Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез в нетрадиционном ракурсе

Г.Ф. Коротько

ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края
Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения городская больница № 2
«Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»

Enzyme-secretory activity of digestive glands: non-conventional approach

G.F.Korotko

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

Цель обзора. Представить результаты исследований автора и его сотрудников, соответствующие литературным сведениям о транспорте ферментов пищеварительных желез в кровь, физиологическом назначении данного процесса, сигнальной роли ферментов.

Основные положения. Пищеварительные железы дуакринные. Из желез в кровоток ферменты транспортируются путем эндосекреции гландулоцитов, резорбции из выводных протоков желез и просвета тонкой кишки.

Экзосекреты желез имеют два пула ферментов: заново секретированные и рекретированные из крови. Ферменты рекретируются и непищеварительными железами. Ферменты полости желудочно-кишечного тракта и циркулирующие с кровотоком выполняют гидролитическую и сигнальную роль. Последняя реализуется в системе пищеварения и вне ее. Протоковая система желез принимает участие в регулируемом эндо-экзосекреторном перераспределении ферментов.

Заключение. Экзо-, эндосекретированные и резорбированные ферменты пищеварительных

The aim of review. To present results of original studies of the author and his collaborators, conforming to literature data on transport of digestive enzymes to blood, physiological role of this process and signal role of enzymes.

Key points. Digestive glands have dual function mode. Enzymes are transported from glands to blood flow by endosecretion of glandular cells, resorption from ducts and lumen of small intestine.

Exosecretions of glands have two pools of enzymes: de novo secreted and recreted from the blood. Enzymes are recreted by nondigestive glands as well. Enzymes of the gastro-intestinal tract lumen and circulating in the blood carry out hydrolytic and signal function. The latter is realized both within digestive system and outside of it. The gland ductal system takes part in adjustable endo- and exosecretory enzyme redistribution.

Conclusion. Endosecreted, exosecreted and resorbed enzymes of digestive glands play role not only as accelerators of nutrient hydrolysis, but also signal molecules in modulation of alimentiry and nondigestive body functions. The ductal system of glands partici-

Коротько Геннадий Феодосьевич – доктор биологических наук, профессор, научный консультант МБУЗ ГБ № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение». Контактная информация: Korotko@rambler.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 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.

желез играют роль не только катализаторов гидролиза нутриентов, но и сигнальных молекул в модуляции пищеварительных и непищеварительных функций организма. Протоковая система желез участвует в регулируемых трансформациях ферментного спектра экзосекретов.

Ключевые слова: ферменты пищеварительных желез, эндосекреция, рекреция, резорбция, сигнальная роль.

pates in adjustable transformations of enzyme spectrum of exosecretions.

Key words: enzymes of digestive glands, endocrine secretion, recretion, resorption, signal role.

Важнейшим компонентом секретов пищеварительных желез являются гидролитические ферменты, на протяжении всего пищеварительного тракта производящие в несколько этапов последовательную химическую деградацию (деполимеризацию) нутриентов пищи до стадии мономеров, которые абсорбируются слизистой оболочкой тонкой кишки и используются макроорганизмом как энергетический и пластический материал. Следовательно, гидролазы пищеварительных секретов выступают в роли важнейшего фактора жизнеобеспечения организма человека и животных. Синтез гидролитических ферментов гландулоцитами пищеварительных желез осуществляется согласно общим законам синтеза белков, и в настоящее время механизмы данного процесса детально исследованы [37]. Обеспечение дигестивной деятельности пищеварительного тракта составляет традиционный аспект экзосекреторной ферментовыделительной деятельности желез, что является предметом большинства учебных и научных публикаций.

В предлагаемой статье рассматриваются проявления ферментовыделительной деятельности пищеварительных желез, которую мы обозначили как нетрадиционную, непосредственно не направленную на реализацию гидролиза питательных веществ и явившуюся объектом нашего многолетнего исследовательского внимания.

Прежде всего обратимся к факту наличия гидролитических ферментов пищеварительных желез не в полости пищеварительного тракта (где гидролазы реализуют полостное пищеварение) и не на поверхности слизистой оболочки тонкой кишки (где гидролазы производят пристеночное пищеварение), а в составе циркулирующей крови.

Постулируются три основных пути транспорта гидролаз в кровоток.

Во-первых, это эндосекреция ферментов гландулоцитами. Согласно унитарной теории эволюционного происхождения секреции А.М. Уголева [33, 34], поддержанной морфологами [8, 9, 31, 37], секреция возникла из неспецифической экскреции, существующей на любой ранней стадии эволюции живого как компонент обмена веществ между внутриклеточной и внеклеточной средами в форме удаления из клетки ее метаболитов. В роли последних из клетки удаляются специфические и неспецифические для данной клетки вещества – ферменты, гормоны и др. В результате естественного отбора может происходить формирование секреции специфического продукта, что становится полезным функциональным признаком конкретного эндо- или экзокринного органа, в котором синтез и эндо- или экзоэкспорт специфических веществ является доминирующим признаком. А.М. Уголев аргументирует это представление нестрогим полярным транспортом секреторного продукта в клетке и его выделением из нее через апикальную и базолатеральную мембраны. Поэтому в поддержку своей теории А.М. Уголев называет наличие в составе секретов пищеварительных желез гормонов, а в крови – ферментов. Впрочем, гормоны в составе экзосекретов имеют и рекреторное происхождение, что является предметом рассмотрения в настоящей статье. Неэндокринные клетки образуют многие гормоны и им подобные вещества [13].

Во-вторых, гидролазы происходят путем их резорбции из протоков пищеварительных желез («уклонение» ферментов). Это нормальный физиологический процесс дуакринии на уровне железы. Он в большой мере определяется величиной внутрипротокового гидростатического давления секрета и проницаемостью гистогематического барьера желез. Что касается внутрипротокового давления, то оно формируется скоростью транспорта экзосекрета в протоковую систему желез и сопротивлением оттоку секрета из нее. Чем больше скорость экзосекреции и сопротивление оттоку экзосекрета из протоков, тем выше внутрипротоковое давление. Эта общая закономерность гидродинамики доказана в деятельности слюнных, желудочных и поджелудочной желез в норме и при патологии [15, 18, 19]. В условиях повышенного внутрипротокового давления секрета возрастает эндосекреторный транспорт секреторного продукта из гландулоцитов и полости протоков желез, а также меняется их экзосекреция [15, 18].

Для секреции поджелудочной железы выявлена следующая закономерность. При умеренном повышении внутрипротокового давления секрета (10–15 см вод. ст.) возрастает секреция электролитов дуктулоцитами при неизменной секреции ферментов ациноцитами. Видимо, это имеет значение для снижения вязкости секрета, так как ее

повышение является естественной причиной возросшего внутрипротокового давления и затрудненности оттока секрета из протоковой системы железы. При более высоком давлении секрета в протоках (20–40 см вод. ст.) секреция дуктулоцитов и ациноцитов снижается путем торможения их секреторной активности с рецепторов протоков железы посредством рефлекторного и серотонинового механизмов [18] с градуально уменьшающейся экзосекрецией электролитов и ферментов. Это рассматривается как защитный механизм саморегуляции секреции желез, особенно актуальный в деятельности поджелудочной железы. Одновременно происходит градуальное увеличение эндосекреторного транспорта ферментов, что особенно четко проявляется в повышении ферментативной активности лимфы и дебита ферментов в составе лимфы грудного протока [17, 21].

Традиционно протоковой системе поджелудочной и слюнных желез отведена секреторная и реабсорбционная роль, а также пассивная роль дренажа образованного секрета, перемещаемого секреторным давлением по его градиенту. В транспорте панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку большое значение придается сложно управляемому сфинктеру Одди [16, 18]. Гистологические исследования протоковой системы поджелудочной и слюнной желез здорового человека показали наличие в ней (за исключением вставочных протоков) активных и пассивных клапанов четырех типов [15, 30]. Первые (полипообразные, угловые, мышечно-эластические подушки) в отличие от вторых (створчатые внутридольковые) имеют в своем составе лейомиоциты. Их сокращение открывает просвет протока, а при расслаблении миоцитов его просвет перекрывается. Протоковые клапаны определяют общий и раздельный транспорт секрета из регионов железы, депонирование его в микрорезервуарах протоков и высвобождение из данных резервуаров в зависимости от градиента давления по сторонам клапана. Микрорезервуары имеют лейомиоциты, сокращение которых при открытом клапане способствует выведению депонированного секрета в дистальном направлении. Клапаны протоков препятствуют рефлюксу желчи в панкреатические протоки и ретроградному току секрета поджелудочной железы [6, 18].

Нами в экспериментах на собаках показана регулируемость клапанного аппарата протоковой системы поджелудочной железы некоторыми миотониками и миолитиками, влияниями с рецепторов протоков и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Это положено в основу предложенной нами парадигмы модульной морфофункциональной организации экзосекреторной деятельности поджелудочной железы, признанной открытием [17, 18].

Секреторный регион железы представлен пулом ацинусов, дуктулоцитов и несекреторных протоковых элементов, объединенных в функциональные модули нескольких типов, каждый из которых имеет характерную для него реактивность к разным стимуляторам и ингибиторам их функциональной активности. Следовательно, в составе модуля ацинусы и дуктулоциты представляют его секреторный компонент, а протоковая система с клапанными структурами и микродепо секрета – транспортный компонент.

Разновременная секреторная активность регионов – это, видимо, закономерность в деятельности пищеварительных желез. Она отмечена в секреции ферментов не только поджелудочной железы, но и слюнных желез [19]. В качестве аналогичного явления можно рассматривать асинхронность активности секреторных полей желудка в выделении пепсиногенов [15]. Нами показана такая топографическая перемежающаяся асинхронность как в стимуляции, так и торможении панкреатического ферментовыделения [6, 17, 18], аргументирующая модульную организацию секреции желез. Согласно вышеназванным представлениям, реализуется срочная адаптация спектра ферментов смешанного секрета поджелудочной, возможно, и других желез к виду принятой пищи и составу нутриентов содержимого пищеварительного тракта. Однако развитие данных адаптационных представлений выходит за пределы задач настоящего обзора, относясь к традиционным аспектам панкреатического ферментовыделения.

С учетом резорбции ферментов из протоковой системы поджелудочной железы, зависимости резорбции от гидростатического давления секрета в полости протоков, в первую очередь в полости расширенных этим давлением фенестрированных резервуаров секрета, указанный фактор в большей мере определяет количество панкреатических ферментов, транспортируемых в интерстиций, ее лимфо- и кровоток в норме и при нарушении оттока экзосекрета из протоковой системы железы [17]. Этот механизм является важнейшим в поддержании уровня панкреатических, слюнных и желудочных гидролаз в циркулирующей крови в норме и его нарушении при патологии. Следовательно, миотоники клапанов способствуют выведению секрета из железы, а миолитики препятствуют этому, повышают внутрипротоковое давление секрета и увеличивают транспорт его ферментов в интерстиций, приводят к гиперферментемии, а также участвуют в механизме острого панкреатита (например, послеоперационного). Блокада данного патогенного процесса путем анестезии протоковых или парапанкреатических рецепторов и применения миотоников или снижения рилизинга миолитиков (в том числе панкреатических ферментов, соматостатина и его аналогов) оказывает панкреатопротективное действие [6, 17].

В-третьих, доказана резорбция панкреатических ферментов из тонкой кишки [4, 5, 25, 38, 39, 46]. По результатам исследований ряда авторов [46], из тонкой кишки человека и лабораторных животных всасывается 40–70% трипсина, химотрипсина, амилазы. В опытах *in vitro* на вывернутых кусочках разных отделов тонкой кишки крыс нами отмечены резорбция амилазы, наиболее выраженная в дистальных отделах кишки, и существенное повышение скорости всасывания желчными кислотами и аутожелчью [25]. Согласно наблюдениям [2], из тонкой кишки в оттекающую от нее лимфу всасываются амилаза, мальтаза, липаза. Из кишки всасываются сигнальные молекулы белков-гормонов, ферментов, антител и антигенов [29].

Количество всасываемых из отрезков тонкой кишки ферментов *in vitro* может быть оценено достаточно точно, что невозможно утверждать относительно характеристики кишечного всасывания ферментов в естественных условиях по убыли активности нуклидной (или иной) метки в перфузируемом сегменте кишки, а также по нарастанию их в кровотоке. Поэтому многочисленные публикации с указанием размеров кишечной резорбции гидролитических ферментов воспринимаются настороженно.

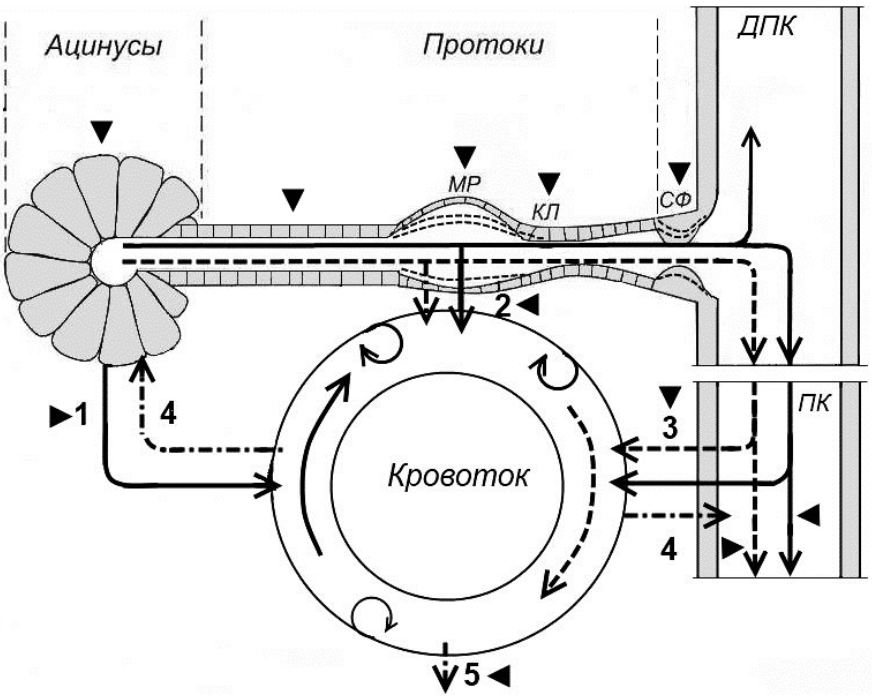
Результаты проведенных нами острых экспериментов на собаках с перфузией аркад кровеносных сосудов брыжейки проксимального и дистального отделов тонкой кишки показали [22] более высокую амилолитическую активность эндотелия сосудов проксимального отдела по сравнению с дистальным. Видимо, это объясняется бóльшим количеством ферментов, транспортируемых в кровоток из поджелудочной железы, кровоснабжаемой совместно с двенадцатиперстной кишкой и имеющей общий венозный отток [11], по сравнению с всасыванием ферментов в дистальном отделе тонкой кишки. Исследования транспорта ферментов из кишечника и протоковой системы железы имеют не только научный, но и большой прикладной многоплановый интерес, в том числе в связи с методами энзимотерапии.

Апоптоз гландулоцитов также назван механизмом поставки в кровоток ферментов, а некроз желез выступает важным механизмом гиперферментемии при патологии и чреват полиорганными нарушениями за счет энзимоинтоксикации [10, 17].

Таким образом, эндосекреция, резорбция ферментов из протоков желез и полости тонкой кишки в лимфу и кровь доказаны. Однако размеры данного транспорта в норме и при патологии остаются не определенными и в клинико-диагностической практике суммарно характеризуются по ферментативной активности плазмы или сыворотки крови и ренальному выделению гидролаз [3, 10, 12]. Для клинически здорового человека характерно относительное постоянство ферментативной активности крови (ферментный гомеостазис) как результат количественной сопряженности транспорта гидролаз в кровоток с их экскрецией из организма ренальными и экстраренальными путями и деградацией ферментов-белков сериновыми протеиназами [17]. Да и в самом кровотоке существенные подвижки ферментативной активности демпферируются и нивелируются несколькими механизмами. Существует динамическое равновесие между количеством ферментов, солюбилизированных в плазме крови и адсорбированных ее белками, а также ферментов, адсорбированных форменными элементами крови [17, 28]. Значительное количество ферментов адсорбировано из циркулирующего кровотока эндотелием кровеносных сосудов. При снижении количества солюбилизированных ферментов происходит их десорбция (или адсорбция) из названных депо [17]. При этом увеличение ренального выделения ферментов посредством диуретиков приводит к снижению количества ферментов солюбилизированных, но не сорбированных плазменными белками и форменными элементами крови [28].

Наличие указанных выше механизмов ферментного гомеостазиса становится причиной того, что у здорового человека не возникает постпрандиального повышения ферментативной активности сыворотки крови (хотя экзосекреция ферментов повышается многократно), а при панкреатической гиперферментемии (например, при остром панкреатите) постпрандиальное увеличение ферментативной активности сыворотки имеет место [7, 35]. Нами в ходе исследований констатировалось постпрандиальное повышение ферментативной активности и дебитов ферментов лимфы грудного протока, при этом без существенной гиперферментемии. Это можно объяснить разведением ферментов в большом объеме крови и тканевой жидкости, демпферированием поступления ферментов в кровоток путем их адсорбции эндотелием сосудов и белками плазмы крови, а также, возможно, и другими вышеперечисленными механизмами [4, 17]. Каждый из них имеет пределы эффективности, за которыми происходит гипо- и гиперферментемия, т. е. они имеют место в определенном диапазоне гомеостатических подвижек.

На примере поджелудочной железы следует отметить регулируемость транспорта ферментов в экзосекреции ацинусов и дуктулоцитов, выведение секрета в двенадцатиперстную кишку посредством общеизвестных стимулирующих и тормозных рефлекторных и гуморальных механизмов (см. рисунок). Они принимают участие и в изменении потока ферментов в кровоток, двунаправленно влияя на эндосекрецию, резорбцию ферментов из протоковой системы железы и тонкой кишки, в чем немалое значение при-



Транспорт ферментов поджелудочной железы
1 – эндосекреция; 2 – резорбция ферментов из протоков поджелудочной железы (из микрорезервуаров секрета); 3 – резорбция ферментов из тонкой кишки; 4 – выведение ферментов из кровотока путем рекреции их поджелудочной железой и тонкой кишкой; 5 – ренальная и экстраренальная экскреция, метаболизация, ингибиция ферментов. МР – микрорезервуары секрета, КЛ – клапаны в протоках, СФ – сфинктеры сосочка, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ПК – подвздошная кишка. Пулы ферментов: —— панкреатический, -·-·-·-·- суммарный пул, - - - - - пул других желез, ▲ – регуляторные влияния

надлежит гидростатическому давлению секрета и концентрации ферментов в нем. Второй фактор весьма значим в рекреции ферментов слюнными, панкреатическими, интестинальными гландулоцитами и энтероцитами, экстраренальной экскреции гидролаз.

Общеизвестно, что функционально актуальные параметры организма гомеостатируются, и это должно быть отнесено к ферментам, молекулы которых обладают не только каталитическими, но и сигнальными свойствами. Наглядным примером проявления этих свойств является возвратное торможение экзосекреции поджелудочной железы ее аутосекретом с рецепторов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Действующим фактором в данном ингибирующем эффекте выступают панкреатические ферменты, прежде всего протеиназы.

В зависимости от дозы интрадуоденально вводимых ферментов торможение экзосекреции железы может быть генерализованным и селективным. В первом случае тормозится секреция всех компонентов секрета, уменьшается ее объем, во втором – тормозится секреция того компонента, который вводится в кишку. Генерализованное торможение, более выраженное и длительное, вызывается дуоденальной инстилляцией высоких доз каждого панкреатического фермента или зимогена протеиназ, селективное торможение секреции – пороговыми дозами фермента. При их увеличении оно, являясь градуально зависимой ингибицией, переходит в генерализованное торможение [18].

Нами показано, что возвратное торможение секреции поджелудочной железы происходит и при кислой реакции (pH 2) дуоденального содержимого, т. е. в естественных условиях [18]. Однако многие исследователи тормозной эффект протеиназ связывают с протеолизом ими белковых рилизинг-факторов – стимуляторов панкреатической секреции. Такой посыл не объясняет ингибирующие секрецию эффекты интрадуоденально вводимых панкреатической и слюнной α-амилаз и панкреатической липазы [18], аналогичное действие внутривенно вводимых трипсиногена и химотрипсиногена, α-амилазы и липазы. Отметим, что ингибирующие секрецию эффекты трипсина и α-амилазы снимаются интрадуоденальным введением их специфических ингибиторов, а также соответствующими нутриентами, эндоген-

ными адсорбентами ферментов (желудочной и тонкокишечной слизями) и неспецифическими экзогенными их адсорбентами (активированными углями). Селективное и генерализованное торможение панкреатической экзосекреции вызывает также внутривенное введение трипсиногена, химотрипсиногена, амилазы и липазы [18]. Нами установлено, что торможение секреции парентеральным введением ферментов наиболее выражено у щенков, чем у взрослых собак, а торможение секреции интрадуоденальным введением ферментов – у взрослых собак, чем у щенков. Кроме того, у щенков селективность торможения секреции ферментов выражена в меньшей степени, чем у взрослых животных, что позволило сформулировать заключение об эволюции механизмов саморегуляции секреции ферментов поджелудочной железой [23].

Регуляторные эффекты ферментов из полости двенадцатиперстной кишки проявляются не только в возвратном торможении панкреатической секреции, но и в регуляции эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса. Интрадуоденальное введение ферментов и пероральный прием препаратов панкреатина ускоряют эвакуацию пищевого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку [15]. Это выступает важным компонентом заместительной энзимотерапии. Механизм эвакуаторного эффекта панкреатических гидролаз, как и эффекта возвратного торможения секреции поджелудочной железы, связан с уменьшением рилизинга холецистокинина, который является полипотентным дуоденальным регуляторным пептидом, в том числе важным фактором торможения желудочной эвакуации [16].

Накоплен экспериментальный материал о регуляторных эффектах гидролаз в составе крови. Как сказано выше, они вызывают возвратное торможение панкреатической секреции ферментов, что показано в хронических и острых опытах на животных [18], на изолированных *in vitro* органах [40, 41]. В последних наблюдали такой эффект в отношении экзосекреции одноименных ферментов инкубированной в питательном растворе железой, тогда как экзосекреция ею разноименных ферментов нарастала. Так, инкубация железы в физиологическом растворе с амилазой тормозит ее синтез, но увеличивает синтез химотрипсиногена; в растворе с химотрипсиногеном снижается его синтез, но нарастает синтез амилазы [41]. В проведенных нами хронических экспериментах на фистульных собаках наблюдалось увеличение секреции пепсиногена железами желудка при внутривенном введении трипсиногена [27], а также трипсиногена поджелудочной железой при внутривенном введении пепсиногена [20]. Подобные модулирующие эффекты отмечены в условиях стимулированной различными методами секреции и в активную фазу секреторной периодики желез. Однако пусковых влияний умеренные экспериментально вызванные гиперферментемии не оказывали. С открытием вездесущих протеиназо-активируемых рецепторов такие модулирующие эффекты протеиназ нашли свое объяснение [42, 43, 47, 48], и мы в этом аспекте в печати интерпретировали полученные в экспериментах и клинике факты с акцентом на сигнальной роли ферментов пищеварительных желез [17].

Остановимся еще на одной нетрадиционной стороне секреторной деятельности пищеварительных желез. Напомним, что последняя имеет три своих выражения: собственно секреция, экскреция и рекреция, а их продуктом соответственно являются секреты, экскреты и рекреты. Секреты – это специфические продукты внутриклеточного анаболизма, в том числе синтез белков-ферментов. Экскреты – продукты катаболизма данной клетки. Рекреты – это поглощенные гландулоцитами из крови и затем в неизмененном виде выделенные ими продукты [37]. В гландулоцитах пищеварительных желез совмещено выделение секретов, экскретов и рекретов. Рекретируются из крови и циркулирующие в ее составе гидролитические ферменты пищеварительных желез.

Транспорт ферментов пищеварительных желез в кровоток как физиологический процесс создает значительный резерв депонированных ферментов, которые выводятся из секвестра и используются в их рекреции на максимуме постпрандиальной экзосекреции, дополняя дебит заново синтезированных гидролаз.

Эндосекретированные в кровоток ферменты включаются в состав околоплодных вод и, возможно, участвуют в амниотрофном питании плода путем аутолитического пищеварения [14]. Признано участие в таком виде пищеварения гидролаз грудного молока, в происхождении которого велика роль рекреции ферментов молочными железами [17].

Транспорт ферментов из крови в гландулоцит производится через его базолатеральную мембрану посредством лигандзависимого пиноцитоза [5]. В роли его лиганда выступают энзимы и зимогены крови. Транспорт энзимов в гландулоците выполняется фибриллярными структурами цитоплазмы и посредством диффузии в ней заключенного в гранулы материала. Это мы наблюдали в рекреции α-амилазы энтероцитами в условиях вызванной гиперамилаземии [26] и рекреции пепсиногена панкреатическими ациноцитами при вызванной гиперпепсиногенемии [32]. Видимо, не исключена возможность внутриклеточного транспорта и негранулированных ферментов [40, 45]. Они покидают гландулоцит путем экзоцитоза и диффузии через апикальную мембрану. Рекреция фермента гландулоцитом совершилась.

Следовательно, экзосекреты пищеварительных желез содержат два пула ферментов: заново синте-

зированные и рекретируемые. Классическая физиология секреции акцентирует внимание на первом пуле. Между тем процесс рекреции ферментов характерен не только для пищеварительных, но и для непищеварительных желез. Так, доказана рекреция пищеварительных ферментов потовыми [1] и молочными [14] железами. Рекреция должна рассматриваться как универсальный процесс, свойственный всем железам [17].

Ферментсинтезирующие гландулоциты рекретируют, *во-первых*, синтезированные ими же ферменты, т. е. ферменты данной железы циркулируют между объектом (гландулоцитом) их транспорта в кровоток и рекретирующими гландулоцитами, неоднократно принимают участие в гидролизе нутриентов; или не принимают в нем участие, если рекретируются инкретированные и резорбированные из железы в данном цикле гландуло-гландулярной циркуляции. По такому принципу сформирована энтерогепатическая циркуляция желчных кислот при 4–12 циклах циркуляции в сутки одного и того же пула данного секреторного продукта печени. Этот же принцип экономизации использован в энтерогепатической циркуляции желчных пигментов.

Во-вторых, гландулоциты данной железы рекретируют ферменты гландулоцитов других желез. Поэтому слюна содержит не только синтезированные слюнными железами карбогидразы (α-амилаза и α-глюкозидаза), но и желудочный пепсиноген, панкреатические α-амилазу, трипсиноген и липазу [19]. Панкреатический секрет содержит как собственную p-α-амилазу, так и слюнную s-α-амилазу. В составе кишечного сока выделяются собственная γ-амилаза и панкреатическая α-амилаза [26, 36]. Печень в составе желчи рекретирует амилазу и липазу [24]. В перечисленных примерах циркуляцию (или рециркуляцию) ферментов можно назвать полигландулярной, при которой экзосекреты содержат два пула ферментов. Однако рекреторный пул представлен ферментами гландулоцитов разных желез.

В итоге дебит постпрандиально выделяемых железами ферментов не может быть обеспечен вновь синтезированным пулом. Так, ⅔ амилолитической активности ротовой жидкости здорового человека обеспечивается слюнной, а ⅓ – рекретируемой из крови панкреатической α-амилазой. В крови такого человека слюнная и панкреатическая амилазы распределены примерно поровну [19].

По нашим данным, в зимогенном секрете вирсунгова протока и панкреатических свищей у человека 7–8% амилолитической активности обеспечивается слюнной α-амилазой [18]. По расчетам [46], для обеспечения постпрандиально фактически выделяемого в двенадцатиперстную кишку за три часа количества ферментов требуется 60 часов протеосинтеза. Для формирования одной пептидной связи белка необходимо 3,5 кДж/г энергии, а фактические энергетические затраты могут обеспечить только 4–15% фактически выделяемого в составе панкреатического сока ферментного белка. По заключению авторов, синтез гидролаз без многократного ее пополнения циркулирующими с кровотоком ферментами (т. е. рекретируемыми) не может обеспечить потребности в них кишечного пищеварения. Как сказано выше, данный дефицит восполняется рекреторным пулом ферментов в составе экзосекрета пищеварительных желез.

Рассмотренные процессы секреции и рекреции ферментов относятся к числу сложно управляемых по принципу стимуляции, ингибиции и модуляции гландулоцитов. Рекреция ферментов в большой мере определяется их концентрацией и активностью в циркулирующей крови, омывающей гландулоциты. Это, в свою очередь, зависит от транспорта ферментов в лимфоток и кровоток вышеназванными тремя путями.

В настоящее время сигнальная роль гидролаз относится к минорной, нетрадиционной, причина тому – недостаточная ее исследованность, фрагментарность накопленной информации. Протеиназы желез в этом плане привлекли наибольшее внимание, тем более что установлено наличие их рецепторов (ПАР). В одном из посвященных им обзоре [44] сказано: «Протеиназы надо теперь считать важным и подобным гормонам посредниками, сигнализирующими клеткам и органам о многих переменных в норме и при патологии» … «С признанием сигнальной роли протеиназ будет развиваться их биология и физиология и нас ждут захватывающие события в этой области» (с. 275). К цитате можно добавить, что сигнальными и модулирующими свойствами обладают экзо- и эндосекретируемые протеиназы, амилазы и липазы. Исследования данного плана представляются нам актуальными не только в научном, но и в прикладном плане.

Список литературы

1. *Абдурахманов Х.Х., Камакин Н.Ф., Коротько Г.Ф.* Выделение потовыми железами человека пепсиногена, амилазы и щелочной фосфатазы // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1975. – Т. 61, № 9. – С. 1421–1427.
1. *Abdurakhmanov H.H., Kamakin N.F., Korotko G.F.* Pepsinogen, amylase and alkaline phosphatase secretion by sudoriferous glands in humans // Fiziol. zhurn. SSSR of the I.M. Sechenov – 1975. – Vol. 61, N 9. – P. 1421–1427.
2. *Алиев А.А.* Лимфа и лимфообращение у продуктивных животных. – Л.: Наука, 1982. – 288 с.

2. *Aliyev A.A.* Lymphatic fluid and flow of lymph in productive animals. — L.: Nauka, 1982. — 288 p.
3. *Вебер В.Р., Швецова Т.П.* Лабораторные методы исследования: Учебное пособие. — М.: МИА, 2008. — 496 с.
3. *Veber V.R., Shvetsova T.P.* Laboratory methods of investigation: the Manual. — M.: MIA, 2008. — 496 p.
4. *Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И.* О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Врач. дело. — 2000. — № 2. — С. 3–11.
4. *Veremeyenko K.N., Dosenko V.E., Kizim A.I., Terzov A.I.* Mechanisms of medical action of systemic enzyme treatments // Vrach. delo. — 2000. — N 2. — P. 3–11.
5. *Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терзов А.И.* О механизмах лечебного действия полиэнзимных препаратов // Мистецтво лікування. — 2005. — № 4 (20).
5. *Veremeyenko K.N., Kizim A.I., Terzov A.I.* Mechanisms of medical action of polyenzyme drugs // Mistetstvo likyvaniya. — 2005. — N 4 (20).
6. *Восканян С.Э., Коротько Г.Ф.* Дуоденальная энзимоингибиция панкреатической секреции при хирургических заболеваниях. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗИСР, 2006. — 30 с.
6. *Voskanyan S.E., Korotko G.F.* Duodenal enzyme inhibition of pancreatic secretion at surgical diseases. — M.: Federal educational institution. All-Russian educational scientific and methodological center for continuing medical and pharmacological education, Ministry of Healthcare and social development, 2006. — 30 p.
7. *Геллер Л.И., Пашко М.М.* Значение активности трипсина, амилазы и липазы в сыворотке крови для дифференциальной диагностики хронического панкреатита и других заболеваний органов брюшной полости // Врач. дело. — 1990. — № 3. — С.86–88.
7. *Geller L.I., Pashko M.M.* Serum trypsin, amylase and lipase activity in differential diagnostics of chronic pancreatitis and other abdominal diseases // Vrach. delo. — 1990. — N 3. — P. 86–88.
8. *Герловин Е.Ш.* Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез. — М.: Медицина, 1978. — 264 с.
8. *Gerlovin Ye.Sh.* Histogenesis and differentiation of digestive glands. — M.: Medicine, 1978. — 264 p.
9. *Григорьева Т.А., Астахова А.М., Яглов В.В.* Морфологические основы секреторной деятельности экзокринных и эндокринных железистых клеток // Железы, их гистофизиология и нервная регуляция. — М.: Наука, 1971. — С. 15–30.
9. Grigor'yeva T.A., Astahova A.M., Yaglov V.V. Morphological bases of secretory activity of exocrine and endocrine glandular cells // Glands, their histophysiology and nervous control. — M.: Nauka, 1971. — P. 15–30.
10. *Губергриц Н.Б.* Практическая панкреатология. — Донецк, 2008. — 318 с.
10. *Gubergrits N.B.* Practical pancreatology. — Donetsk, 2008. — 318 p.
11. *Губергриц Н.Б., Лукошевич Г.М.* Ишемическая панкреатопатия // Вестн. Клуба панкреатологов. — 2010. — № 10. — С. 15–20.
11. *Gubergrits N.B., Lukoshevich G.M.* Ischemic pancreatopathy // Vestn. Kluba pankreatologov. — 2010. — N 10. — P. 15–20.
12. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: Медпресс-информ. 2004. — 920 с.
12. *Kamyshnikov V.S.* Guide on clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. — M.: Medpress-inform. 2004. — 920 p.
13. *Кветной И.М., Ингель И.Э.* Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостазиса // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2000. — Т. 130, № 11. — С. 483–487.
13. *Kvetnoy I.M., Ingel I.E.* Hormonal function of nonendocrine cells: role of new biological phenomenon in homeostasis regulation // Bul. eksperim. biol. med. — 2000. — Vol. 130, N 11. — P. 483–487.
14. *Колодкина Е.В., Камакин Н.Ф.* Гомеостаз инкретируемых ферментов у женщин при беременности и в период грудного вскармливания. — Киров: Кировская ГМА, 2008. — 156 с.
14. *Kolodkina E.V., Kamakin N.F.* Homeostasis of increted enzymes in women at pregnancy and breast feeding. — Kirov: Kirov SMA, 2008. — 156 p.
15. *Коротько Г.Ф.* Желудочное пищеварение. — Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б», 2007. — 256 с.
15. *Korotko G.F.* Gastric digestion. — Krasnodar: ed.: LLC BK«Gruppa B», 2007. — 256 p.
16. *Коротько Г.Ф.* Пищеварение — естественная технология. — Краснодар: Изд. «ЭДВИ», 2010. — 304 с.
16. *Korotko G.F.* Digestion — natural technology. — Krasnodar: ed.:. «EDVI», 2010. — 304 p.
17. *Коротько Г.Ф.* Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. — Краснодар: Изд. «ЭДВИ», 2011. — 144 с.
17. *Korotko G.F.* Recirculation of enzymes of digestive glands. — Krasnodar: ed.: «EDVI», 2011. — 144 p.
18. *Коротько Г.Ф.* Секреция поджелудочной железы. — 2-е изд. доп. — Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. — 312 с.
18. *Korotko G.F.* Secretion of the pancreas. — 2 rev. ed. — Krasnodar: ed.: KSMU, 2005. — 312 p.
19. *Коротько Г.Ф.* Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. — М.: ИД Академия естествознания, 2006. — 192 с.
19. *Korotko G.F.* Secretion of salivatory glands and basics of salivadiagnostics. — M.: PH Academy of natural sciences, 2006. — 192 p.
20. *Коротько Г.Ф., Алейник В.А., Курзанов А.Н., Хамракулов Ш.Х.* Трипсиноген как модификатор пептидергических влияний на секрецию желудка и поджелудочной железы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1969. — Т. 82, № 8–9. — С. 87–95.
20. *Korotko G.F., Aleynik V.A., Kurzanov A.N., Khamrakulov Sh.H.* Trypsinogen as the modifier of peptidergic effects on stomach and pancreas secretion // Fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. — 1969. — Vol. 82, N 8-9. — P. 87–95.
21. *Коротько Г.Ф., Баткаева Н.Х.* Лимфоток — путь транспорта инкретированных пищеварительными железами ферментов // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1973. — Т. 59, № 6. — С. 924–931.
21. *Korotko G.F., Batkayeva N.H.* Lymphatic flow — the route of transport of enzymes increted by digestive glands // Fiziol. zhurn. SSSR of the I.M. Sechenov. — 1973. — Vol. 59, N 6. — P. 924–931.
22. *Коротько Г.Ф., Веприцкая Э.А.* О фиксации амилазы эндотелием сосудов // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1985. — Т. 71, № 3. — С. 373–376.
22. *Korotko G.F., Vepritskaya E.A.* Amylase capturing by vascular endothelium // Fiziol. zhurn. USSR of the I.M. Sechenov. — 1985. — Vol. 71, N 3. — P. 373–376.
23. *Коротько Г.Ф., Кадиров А.Н., Байбекова Г.Д.* Соотношение двух контуров саморегуляции секреции поджелудочной железы в онтогенезе // Журн. эвалюц. биохим. физиол. — 1933. — Т. 29, № 2. — С. 45–52.
23. *Korotko G.F., Kadirov A.N., Baybekova G.D.* Interrelation of two circuits of self-regulation of pancreatic secretion in ontogenesis // Zhurn. evalyuts. biokhim. fiziol. — 1933. — Vol. 29, N 2. — P. 45–52.
24. *Коротько Г.Ф., Курзанов А.Н.* Выделение амилазы и липазы в составе желчи // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1978. — Т. 64, № 1. — С. 81–89.
24. *Korotko G.F., Kurzanov A.N.* Secretion of amylase and lipase in composition of bile // Fiziol. zhurn. SSSR of the I.M. Sechenov. — 1978. — Vol. 64, N 1. — P. 81–89.
25. *Коротько Г.Ф., Курзанов А.Н., Лемешкина Г.С.* и др. О возможности кишечной резорбции панкреатических гидролаз // Мембранное пищеварение и всасывание. — Рига: Зинатне, 1986. — С. 61–63.
25. *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. 61–63.
26. *Коротько Г.Ф., Пулатов А.С.* Зависимость амилолитической активности тонкой кишки от амилолитической активности крови // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1977. – Т. 63, № 8. С. – 1180–1187.
26. *Korotko G.F., Pulatov A.S.* Relation of amylolytic activity of a small intestine to amylolytic activity of a blood // Fiziol. zhurn. USSR of the I.M. Sechenov. – 1977. – Vol. 63, N 8. – C. 1180–1187.
27. *Коротько Г.Ф., Сухотерин В.Г.* Влияние трипсиногена на секреторную деятельность желудочных желез // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1977. – Т. 63, № 12. – С. 1697–1703.
27. *Korotko G.F., Sukhoterin V.G.* Effect of trypsinogen on secretory activity of gastric glands // Fiziol. zhurn. USSR of the I.M. Sechenov. – 1977. – Vol. 63, N 12. – P. 1697–1703.
28. *Коротько Г.Ф., Юабова Е.Ю.* Роль белков плазмы крови в обеспечении гомеостаза ферментов пищеварительных желез в периферической крови // Физиология висцеральных систем. – СПб, 1992. – Т. 3. – С. 145–149.
28. *Korotko G.F., Yuabova Ye.Yu.* Role of plasma proteins in maintenance of homeostasis of digestive gland enzymes in peripheral blood // Physiology of visceral systems. – SPb, 1992. – Vol. 3. – P. 145–149.
29. *Мазо В.К.* Всасывание белковых антигенов и пищевая аллергия // *Ногаллер А.М., Гущин И.С., Мазо В.К., Гмошинский И.В.* Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. – М.: Медицина, 2008. – С. 93–117.
29. *Mazo V.K.* Absorbtion of protein antigens and food allergy // *Nogaller A.M., Gushchin I.S., Mazo V.K., Gmoshinsky I.V.* Food allergy and food intolerance. – M.: Medicine, 2008. – P. 93–117.
30. *Макарова Т.М.* Секвестрирующие квазиобъекты протоковой системы больших слюнных желез // Морфология. – 2002. – № 2–3. – С. 96–97.
30. *Makarova T.M.* Sequestrating quasi-objects of major salivatory glands ductal system // Morphology. – 2002. – N 2-3. – P. 96–97.
31. *Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Титова Г.П.* Ультраструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы. – М.: Медицина, 1973. – 238 с.
31. *Permyakov N.K., Podolsky A.E., Titova G.P.* Diffraction analysis of pancreatic secretory cycle. – M.: Medicine, 1973. – 238 p.
32. *Пермяков Н.К., Титова Г.П., Камакин Н.Ф.* Морфологические исследования экзокринного аппарата поджелудочной железы после парентерального введения пепсиногена // Инкреция ферментов пищеварительными железами: Материалы Всесоюзн. симп. – Андижан, 1978. – С. 98–100.
32. *Permyakov N.K., Titova G.P., Kamakin N.F.* Morphology of the exocrine pancreas after parenteral injection of pepsinogen // Incretion of enzymes by digestive glands: Proceedings All-Union symp. – Andizhan, 1978. – P. 98–100.
33. *Уголев А.М.* Пищеварение и его приспособительная эволюция. – М.: Высшая школа, 1961. – 306 с.
33. *Ugolev A.M.* Digestion and its adaptive evolution. – M.: Vysshaya shkola, 1961. – 306 p.
34. *Уголев А.М.* Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. – Л.: Наука, 1985. – 544 с.
34. *Ugolev A.M.* Evolution of digestion and principles of evolution of functions. elements of modern functionalism. – L.: the Science, 1985. – 544 p.
35. *Циммерман Я.С.* Гастроэнтерология: Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.
35. *Tsimmerman Ya.S.* Gastroenterology: manual. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – 800 p.
36. *Швецова О.И.* Особенности выделения амилазы из изолированных по Тири и «денервированных» отрезков тонкой кишки у собак после выключения панкреатической секреции // Пат. физиол. – 1965. – № 5. – С. 36–40.
36. *Shvetsova O.I.* Secretion of amylase from isolated according to Tiri and in denervated intestinal fragments in dogs after block of pancreatic secretion // Pat. fiziol. – 1965. – N 5. – P. 36–40.
37. *Шубникова Е.А.* Эпителиальные ткани. – М.: Изд. МГУ, 1996. – 256 с.
37. *Shubnikova E.A.* Epithelial tissues. – M.: ed. Moscow State University, 1996. – 256 p.
38. *Götze H., Rothman S.S.* Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism // Nature. – 1975. – Vol. 257. – P. 607–609.
39. *Heinrich H.C., Gabbe E.E., Briiggeman L.* et al. Enteropancreatic circulation of tripsin in man // Klin. Wschr. – 1979. – Vol. 57, N 23. – P. 1295–1297.
40. *Isenman L.D., Rothman S.S.* Diffusion-like processes can account for protein secretion by the pancreas // Science. – 1979. – Vol. 204. – P. 1212–1215.
41. *Isenman L.D., Rothman S.S.* Transpancreatic transport of digestive enzyme // Biochim. Biophys. Acta. – 1979. – Vol. 585. – P. 321–332.
42. *Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F.* Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153. – P. 230–240.
43. *Ossovskaya V.S., Bunnett N.W.* Protease – activated receptors: Contribution to physiology and disease // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84. – P. 579–621.
44. *Ramachandran R., Hollenberg M.D.* Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153. – P. 263–282.
45. *Rothman S.S.* Passage of proteins through membranes – old assumptions and new perspectives // Am. J. Physiol. – 1980. – Vol. 238. – P. 391–402.
46. *Rothman S., Liebow C., Isenman L.C.* Conservation of digestive enzymes // Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82. – P. 1–18.
47. *Vergnolle N.* Review article: proteinase-activated receptors novel signals for gastrointestinal pathophysiology // Al. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 257–266.
48. *Vergnolle N.* Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 867–874.