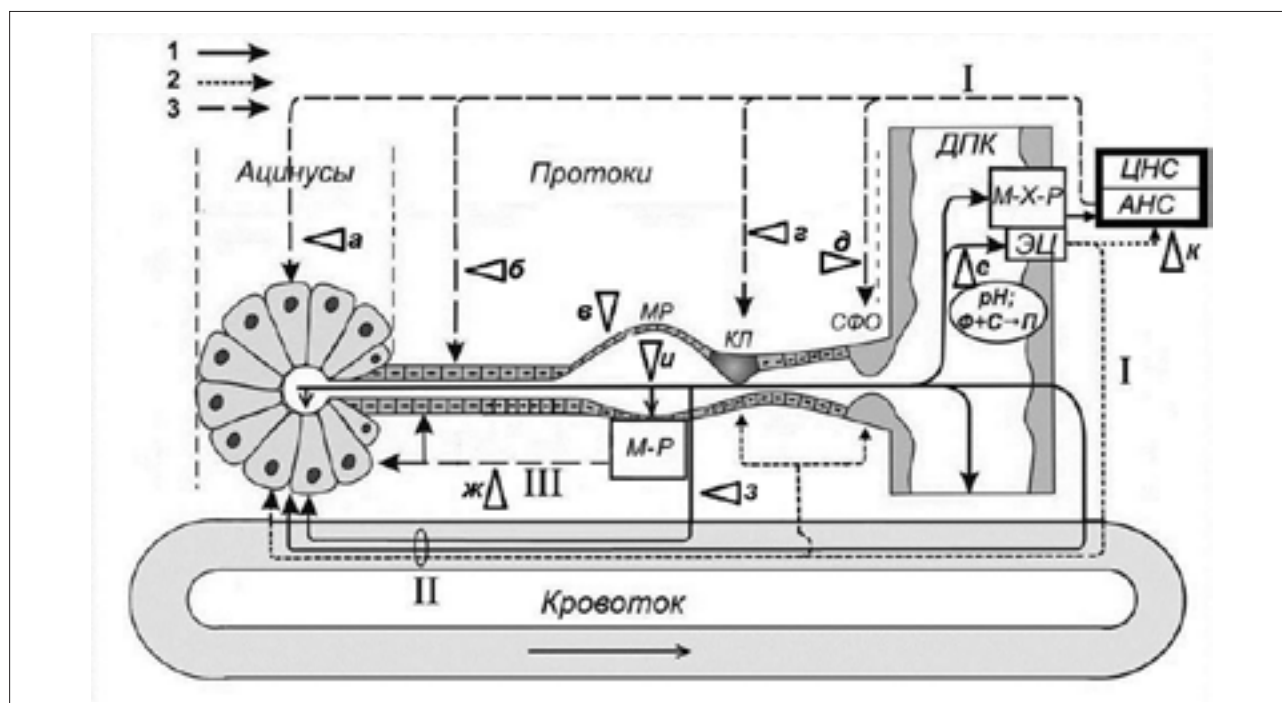


Рис. 1. Контурь (I, II, III) саморегуляции секреции поджелудочной железы и возможные влияния (<) на них: I — дуодено-панкреатогландулярный; II — гемато-панкреатогландулярный; III — дуктуло-панкреатогландулярный

М-Р и Х-Р — механо- и хеморецепторы; МР — микрорезервуары секрета, СФО — сфинктер Одди; ЭЦ — энтеринициты; ДПК — двенадцатиперстная кишка. рН; $\text{Ф} + \text{С} \rightarrow \text{П}$ — фермент + субстрат $\rightarrow$ продукт — комплекс химуса; ЦНС — центральная нервная система; АНС — автономная нервная система; 1 — секрет, его ферменты, электролиты; 2 — регуляторные пептиды; 3 — нейропроводниковые влияния

Стимуляторами дуктулоцитов и, следовательно, экзосекреции воды и гидрокарбонатов, определяющих объем, вязкость и величину рН секрета, выступают (б): секретин, вазоактивный интестинальный пептид, ацетилхолин, холецистокинин, нейротензин, гастрин, рилизинг пептид, пептид гисцидин изолейцин, L-DOPA. Ингибируют секрецию дуктулоцитов, уменьшая объем секреции и дебит электролитов (б): соматостатин, субстанция Р, адреналин, простагландины (Е), кортикотропин, пептид YY, панкреатический полипептид, кальцитонин, глюкагон, вазопрессин [18, 19]. Существенно конкретизирован молекулярный механизм секреции бикарбонатов дуктулоцитами поджелудочной железы человека [59].

Легко заметить наличие общих селективных стимуляторов и ингибиторов ациноцитов и дуктулоцитов поджелудочной железы, имеющих разные пороги рецепторов на их базолатеральных мембранах. Это позволяет изменять объем и свойства панкреатического секрета.

В реализации секреторных эффектов принимает участие и второй (II) гемато-панкреатогландулярный контур саморегуляции и регуляции экзосекреции поджелудочной железы, реализуемый гормонами и ферментами, транспортируемыми кровотоком. Немаловажно, что разные ее стимуляторы в неодинаковой мере повышают экзосекрецию разных ферментов. Рефлекторные

и гуморальные стимуляторы М-холинорецепторов ацинусов преимущественно повышают секрецию панкреатических протеиназ [44], NO-эргический механизм особо эффективен в стимуляции секреции α -амилазы [44, 52]; в стимуляции секреции липазы наиболее эффективен нейротензин [18]. Стимуляция разных рецепторов холецистокинина (их четыре типа) усиливает секрецию разных ферментов неодинаково [15, 19]. И, наконец, варьирование соотношения секретина и октапептида холецистокинина во внутривенно вводимой смеси этих пептидов меняет ферментный спектр панкреатического экзосекрета [18].

В протоках поджелудочной железы происходят синтез и секреция дуктальной слизи, выполняющей защитную роль (как желудочной и дуоденальной слизи). Стимуляция ее проводится рефлекторными и гуморальными механизмами, а также посредством Ca^{+2} -зависимого механизма, в роли его индукторов выступает трипсин секрета, действующий на *протеиназо-активируемые рецепторы* (ПАР-2) [8, 14, 45, 50, 51, 53, 56, 61].

Выведение экзосекрета из протоковой системы железы происходит под секреторным давлением в зависимости от его градиента, сопротивления току секрета, в том числе в прямой зависимости от вязкости последнего. Протоковая система — это не пассивная система эластичных трубок разного диаметра, а активный транспорт-

ный компонент секреции поджелудочной железы, снабженный механорецепторами, гладкомышечными волокнами и отдельными лейомиоцитами, активными и пассивными клапанами. Наконец, на выходе секрета и желчи образован сложный по строению и регуляции сфинктер Одди [2, 10, 11, 15, 18, 20].

Микрорезервуары, будучи снабжены эластическими волокнами и лейомиоцитами, депонируют секреты, регулируемы (*в*), изменяют объем заключенного в них секрета в зависимости от его люминального давления [2, 18, 54, 55, 60]. Оно, в свою очередь, определяется темпом притока секрета в депо и оттока из него. Последний зависит от состояния расположенных дистальнее микрорезервуаров клапанов. Их сокращение лейомиоцитами открывает клапан, увеличивает просвет протока и способствует оттоку секрета из депо и протоков данного микрорегиона железы. Расслабление клапанов перекрывает отток секрета из них. Это регулируемый миотропными посредниками процесс (*з*). В наших исследованиях в роли миотоника установлен окситоцин, под действием которого активные клапаны сокращаются, в результате происходит оптимизация оттока секрета из железы [2, 21, 22, 25]. Кстати, в прежних экспериментальных работах нами было выявлено: окситоцин повышает секрецию поджелудочной железы [26], что, можно, связать с участием в данном эффекте транспортного протокового компонента.

Дротаверин и холецистокинин (и его аналог — церулеин), наоборот, как миотоники расслабляют клапаны и препятствуют оттоку секрета, поэтому повышается его внутрипротоковое давление. Миолитики усугубляют проявления экспериментального панкреатита, и его церулеиновая модель подтверждает это. Миотоники создают обратный эффект — снижают проявления экспериментального острого панкреатита (в модели интрадуктального введения агрессивной смеси аутожелчи и трипсина) [2, 34].

Функционирование клапанно-резервуарного аппарата протоков в естественных физиологических условиях обеспечивает переменное асинхронное участие регионов железы в формировании объема и состава смешанного секрета, поступающего в двенадцатиперстную кишку, так как повышение внутрипротокового и внутрирезервуарного давления раздражает (*и*) механорецепторы данного региона и тормозит экзосекрецию его glanduloцитов (III контур саморегуляции) [18]. Это лежит в основе модульной морфофункциональной организации секреторной адаптированной секреции поджелудочной железы. Аналогичные морфофункциональные структуры характерны для протоковой системы крупных слюнных и поджелудочной желез человека [28, 29]. Видимо, их наличием можно объяснить чередование функционирования регионов слюнных желез, обнаружен-

ное школой Г.В. Фольборта, одного из учеников И.П. Павлова [43].

Нами обращено внимание на то, что из микрорезервуаров секрета в зависимости от величины его люминального давления секрет «уклоняется» в интерстиций, лимфо- и кровоток [22]. Их ферменты по принципу отрицательной обратной связи тормозят (*к*) секрецию ациноцитов, что имеет регуляторное и защитное значение. Ферменты всасываются и из тонкой кишки (*М*) [1, 24], что также играет роль защитного и гомеостатического фактора, участвуют в рециркуляции панкреатических ферментов [17].

Принципиально важно, что ациноциты являются дуакринными glanduloцитами (как и другие ферментсинтезирующие glanduloциты пищеварительных желез), т. е. синтезируемые ими гидролитические ферменты выделяются из ациноцита через его апикальную мембрану в полость ацинуса, откуда транспортируются в протоковую систему железы и в составе экзосекрета поступают в двенадцатиперстную кишку — экзосекреция ферментов; меньшее количество ферментов выводится из ациноцита, через базолатеральную мембрану поступает в лимфоток и венозный кровоток — эндосекреция ферментов [17, 48, 58]. Следовательно, ферменты поступают в кровоток путем их эндосекреции из ациноцитов, резорбции из протоковой системы (преимущественно из микрорезервуаров секрета) и полости тонкой кишки. Транспортированные в кровоток ферменты образуют пул депонированных зимогенных и активных панкреатических ферментов, адсорбированных плазменными белками и эндотелием кровеносных капилляров [17]. Эти ферменты при определенных условиях десорбируются и включаются в пул рекретируемых glanduloцитами ферментов совместно с пулом ферментов, синтезируемых в это же время ациноцитами [17]. Этим объясняется то, что количество транспортируемых в двенадцатиперстную кишку панкреатических ферментов существенно больше того количества, которое может быть синтезировано на максимуме стимулированной приемом пищи или иными путями секреции поджелудочной железы [46, 47, 57].

В управлении экзосекрецией железы и адаптацией спектра ферментов секрета к нутриентным свойствам дуоденального химуса имеют значение раздражения механо- и хеморецепторов двенадцатиперстной кишки (*ж*) и особенно восприятие данных свойств (*е*) полимодальными энтериноцитами. Ведущее значение имеют рН химуса и соотношение в нем соответствующих ферментов, субстратов и продуктов гидролиза последних ($\Phi + C \rightarrow \Pi$). Относительный избыток в химусе фермента селективно и при большом избытке генерализованно тормозит секрецию ферментов посредством ингибции холинергических и холецистокинергических (возможно, секретинергических) стиму-

лирующих влияний на секрецию поджелудочной железы по принципу ее возвратного торможения. В реализации процесса принимают участие и другие механизмы [10, 18].

Во времена И. П. Павлова постулировалась топографическая эквипотенциальность экзокреторной деятельности поджелудочной железы. И. П. Павлов даже предлагал исследовать экзокрет добавочного панкреатического протока, выведенного наружу в кожную рану, для характеристики экзокреции по главному протоку и всей железы, полагая секреты двух протоков равнозначными. Однако исследование секрета добавочного протока с указанной целью не удалось (да и не у всех собак этот проток есть или имеет достаточный дебит секрета), а позже было доказано различие секреции изолированных желудочков большой и малой кривизны, передней и задней стенок желудка [12, 42]. Аналогичный принцип предполагался в характеристике всей желудочной секреции изолированного по Павлову фундального желудочка. Нами были установлены различия ферментативной активности панкреатических секретов правой и левой частей железы собак, ранее —

секретов, полученных из главного и добавочного протоков их желез [18, 21], а также различие спектра ферментов и динамики секретов головки и хвоста железы после ее медиальной резекции у человека [23, 35]. И, наконец, была разработана методика дренирования нескольких (пяти–восьми) секреторных регионов поджелудочной железы в острых опытах на собаках [2, 4]. В этих опытах была продемонстрирована количественная и качественная асинхронность стимулированной разными методами секреции регионов железы [3].

Результаты экспериментов с участием секреции отдельных секреторных регионов поджелудочной железы показали их чрезвычайную вариабельность по выделению различных панкреатических ферментов. Однако данная вариабельность минимизировалась в суммарной секреции всех регионов железы, т. е. происходила интеграция ее секреторных регионов в обеспечении экзокреции всего стимулированного или ингибированного органа [2, 3, 18]. Ранее регуляторную связь между частями железы мы наблюдали в виде торможения экзокреции региона, дренируемого ее добавочным протоком в ответ на повышение гидростатического давления в регионе железы, дренируемом главным протоком [18].

В завершение описания цикла этих клинико-экспериментальных исследований назовем установленное нами проксимально-дистальное различие сенсорных порогов дуоденальной слизистой для разных панкреатических ферментов, вызывающих селективное возвратное торможение их экзокреции [18, 19]. Такие сенсорные различия в управлении секрецией поджелудочной железы установлены и у человека [35].

На основании результатов клинико-экспериментальных исследований нами была сформулирована теория (признанная открытием [25]) морфофункциональной модульной организации секреции поджелудочной железы. По нашим представлениям, поджелудочная железа — это система гетеропотенциальных по управлению ацинодуктулярных секреторно-транспортных модулей. Под таким модулем мы понимаем совокупность панкреатических ацинусов и дуктулоцитов, составляющих секреторный компонент модуля, а также систему протоков с их

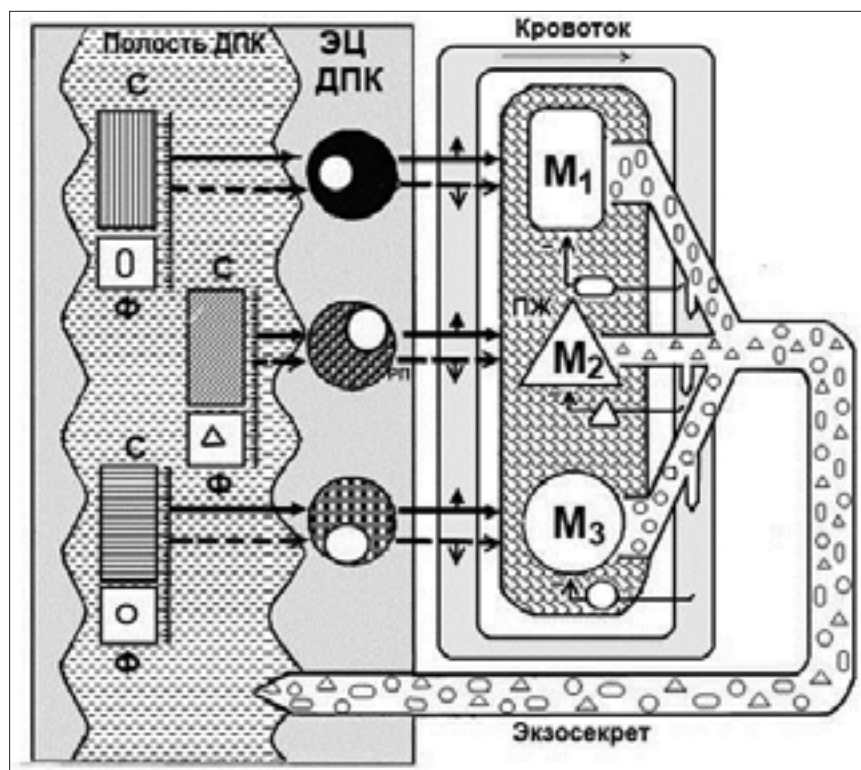


Рис. 2. Принцип адаптогенной пептидергической стимуляции и ингибирования секреции панкреатических модулей субстрат-ферментными комплексами дуоденального химуса

С — субстраты нутриенты; Ф — ферменты дуоденального химуса; ДПК — двенадцатиперстная кишка; ЭЦ — энтероциты дуоденальной слизистой; РП — дуоденальные регуляторные пептиды; ПЖ — поджелудочная железа; М₁, М₂, М₃ — секреторно-транспортные модули; доо — экзо- и эндосекретированные панкреатические ферменты — протеазы, липаза, амилаза; —+— — стимулирующие и ингибирующие влияния; —> — эндосекреция и резорбция ферментов

клапанными структурами и микродепо секрета, составляющих транспортный компонент модуля, объединенных не только топографически, но и функционально специфическим механизмом управления (рис. 2). Специфичность состоит в особенностях дуоденальной хемосенсорики, в том числе рецепции ферментов дуоденальной слизи, преимущественных механизмах эфферентации glanduloцитов, их реактивности к управляющим стимулирующим и ингибирующим сигналам [18].

Микросекреторный регион органа состоит из нескольких функциональных секреторно-транспортных модулей поджелудочной железы. В конечном счете, секреция железы — это результат стимуляции и ингибирования функционально специализированных модулей [21, 25]. Варьирование их числа и вида (на рис. 2: M_1 , M_2 , M_3) определяет количество и состав панкреатического секрета в ответ на прием различной пищи, особенно на состав и свойства дуоденального химуса. К его нутритивному составу срочно (и отставлено во времени) количественно адаптировано соотношение гидролитических ферментов выводимого в двенадцатиперстную кишку панкреатического секрета и ферментов, транспортируемых в лимфоток и венозный кровоток. На уровне модулей происходит дифференцированное формирование синтезированного ациноцитами пула ферментов и пула рекретируемых glanduloцитами из кровотока ферментов пищеварительных желез [19].

Иллюстрированные (см. рис. 1) и описанные выше контуры регуляции и саморегуляции панкреатической секреции и моторики протоковой систе-

мы железы, системно интегрированные в модулях, встроены в пищеварительный конвейер, идея которого сформулирована И. П. Павловым.

К настоящему времени накапливается экспериментальный и клинический материал о прикладной продуктивности разработанных с нашим участием знаний о деятельности дуодено-панкреатического комплекса в норме и при патологии [7, 8, 13, 14]. Так, установлено нарушение адаптированности секреции панкреатических ферментов при остром и хроническом панкреатитах [5, 34], дуодените [18], при механических (в том числе хирургических) травмах двенадцатиперстной кишки [27] и поджелудочной железы [6, 34], нарушении транспорта панкреатического секрета из железы при оперативных вмешательствах на желудочно-кишечном тракте (и обязательном его нарушении при операциях на поджелудочной железе) как причине послеоперационного острого панкреатита [34]. Разработаны действенные приемы профилактики этого тяжелого и частого «спутника» абдоминальных хирургических вмешательств на основе не только блокады секреторной активности железы, но и дилатации клапанов ее протоков, препятствующей транзиту по ним секрета и беспрепятственному его выделению в двенадцатиперстную кишку. Изложение этого направления секреторной деятельности поджелудочной железы не является предметом настоящего мемориального обзора. Заинтересованных в клиническом аспекте вышеописанных закономерностей ферментовыделительной деятельности поджелудочной железы адресуем к недавним публикациям С. Э. Восканяна и соавторов, его докторской диссертации.

Список литературы

1. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии. Врач дело 2000; 2 (1051):3-11.
1. Veremeyenko K.N., Dosenko V.E., Kizim A.I., Terzov A.I. Mechanisms of medical action of system enzyme treatments. The doctor business 2000; 2:3-11.
2. Восканян С.Э. Морфофункциональная организация поджелудочной железы и клинико-экспериментальные аспекты острого послеоперационного панкреатита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 48 с.
2. Voskanyan S.E. Morphofunctional organization of the pancreas and clinical and experimental aspects of acute postoperative pancreatitis: Author's abstract MD degree thesis. Sciences. M., 2013.48 p.
3. Восканян С.Э., Коротко Г.Ф. Дуоденальная энзимингибция панкреатической секреции при хирургических заболеваниях: Уч.-метод. пособие. М.: Изд-во ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. 30 с.
3. Voskanyan S.E., Korotko G.F. Duodenal enzyme inhibition of pancreatic secretion at surgical diseases: educ.-method. manual. M.: Publishing house State educational institution All-Russia educational scientific methodological center, Ministry of the healthcare and social development the Russian Federation, 2006.30 p.
4. Восканян С.Э., Коротко Г.Ф. Перемежающаяся

- функциональная гетерогенность изолированных секреторных регионов поджелудочной железы. Вестн интенсивной терапии 2003; 5:51-4.
4. Voskanyan S.E., Korotko G.F. Alternating functional heterogeneity of isolated secretory regions of the pancreas. Vestn intensivnoy terapii 2003; 5:51-4.
5. Восканян С.Э., Коротко Г.Ф., Оноприев В.И., Марченко А.Г. Внешняя секреция поджелудочной железы при экспериментальном остром послеоперационном панкреатите. Экспер клин гастроэнтерол 2003; 3:86-90.
5. Voskanyan S.E., Korotko G.F., Onopriyev V.I., Marchenko A.G. Exocrine pancreas at experimental acute postoperative pancreatitis. Ekspier klin gastroenterol 2003; 3:86-90.
6. Восканян С.Э., Найденов Е.В. Функциональное состояние поджелудочной железы после клиновидной резекции дуоденальной стенки и парапанкреатической микроирригации. Вестн Клуба панкреатологов 2013; 2(19):13-6.
6. Voskanyan S.E., Naidyonov E.V. Functional state of the pancreas after wedge-shaped resection of duodenal wall and peripancreatic microirrigation. Vestn Kluba pankreatologov 2013; 2:13-6.
7. Губергриц Н.Б. Практическая панкреатология. Донецк. 2008. 318 с.
7. Gubergrits N.B. Practical pancreatology. Donetsk. 2008.318 p.

8. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2011. 404 с.
8. Gubergrits N.B., Kazulin A.N. Metabolic pancreatology. Donetsk: LLC «Swan», 2011. 404 p.
9. Замолодчикова Т.С. Сериновые протеазы в иммунной защите тонкого кишечника. Биохимия 2013; 78(3):293-302.
9. Zamolodchikova T.S. Serine protease in immune defense of small intestine. Biochemistry 2013; 78:293-302.
10. Коротко Г.Ф. Возвратное торможение в панкреатической секреции. Вестн Клуба панкреатологов 2013; 4(21):5-13.
10. Korotko G.F. Feedback braking in pancreatic secretion. Vestn Kluba pankreatologov 2013; 4:5-13.
11. Коротко Г.Ф. Дуоденальное сопряжение панкреатической эндосекреции и эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(3):13-8.
11. Korotko G.F. Duodenal interface of pancreatic endocrine secretion and evacuatory activity of gastroduodenal complex. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21:13-8.
12. Коротко Г.Ф. К методике исследования секреторной деятельности задней стенки желудка. Сб. трудов АндГосМИ. 1962. С. 128-32.
12. Korotko G.F. Technique of investigation of secretory activity of back wall of the stomach. Collected works AndGsMI. 1962. P. 128-32.
13. Коротко Г.Ф. Механизмы эффективности моно- и полиферментных препаратов в гастроэнтерологии. Вестн интенсивной терапии 2012; 5:10-3.
13. Korotko G.F. Mechanisms of mono- and polyezymatic drugs efficacy in gastroenterology. Vestn intensivnoj terapii 2012; 5:10-3.
14. Коротко Г.Ф. Протеолиз в регуляции функций системы пищеварения. Экспер клин гастроэнтерол 2013; 10:23-7.
14. Korotko G.F. Proteolysis in regulation of functions of digestive system. Ekspers klin gastroenterol 2013; 10:23-7.
15. Коротко Г.Ф. Регуляция экзокреции поджелудочной железы. Вестн Клуба панкреатологов 2010; 3:26-32.
15. Korotko G.F. Regulation of exocrine secretion of the pancreas. Vestn Kluba pankreatologov 2010; 3:26-32.
16. Коротко Г.Ф. Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами. Успехи физиол наук 2003; 34(2):21-32.
16. Korotko G.F. Recreption of enzymes and hormones of exocrine glands. Uspekhi fiziol nauk 2003; 34:21-32.
17. Коротко Г.Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. Краснодар: Изд. «ЭДВИ», 2011. 144 с.
17. Korotko G.F. Recirculation of enzymes of digestive glands. Krasnodar: editorial house: «EDVI», 2011.144 p.
18. Коротко Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. 2-е доп. изд. Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. 312 с.
18. Korotko G.F. Secretion of the pancreas. 2 ed. add. Krasnodar: KSMI publ. house, 2005. 312 p.
19. Коротко Г.Ф. Секреция ферментов поджелудочной железой. Соврем мед наука 2013. № 3. С. 6-22.
19. Korotko G.F. Secretion of enzymes by the pancreas. Sovrem med nauka, 2013. N 3. P. 6-22.
20. Коротко Г.Ф. Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(2):4-13.
20. Korotko G.F. Signal and modulating role of enzymes of digestive glands. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21:4-13.
21. Коротко Г.Ф., Восканян С.Э. Морфофункциональная организация секреторной деятельности поджелудочной железы (новая парадигма). Экспер клин гастроэнтерол 2003; 3:43-6.
21. Korotko G.F., Voskanyan S.E. Morphofunctional organization of secretory activity of the pancreas (new paradigm). Ekspers klin gastroenterol 2003; 3:43-6.
22. Коротко Г.Ф., Восканян С.Э. Регуляторные контуры коррекции секреции поджелудочной железы. Успехи физиол наук 2005; 36(3):45-55.
22. Korotko G.F., Voskanyan S.E. Regulatory outlines of pancreatic secretion treatment. Uspekhi fiziol nauk 2005; 36:45-55.
23. Коротко Г.Ф., Восканян С.Э., Гладкий Е.Ю., Макарова Т.М., Булакова В.А. О функциональных различиях секреторных бассейнов поджелудочной железы и участии ее протоковой системы в формировании свойств панкреатического секрета. Рос физиол журн им И.М. Сеченова 2002; 88(8):1036-48.
23. Korotko G.F., Voskanyan S.E., Gladkiy E.Yu., Makarova T.M., Bulgakova V.A. Functional distinctions of secretory pools of the pancreas and involvement of its ductal system in development of pancreatic secret properties. Ros fiziol zhurn im I.M. Sechenov 2002; 88:1036-48.
24. Коротко Г.Ф., Курзанов А.Н., Лемешкина Г.С. и др. О возможности кишечной резорбции панкреатических гидролаз. Мембранное пищеварение и всасывание. Рига: Зинатне, 1986. С. 61-3.
24. Korotko G.F., Kurzanov A.N., Lemeshkina G.S., et al., Potential of intestinal resorption of pancreatic hydrolases. Membrane digestion and absorbtion. Riga: Zinatne, 1986. P. 61-3.
25. Коротко Г.Ф., Оноприев В.И., Восканян С.Э., Макарова Г.М. Диплом № 256 на открытие «Закономерность морфофункциональной организации секреторной деятельности поджелудочной железы» 2004, Рег. № 309.
25. Korotko G.F., Onopriyev V.I., Voskanyan S.E., Makarova G.M. Diploma № 256 for discovery «Pattern of morphofunctional organization of secretory activity of the pancreas» 2004, reg. N 309.
26. Коротко Г.Ф., Розин Д.Г. Влияние питуитрина и окситоцина на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы. Мед журн Узб 1976; 2:34-8.
26. Korotko G.F., Rozin D.G. Effect of pituitrin and oxytocin on exocrine activity of the pancreas. Med journ Uzb 1976; 2:34-8.
27. Корсаков Г.Н., Восканян С.Э., Коротко Г.Ф. Травма дуоденальной стенки как причина развития острого панкреатита. Экспер клин гастроэнтерол 2007; 6:84-7.
27. Korsakov G.N., Voskanyan S.E., Korotko G.F. Trauma of duodenal wall as the cause of acute pancreatitis. Ekspers klin gastroenterol 2007; 6:84-7.
28. Макаров А.К., Макарова Т.М., Восканян С.Э. Взаимосвязь структуры и функции по протяжению протоковой системы поджелудочной железы. Материалы юбилейной науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. М.С. Макарова. Ставрополь, 1998. С. 49-52.
28. Makarov A.K., Makarova T.M., Voskanyan S.E. Interrelation of structure and function on extent of pancreatic ductal system. Proceedings of scient.conf., devoted to the 90th anniversary of prof. M.S. Makarov. Stavropol, 1998. P. 49-52.
29. Макаров А.К., Макарова Т.М., Восканян С.Э. Морфологический субстрат элиминационных и антирефлюксных свойств протоковой системы поджелудочной железы. Материалы юбилейной науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. М.С. Макарова. Ставрополь, 1998. С. 52-6.
29. Makarov A.K., Makarova T.M., Voskanyan S.E. Morphological substrate of elimination and antireflux properties of ductal system of the pancreas. Proceedings of scient.conf., devoted to the 90th anniversary of prof. M.S. Makarov. Stavropol, 1998. P. 52-6.
30. Морозов И.А., Воротынцева Т.И., Замолодчикова Т.С. Иммунологическое выявление синтеза и секреции дуоденазы, ее функциональная роль в протеолитическом конвейере. Рос физиол журн им И.М. Сеченова 1996; 82(5-6):114-20.
30. Morozov I.A., Vorotyntseva T.I., Zamolodchikova T.S. Immunologic detection of synthesis and secretion of duodenase, its functional role in proteolytic conveyor. Ros fiziol zhurn im I.M. Sechenova 1996; 82:114-20.
31. Ноздрачев А.Д., Марьянович А.Г., Поляков Е.Л., Сабаров Д.А., Хавинсон В.Х. Нобелевские премии по

- физиологии или медицине за 100 лет. СПб: «Гуманистика», 2002. 688 с.
31. *Nozdrachev A.D., Maryanovich A.G., Polyakov Ye.L., Sabarov D.A., Khavinson V.H.* Nobel Prizes in physiology or medicine for 100 years. SPb: «Gumanistika», 2002. 688 p.
 32. *Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., Зеленин К.Н. и др.* И.П. Павлов - первый нобелевский лауреат России. СПб: «Гуманистика», 2004. Т. 1. Нобелевская эпопея Павлова. 528 с.
 32. *Nozdrachev A.D., Polyakov Ye.L., Zelenin K.N., et al.* I.P. Pavlov - the first Nobel prize winner of Russia. SPb: «Gumanistika», 2004. Vol. 1. The Nobel eposopee of the Pavlov. 528 p.
 33. *Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., Зеленин К.Н. и др.* И.П. Павлов - первый нобелевский лауреат России. СПб: «Гуманистика», 2004. Т. 3. Ученики и последователи Павлова. 544 с.
 33. *Nozdrachev A.D., Polyakov Ye.L., Zelenin K.N., et al.* I.P. Pavlov - the first Nobel winner of Russia. SPb: «Gumanistika», 2004. Vol. 3. Pupils and followers of the Pavlov. 544 p.
 34. *Оноприев В.И., Восканян С.Э., Корсаков И.Н.* Профилактика острого послеоперационного панкреатита. Кубанский науч мед вестник 2006; 7-8(88-89):107-15.
 34. *Onopriyev V.I., Voskanyan S.E., Korsakov I.N.* Prevention of acute postoperative pancreatitis. Kuban scientific med bulletin 2006; 7-8:107-15.
 35. *Оноприев В.И., Коротко Г.Ф., Рогаль М.Л., Восканян С.Э.* Панкреатодуоденальная резекция. Аспекты хирургической техники, функциональные последствия. Краснодар, 2005. 135 с.
 35. *Onopriyev V.I., Korotko G.F., Rogal M.L., Voskanyan S.E.* Duodenopancreatectomy. Aspects of surgical technic, functional consequences. Krasnodar, 2005. 135 p.
 36. *Павлов И.П.* Внешняя работа пищеварительных желез и ее механизм: III Работа поджелудочной железы. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 2. С. 510-33.
 36. *Pavlov I.P.* Exocrine function of digestive glands and its mechanism: III activity of the pancreas. I.P. Pavlov The complete works.: 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1951. Vol. 2, bk. 2. P. 510-33.
 37. *Павлов И.П.* Дальнейшие материалы к физиологии поджелудочной железы. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 1. С. 69-87.
 37. *Pavlov I.P.* Additional data on physiology of the pancreas. I.P. Pavlov The complete works.: 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1951. Vol. 2, bk. 1. P. 69-87.
 38. *Павлов И.П.* Лекции о работе главных пищеварительных желез. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 2. С. 11-218.
 38. *Pavlov I.P.* Lecture on activity of main digestive glands. I.P. Pavlov The complete works: In 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1951. Vol. 2, bk. 2. P. 11-218.
 39. *Павлов И.П.* Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 1. 336 с.
 39. *Pavlov I.P.*, 1951. Vol. 2, bk. 1. 336 p.
 40. *Павлов И.П.* Физиология пищеварения. Лекции: 1, 19-22. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1952. Т. 5, кн. 1. С. 11-21; 162-94.
 40. *Pavlov I.P.* Physiology of digestion. Lectures: 1, 19-22. I.P. Pavlov The complete works: In 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1952. Vol. 5, bk. 1. P. 11-21; 162-94.
 41. *Павлов И.П., Афанасьев М.М.* Материалы к физиологии поджелудочной железы. И.П. Павлов Полн. собр. соч.: В 6 т. и 8 кн. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1951. Т. 2, кн. 1. С. 49-68.
 41. *Pavlov I.P., Afanas'yev M.M.* Data on physiology of the pancreas. I.P. Pavlov The complete works: In 6 vol. and 8 books. M. - L.: ed. AS of the USSR, 1951. Vol. 2, bk. 1. P. 49-68.
 42. *Уголев А.М.* Изолированный желудочек на передней стенке. Бюлл эксперим биол и мед 1957; 7:108-12.
 42. *Ugolev A.M.* Isolated ventricle on anterior wall. Bull eksperim biol i med 1957; 7:108-12.
 43. *Фольборг Г.В.* Пути развития моих исследований. Избранные труды. Киев: Изд. АН УССР, 1962. С. 60-70.
 43. *Folbort G.V.* Pathway of development of my studies. Elected works. Kiev: ed. AS UkrSSR, 1962. P. 60-70.
 44. *Case RM.* Pancreatic exocrine secretion: Mechanisms and control In: The Pancreas (Eds. H.G. Beger et al.) Blackwell Science 1998; 1. P. 63-100.
 45. *Cottrell G.S.* Roles of proteolysis in regulation of GPCR function. Review Br J Pharmacol 2013; 168:576-90.
 46. *Götze HH, Rothman SS.* Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism Nature 1975; 257:607-9.
 47. *Heinrich HC, Gabbe EE, Briiggeman L, et al.* Enteropancreatic circulation of trypsin in man Klin Wschr 1979; 57 (23):1295-7.
 48. *Isenman L, Liebow C, Rothman S.* The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands Am J Physiol 1999; 276:223-32.
 49. *Isenman LD, Rothman SS.* Transpancreatic transport of digestive enzyme Biochim Biophys Acta 1979; 585:321-32.
 50. *Kawabata A, Matsunami M, Sekiguchi F.* Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review Br J Pharmacol 2008; 153:230-40.
 51. *Kim M-H, Choi Bo-H, Jung S-R, Sernka TJ, et al.* Protease-activated receptor-2 increase exocytosis via multiple signal transduction pathways in pancreatic duct epithelial cells J Biol Chem 2008; 283 (27):18711-20.
 52. *Miyasaka K, Shinozaki H, Jimi A, Funakoshi A.* Amylase secretion from dispersed human pancreatic acini: neither cholecystokinin a nor cholecystokinin b B receptors mediate amylase secretion *in vitro* Pancreas 2002; 25 (2):161-5.
 53. *Ossovskaya VS, Ossovskaya VS, Bunnett NW.* Protease - activated receptors: Contribution to physiology and disease Physiol Rev 2004; 84:579-621.
 54. *Parry EW, Hallenbeck GA, Grindlay JM.* Pressures of the pancreatic and common ducts; values during fasting, after meals and after sphincterotomy: experimental study Arch Surg 1955; 70:757-65.
 55. *Pirola RC, Davis AE.* Effect of pressure on the integrity of the duct-acinar system of the pancreas Gut 1970; 11:69-73.
 56. *Ramachandran R, Hollenberg MD.* Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more Br J Pharmacol 2008; 153:263-82.
 57. *Rothman S, Liebow C, Isenman LC.* Conservation of digestive enzymes Physiol Rev 2002; 82:1-18.
 58. *Seifert I, Ganser R, Rendel W.* Die resorption eines proteolitischen enzyls pflanzlichen ursprunges aus dem magen-darm-trakt in das blut und die lympe von erwachsenen Z Gastroenterol 1979; 17 (1):1-8.
 59. *Sindic A, Sussman CR, Romero MF.* Primerson molecular pathways: Bicarbonate transport by the pancreas Pancreatolgy 2010; 10:660-3.
 60. *Suzuki A, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Yoshikawa T, Ko SBH, Yamamoto A, Hamada H, Hayakawa T.* 5-Hydroxytryptamine strongly inhibits fluid secretion in guinea pig pancreatic duct cells J Clin Invest 2001; 108:748-56.
 61. *Vergnolle N.* Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut Gut 2005; 54:867-74.