

УДК 612.33/35.015.1

Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез

Г.Ф. Коротко

(Городская клиническая больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение)

Signal and modulating role of enzymes of digestive glands

G.F. Korotko



Академик РАН
Александр Михайлович Уголев
(1926 – 1991)

*Памяти академика РАН
Александра Михайловича Уголева
посвящается*

Цель обзора. Представить данные литературы, обобщить накопленный автором и его сотрудниками экспериментальный и клинический материал о влиянии гидролитических ферментов содержимого желудочно-кишечного тракта и циркулирующей крови на функции органов пищеварения.

Основные положения. Роль ферментов пищеварительных желез не ограничивается деполимеризацией нутриентов пищи, инаktivацией антигенов и бактериостатическим действием. Они выполняют также сигнальную роль в модуляции экзо- и эндосекреции пищеварительных желез и моторной актив-

The aim of review. To present literature data, to generalize cumulative experimental and clinical data of the author and his co-workers on effect of hydrolases of gastro-intestinal contents and circulating blood on digestive organs functions.

Original positions. The role of enzymes of digestive glands is not limited to depolymerisation of nutrients, inactivation of antigens and bacteriostatic action. They carry out also signaling role in modulation of exo- and endocrine secretions of digestive glands and motor activity of gastro-intestinal tract. Proteinases realize effects through protease-activated receptors of

Коротко Геннадий Феодосьевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант МУЗ «Городская больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение». Контактная информация для переписки: korotko@rambler.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корп. 2

ности желудочно-кишечного тракта. Протеиназы реализуют свои свойства через протеиназо-активируемые рецепторы четырех типов, которые локализованы на мембранах glanduloцитов, лейомиоцитов, сенсорных окончаниях афферентных нейронов и нейроэндокринных продуцентов регуляторных пептидов, давая прямые и опосредованные ими морфофункциональные эффекты.

Заключение. Энзимергическая регуляция висцеральных функций, в том числе сенсорных, пищеварительных, защитных, выступает новым разделом современной науки и, судя по накапливаемым фактам, перспективна в гастроэнтерологии, панкреатологии, онкологии, иммунологии и других разделах клинической медицины.

Ключевые слова: пищеварительные железы, ферменты, экзокреция, эндосекреция, протеиназо-активируемые рецепторы.

four types which are localized on membranes of glandular cells, leiomyocytes, sensory terminals of afferent neurons and neuroendocrine producers of regulatory peptides, yielding direct and mediated morphofunctional effects.

Conclusion. Enzymergic regulation of visceral functions, including sensory, alimentary, protective, acts as new section of up-to-date science and, according to accumulated facts, is promising in gastroenterology, pancreatology, oncology, immunology and other segments of clinical medicine.

Key words: digestive glands, enzymes, exocrine secretion, endocrine secretion, protease-activated receptors.

Продукты секреции пищеварительных желез полипотентны, т. е. выполняют пищеварительную роль в гидролизе нутриентов и характеризуются непищеварительными эффектами. Например, соляная кислота желудочного секрета наряду с участием в желудочном пищеварении тормозит релизинг антрального гастрина, усиливает экзокрецию пепсиногенов, релизинг дуоденального секретина и других дуоденинов, влияющих на пищеварительные и непищеварительные функции. Секретируемые пищеварительными железами ферменты не только реализуют гидролитическую, собственно пищеварительную роль секретов, но и участвуют в других процессах.

Пищеварительные ферменты транспортируются в полость пищеварительного тракта, а также в лимфо- и кровоток, циркулируют с кровью, сорбируются ее компонентами и эндотелием, меняют свои свойства. По существу, имеют ту же «судьбу», что и гормоны [15], т. е. функционально полипотентны — как экзокретированные в полость пищеварительного тракта, так и эндосекретированные и всосавшиеся, находящиеся в кровотоке гидролазы пищеварительных желез.

В тонкой кишке гидролазы локализованы в эпителиальном, субэпителиальном и мышечно-серозном слоях, где они образуют ферментный барьер [28, 29]. Гидролитические ферменты есть и в непищеварительных органах [15], имея разную активность, и играют барьерную, метаболическую и иную роль. Это относится и к гидролазам эндотелия [28].

А.М. Уголев предложил унитарную теорию происхождения экзо- и эндосекреторных процессов [27], согласно которой 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 клет-

ки ее метаболитов. В роли последних из клетки удаляются неспецифические и специфические для нее вещества — ферменты, гормоны и др. При соответствующих условиях в результате естественного отбора может происходить формирование секреции специфического продукта, что становится полезной функциональной особенностью данного эндо- или экзокринного органа, в котором синтез и эндо- или экзотранспорт специфических веществ становится доминирующим признаком.

А.М. Уголев указывает на ряд явлений, объясняемых с позиций его теории и аргументирующих ее. В числе таких явлений названо то, что glanduloциты транспортируют секреторный продукт не строго полярно и выделяют его из клетки через апикальную и базолатеральную мембраны [24, 31]. Существуют glanduloциты, в том числе некоторые панкреатиты, которые продуцируют и ферменты (экзокременты), и гормоны (эндосекременты) [8]. В поддержку своей теории ученый называет присутствие в составе секретов пищеварительных желез гормонов, а в крови и моче — ферментов. В связи с этим следует заметить, что наличие в экзокременте железы гормонов еще не свидетельствует о том, что они синтезируются glanduloцитами именно этой железы. Например, в слюне человека содержится около 30 гормонов и им подобных веществ, многие из которых рекретируются из крови [12]. Немало гормонов рекретируется в составе желудочного, поджелудочного и кишечного соков [11, 31]. Да и гидролитические ферменты в составе экзокрементов продуцируются не только glanduloцитами данной железы. Так, пепсиноген — желудочный профермент выделяют слюнные, желудочные и кишечные железы [11, 15].

Одним из аргументов своей унитарной теории А.М. Уголев назвал гормональные эффекты некоторых ферментов (в частности, трипсина и инсулина), морфокинетические свойства компонентов

химуса [29]. Доказана продукция физиологически активных веществ многими типами клеток [9]. Унитарная теория происхождения секреции подержана морфологами [7, 8, 30].

Сигнальная роль экзосекретируемых ферментов

В содержимом полости пищеварительного тракта идут процессы ферментного гидролиза нутриентов принятой пищи, и компоненты этого содержимого корректируют процесс пищеварения, влияя на пищеварительные функции (секрецию, моторику, всасывание), обладают морфокинетическими эффектами. В большой мере это относится к экзосекрету поджелудочной железы.

Нами выполнена серия экспериментов с транспозицией панкреатического протока из двенадцатиперстной кишки в проксимальную часть тощей кишки с последующим изучением секреции и моторики желудка, эвакуации из него содержимого. Результаты показали, что базальная секреция желудка повышается и длительное время не восстанавливается до исходного уровня [21]. Изменяется его периодическая и постпрандиальная моторика [1], нарушается дифференцированность скорости эвакуации кислых и основных растворов (первые эвакуируются быстрее вторых, т. е. наоборот по сравнению с нормой) [17]. Это нашло объяснение в том, что двенадцатиперстная кишка при отсутствии в ней панкреатического секрета пропульсивной волной переводит кислый раствор в тощую кишку, куда транспозирован проток.

Томскими физиологами установлен факт усиления дуоденальной моторики при недостаточности поступления в двенадцатиперстную кишку трипсиногена [22]. Транспозиция протока понижала плотность расположения в слизистой оболочке последней аргентаффиновых клеток, но повышала ее в тощей кишке, куда проток был транспозирован [20, 21]. Данная трансформация эндокринного аппарата тощей кишки зависит от того, сохранена или нет двенадцатиперстная кишка: после дуоденэктомии компенсаторные трансформации эндокринного аппарата более выражены, чем тогда, когда кишка остается в организме животных, хотя в нее панкреатический секрет не поступает («эффект присутствия») [18].

Показано [3, 26] усиление секреции HCl и пепсиногена железами желудка, что авторы объясняют сокогенными свойствами фрагментов пепсина. Стимулирующий эффект интрадуально вводимого препарата пепсина (сальпепсин) получен в экзосекреции панкреатических ферментов [3, 25].

Огромное число работ и обзоров посвящено саморегуляции секреции поджелудочной железы ее же ферментами из полости двенадцатиперстной кишки, их участию в возвратном торможении

панкреатической секреции. Высокий интерес к этой проблеме в значительной мере объясняется не только научной, но и ее прикладной актуальностью из-за распространенной заместительной энзимотерапии при экзокринной недостаточности железы и поставкой на рынок лекарств большого числа препаратов панкреатина.

Основные итоги исследования саморегуляции экзосекреции поджелудочной железы

1. Панкреатическая гиперсекреция при аспирации панкреатического секрета из двенадцатиперстной кишки и отведении его из протока железы является результатом исключения возвратного торможения секреции по принципу отрицательной обратной связи. Интрадуоденальное введение аутосекрета снимает гиперсекрецию. Эффект состоит в прямой зависимости от количества введенного аутосекрета и определяется не столько его гидрокарбонатами, сколько гидролитическими ферментами экзосекрета.

2. К снижению секреции поджелудочной железы, стимулированной посредством различных механизмов, приводит интрадуоденальное введение панкреатических зимогенных (трипсиноген, химотрипсиноген) и активных (трипсин и химотрипсин) протеиназ, липазы и амилазы. Эффект находится в прямой зависимости от дозы вводимых ферментов — при низких дозах он селективный для секреции того фермента, который введен в кишку, или генерализованный при высоких дозах, когда снижается секреция всех компонентов сока.

Выраженность возвратного торможения панкреатической секреции зависит от многих причин. По нашим данным [11], у больных, перенесших операцию панкреатодуоденальной резекции, торможение секреции панкреатином слабое из-за резекции сенсорной зоны, с которой осуществляется данный тормозной эффект. Слабый тормозной эффект и у больных, хронически теряющих секрет через панкреатические свищи вследствие повышения хемосенсорного порога дуоденальной слизистой. Напротив, у больных с хроническим дуоденитом хемосенсорный порог понижен и возвратное торможение секреции весьма выражено.

Механизм возвратного торможения секреции панкреатических ферментов изучался многими лабораториями. Доказано, что вагусная и холецистокининовая системы — основные стимуляторы секреции панкреатических ферментов в кишечную фазу — блокируются эндогенными и экзогенными протеолитическими ферментами в полости двенадцатиперстной кишки, что и является главной причиной снижения секреции. Доказаны и другие менее значимые механизмы (секретинный, β -адренергический) [11].

Распространено мнение, что в кишке панкреатическими протеиназами гидролизуются пептид-

ные стимуляторы продуцентов холецистокинина — I-клетки дуоденальной слизистой. В роли триптически гидролизующих пептидов-стимуляторов названы дуоденальный холецистокинин-рилизинг пептид, панкреатические монитор пептид и ингибитор трипсина. Однако этот механизм не выдерживает критики. *Во-первых*, панкреозимин-рилизинг пептид и монитор пептид обнаружены только у лабораторных грызунов. *Во-вторых*, возвратное торможение секреции есть и в секреции, стимулированной инфузией в двенадцатиперстную кишку кислого раствора гидролизина (рН 2), когда в кишке не может происходить триптический гидролиз пептидов — стимуляторов рилизинга холецистокинина (условия, благоприятные для пептического гидролиза, но в опытах был лигирован антродуоденальный переход) [11]. *В-третьих*, свойством селективного и генерализованного торможения панкреатической секреции обладают панкреатические липаза и α -амилаза [11]. *В-четвертых*, эти свойства отмечаются и у других веществ, не обладающих триптической активностью — гексапептид трипсиногена и ацетил-трипсиногена, также исследованных нами в экспериментах [11]. И, *в-пятых*, тормозят секрецию поджелудочной железы циркулирующие в составе крови панкреатические гидролазы.

Известны и моторные эффекты гидролаз секретов пищеварительных желез, что проявляется в ускорении эвакуации пищевого содержимого из желудка и транзита кишечного химуса [10]. Так действуют и энзимные препараты в норме и при патологии, что рассматривается как результат усиления и ускорения гидролиза нутриентов экзогенными ферментами [11]. К тому же выводу приводят факты замедления эвакуаторного процесса при секреторной недостаточности желудочных и поджелудочной желез [10].

Независимо от механизма действия гидролаз содержимого пищеварительного тракта на его секрецию и моторику можно заключить, что гидролазы обладают сигнальными и модулирующими свойствами. Однако это заключение неполно без учета наличия гидролаз пищеварительных желез в циркулирующей крови и других субстанциях организма.

Эффекты гипо- и гиперферментемий

Появление гидролаз пищеварительных желез в системном кровотоке возможно несколькими путями. Некоторое количество их эндосекретируется из glandulocytov через их базолатеральные мембраны [24]. Ферменты покидают железы из их протоков [31] и полости тонкой кишки [23], являются продуктом некроза glandulocytov, и могут происходить не только из органов пищеварения. Ферментативная активность крови относительно постоянна, что достигается сопряжением количес-

тва ферментов в крови с их разрушением сериновыми протеиназами, ренальной и экстраренальной экскрецией, связью с ингибиторами и сорбентами. Описана система обеспечения ферментного гомеостаза [11], нарушение которого (гипо- и гиперферментемия) является критерием ряда физиологических и патологических состояний [5].

Функциональное назначение и наличие в крови гидролаз дискутируется [11]. Мы в острых опытах на собаках наблюдали анаболический эффект парентерального введения пепсиногена, трипсиногена и панкреатической α -амилазы в виде повышения включения в ткани меченого метионина [19]. Эти наблюдения полагаем началом нашей причастности к изучению сигнальной роли инкретируемых пищеварительными железами гидролаз.

Наиболее выраженный анаболический эффект вызывали зимогенные протеиназы. Система обеспечения ферментного гомеостаза достаточно совершенна, поэтому в периферической крови постпрандиальные изменения активности гидролаз пищеварительных желез отмечаются у здорового человека нерегулярно и расцениваются как проявления нарушения оттока секрета из поджелудочной железы. Однако определение гидролаз в лимфе грудного протока показало постпрандиальное увеличение дебита панкреатических ферментов. Более того, выявлена адаптированная зависимость эндосекреции ферментов: скормливание мяса вызывало у собак, как правило, заметное повышение триптической активности лимфы и дебита трипсина, скормливание хлеба — повышение активности и дебита амилазы, скормливание масла обнаружило незначительное увеличение показателей липазы [11]. По нашим наблюдениям, у здоровых испытуемых-добровольцев наибольшее повышение концентрации трипсина в сыворотке крови (радиоиммунный метод) вызывал прием белкового тестового завтрака, минимальное повышение — прием углеводного завтрака [16]. Принимая во внимание высокий анаболический эффект гипертрипсинемии, это может лежать в основе общеизвестного наибольшего специфического динамического действия пищевого белка. Данный вопрос может быть предметом специального исследования.

На фоне общего анаболического эффекта вызванных у подопытных собак гиперферментемий нами отмечена их органная избирательность: трипсиноген в наибольшей мере включал метионин в слизистую оболочку желудка, пепсиноген — в ткань поджелудочной железы, амилаза — в слизистую оболочку тонкой кишки. Это определило дальнейшее изучение влияния гипо- и гиперферментемий на секреторную деятельность главных пищеварительных желез и объяснило некоторые результаты экспериментальных и клинических дисферментемий. Нами гиперферментемии вызывались внутривенным введением зимогенов (пепси-

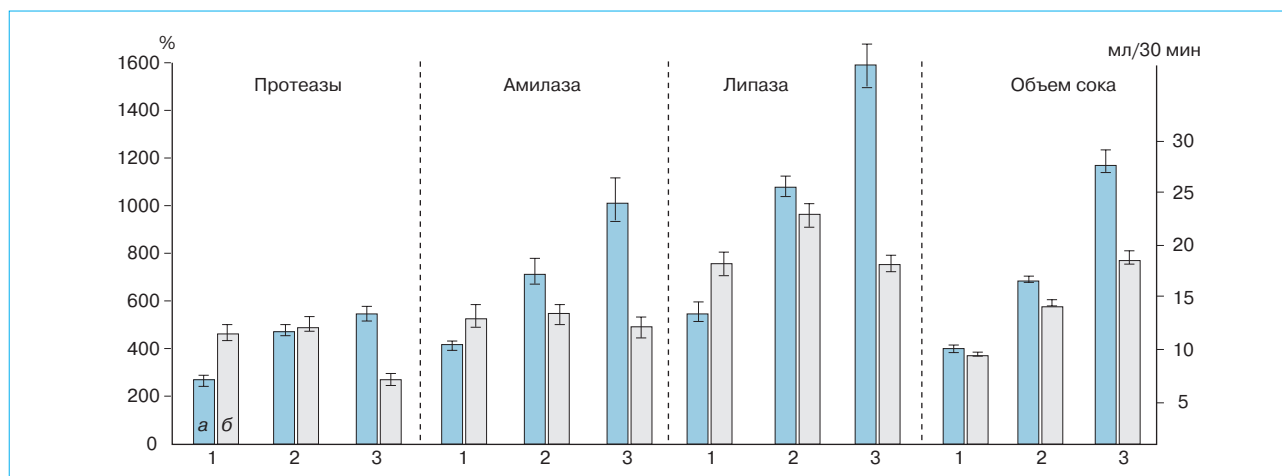


Рис. 1. Влияние пепсиногена на стимулированную секретин с панкреозимином секрецию поджелудочной железы собак ($M \pm m$, в процентах к секреции натощак)
 а — секреция на гормоны; б — на гормоны и введение 2 мг пепсиногена.
 Дозы секретина и панкреозимина: 1 — по 0,25 ЕД/кг; 2 — по 0,50 ЕД/кг; 3 — по 1,0 ЕД/кг

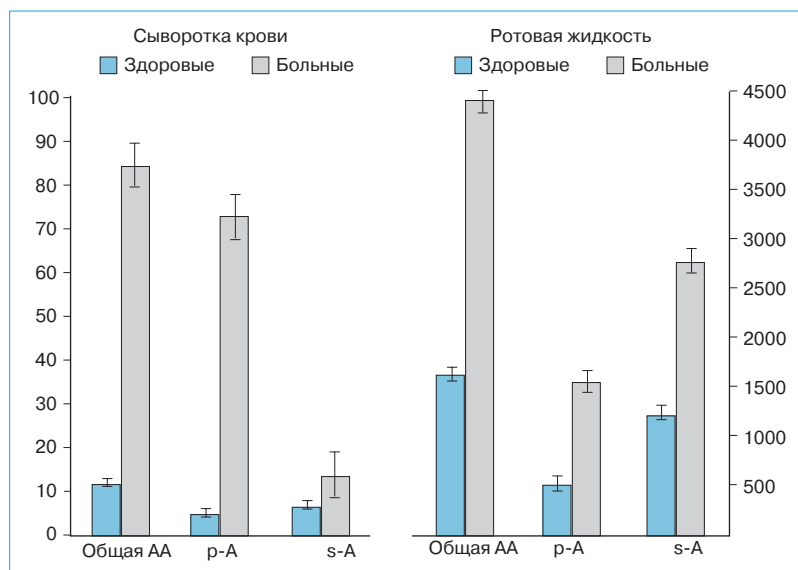


Рис. 2. Амилолитическая активность сыворотки крови и ротовой жидкости здоровых лиц (10) и больных острым панкреатитом (10)
 АА — амилолитическая активность, p-A — панкреатическая амилаза, s-A — слюнная амилаза

ноген, трипсиноген) и панкреатической амилазы, лигированием протоков желез. Гипоферментемии моделировались в экспериментах резекцией и гипотрофией органов — продуцентов гидролаз.

Установлено, что панкреатическая гипоферментемия снижала базальную и стимулированную желудочную секрецию [2, 10], а гиперферментемия повышала ее [10]. Эффекты гипертрипсиногемии вызывали и хроматографически очищенные фракции гидролизата трипсиногена [32]. Причем названные эффекты были наиболее выражены в желудочной секреции пепсиногена.

Гиперпепсиногемия повышала базальную и постпрандиальную секрецию панкреатических ферментов. В другой группе хронических опы-

тов на фистульных собаках панкреатическая секреция стимулировалась разными дозами секретина и панкреозимина («Boots») с одновременным введением пепсиногена (2 мг) или без него (контроль). Секреторные эффекты железы состояли в прямой зависимости от дозы гормонов. Увеличение дебитов ферментов пепсиногеном отмечено только в секреции, стимулированной минимальной дозой гормонов (по 0,25 ЕД/кг). Стимулированная высокой их дозой (по 1,0 ЕД/кг) секреция ферментов при вызванной гиперпепсиногемии снижалась в 2 и более раза (рис. 1). Результаты экспериментов свидетельствуют о модулирующей роли пепсиногена крови в экзокреции поджелудочной железы, объясняют одну из причин противоречивости суждений об эффектах гидролаз в стимулированной секреции железы [11].

Потенцирующий эффект панкреатической гиперферментемии, вызванной лигированием желчно-панкреатического протока, выявлен в тонкой кишке крыс: в составе кишечного перфузата увеличилось за счет рекреции выделение панкреатической α -амилазы, а за счет индукции синтеза — собственно кишечной γ -амилазы [11].

И наконец, у больных острым панкреатитом с характерной гиперферментемией в сыворотке крови повышалась общая амилолитическая активность за счет не только панкреатической (p), но и слюнной (s) α -амилаз. В ротовой жидкости возросла активность рекретируемой панкреатической (p) α -амилазы и в еще большей мере — слюнной (s) α -амилазы (рис. 2).

Таблица 1

Характеристика протеиназо-активируемых рецепторов в ЖКТ человека [48]

Показатели	ПАР1	ПАР2	ПАР3	ПАР4
Активирующие протеиназы	Тромбин, трипсин, плазмин, катепсин G, гранзим A, факторы Ха, VIIa, гингипсин	Трипсин, триптоза, трипсин-2, трипсин IV, матриптаза, мембранная сериновая протеаза I, факторы Ха, VIIa, гингипаин, акрозин, другие протеазы	Тромбин, трипсин, фактор Ха	Тромбин, трипсин, катепсин G, факторы Ха и VIIa, гингипаин, трипсин VI
Селективные пептидные агонисты	SFLLRN	SLIGKV, SLIGRL, LIGRLO	TFRGAP	GYPGKV
Локализация в ЖКТ	Энтероциты, миэнтеральное нервное сплетение, фибробласты, гладкие мышцы, эндотелий, раковый эпителий толстой кишки, иммуноциты	Энтероциты, миэнтеральное нервное сплетение, фибробласты, гладкие мышцы, эндотелий, раковый эпителий толстой кишки, панкреатические дуктулоциты и ациноциты, иммуноциты	Недифференцированные клетки желудка и тонкой кишки	Энтероциты, подслизистое нервное сплетение, энтеральные нейроны, эндотелий, иммуноциты
Известные эффекты в ЖКТ	Апоптоз, секреция ионов, рилизинг Pg, пролиферация, сокращение и релаксация гладких мышц	Секреция ионов, рилизинг Pg и эйкозаноидов, нейропептидов, секреция амилазы, активация ионных каналов, висцеральная гиперсенситивность, моторика	—	Моторная функция (сокращение продольных мышц)

Протеиназо-активируемые рецепторы и их роль в пищеварительном тракте

Механизмы функциональных эффектов протеиназ до недавнего времени представлялись исходя из общих для протеолитических ферментов свойств. Протеиназы при действии на экзо- и эндогенные белки образуют их пептидные фрагменты с регуляторными свойствами, аутолиз ферментов образует пептиды с такими же свойствами. Протеиназы вызывают рилизинг гормонов из клеток-продуцентов, ведут процессинг пре- и прогормонов, а также инактивируют их агонисты. В последние годы к этому перечню добавлено открытие специальных мембранных *протеиназо-активируемых рецепторов* (ПАР), которые имеют различную топографию в организме, а их лиганды могут быть эндогенными и экзогенными. К настоящему времени (с 1991 по 1998 г.) выделены (в их последовательности клонирования) 4 типа ПАР (табл. 1). Наличие последних установлено во многих органах, периферической и центральной нервной системах, форменных элементах крови. Особенно много их в органах *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), где они плотно расположены на апикальных и базолатеральных

мембранах glanduloцитов, эпителиоцитов, лейомиоцитов, на мембранах интрамуральных нейронов ганглиев.

Отмечена возможность видовой неоднозначности эффектов сериновых протеиназ и других причин различий. Предполагается вероятность наличия у каждого вида ПАР нескольких подвидов, что может объяснить сложность и расхождения в накопленных экспериментальных данных [44].

Общим для всех ПАР является их связь с мембранными G-белками и наличие экстрацеллюлярного N-домена. От последнего в результате необратимого протеолиза отщепляется дистальный фрагмент; освобожденный при этом пептидный конец домена играет роль гидрофильного лиганда, присоединенного к рецептору. Конформационно измененный (активированный) рецептор действует на G-белок и через вторичные мессенджеры производит трансдукцию сигнала (рис. 3). ПАР 1–4 имеют разные пептиды-лиганды. Их синтетические аналоги активируют соответствующие ПАР без протеолиза рецептора, что позволяет иммунохимически дифференцировать селективно активированный ПАР в биоптатах. Синтезированы и селективные ингибиторы ПАР. Лиганды и

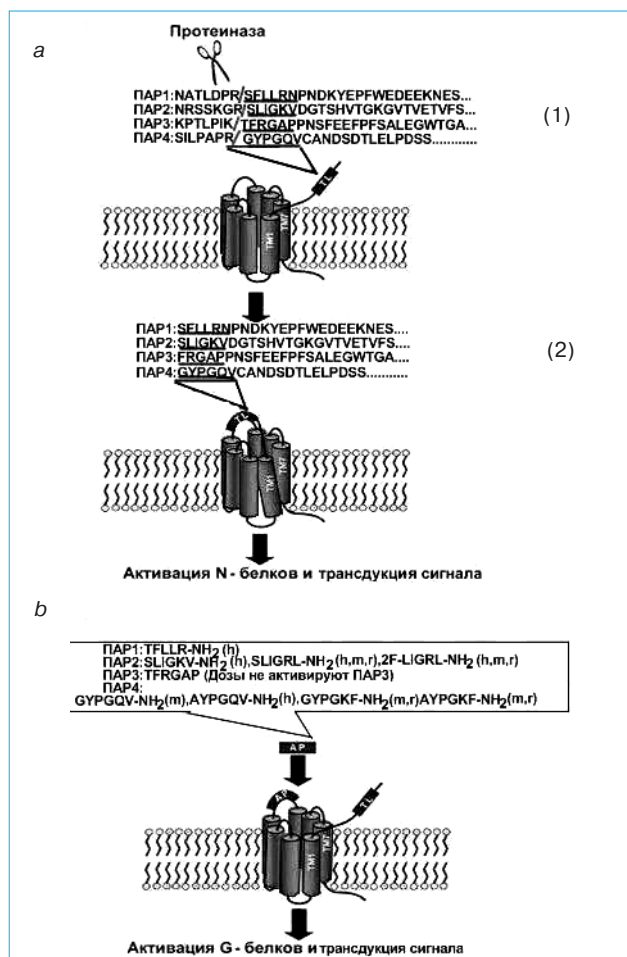


Рис. 3. Механизмы активации ПАР [45]
 а — активация ПАР путем N-концевого раскола протеиназой и высвобождения связанного пептидного лиганда (1), связь лиганда с рецептором, активация его G-белков и трансдукция сигнала (2); б — активация ПАР синтетическим пептидом (АР) без раскола протеиназой N-домена

ингибиторы ПАР используются *in vivo* только в экспериментальных исследованиях, а в биоптатах — и в клиническом материале у людей.

Установлено [47], что «роль ПАР в энтерологических заболеваниях человека встречает трудности из-за недостатка фармакологических инструментов блокады этих рецепторов в естественных условиях». На экспериментальных моделях патологии органов пищеварения (на лабораторных грызунах) выполнено много работ, по результатам которых строятся «клинические прогнозы» [48].

В органах пищеварения сосредоточено множество ПАР (особенно ПАР2) в энтероцитах, нейронах мизентерального и субмукозного сплетений, фибробластах, лейомиоцитах, эндотелии, в ациноцитах и дуктулоцитах поджелудочной и слюнных желез, железах желудка [37, 41]. ПАР3 и ПАР4 имеются в желудке и тонкой кишке [38, 39].

ПАР локализованы и на клетках — продуцентах физиологически активных веществ. Поэтому

активация ПАР может вызывать прямые и опосредованные ими ответные реакции. Так, через посредство ПАР могут высвобождаться катехоламины, гистамин, ацетилхолин, простагландины, лейкотриены, ряд активирующих липидных факторов, нейропептиды (опиаты, тахикинины и др.), пептидные гормоны (глюкагон, ангиотензин, кальцитонин и др.), глюкопротеины (тиреотропин, лутеинотропин).

Многочисленны функциональные эффекты ПАР в пищеварительном тракте — секреция электролитов и ферментов, моторика, пролиферация, апоптоз, релизинг регуляторных пептидов и простагландинов. ПАР участвуют в защитных механизмах: снижают повышенное кислотовыделение и стимулируют секрецию слизи железами желудка [36], восстанавливают целостность его ulcerированной слизистой оболочки, а также пораженной слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [39, 41], толстой кишки при колите [42, 43], компенсаторно повышают кровоснабжение слизистых пищеварительного тракта посредством NO. Мобилизация ПАР повышает чувствительность сенсоров пищеварительного тракта, особенно ноцицепторов капсаицинчувствительных афферентов блуждающих нервов, снабженных множеством ПАР [4, 14, 34, 36, 37]. ПАР участвуют в генерации боли при остром панкреатите и синдроме раздраженного кишечника [48]. Полагают, что в генерации висцеральной боли посредством ПАР высвобождается гипотетический медиатор и это рассматривается как один из защитных механизмов [35].

Воспаление кишки генерирует боль с участием возбуждения ПАР2 колоспинальных центростремительных нейронов, они повышают болевую чувствительность при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментально показано повышение ноцицепции в ответ на раздражение механорецепторов кишки при вовлечении ПАР2 [46]. Как защитная реакция рассматривается участие ПАР в снижении возбудимости рецепторов ССК-В, через посредство которых осуществляется стимуляция секреции ферментов поджелудочной железой [11, 40]. Надо полагать, что данный механизм может участвовать в возвратном торможении панкреатической секреции с двенадцатиперстной кишки [11, 14], так как активность панкреатических протеиназ в дуоденальном химусе превышает порог возбудимости ПАР [44]. В связи с этим заметим, что вызванный у крыс и мышей экспериментальный острый панкреатит купировался возбуждением ПАР2, чего не наблюдали у животных, генетически лишенных этих рецепторов, т. е. возбуждение ПАР2 играет защитную роль, подавляя трипсином секрецию поджелудочной железы [39]. Аналогичное заключение сделано С.Э. Восканяном [6]. В генерации висцеральной боли принимают участие и ПАР4 [48].

Таблица 2

Уровни ПАР мРНК и ИЛ-8 мРНК в биоптатах слизистой оболочки *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных обследованных пациентов (до и после эрадикации *H. pylori*) [50]

Локализация	Наименование	Пациенты		Достоверность различия, р
		негативные	позитивные	
Антрум	ПАР 1	$1,51 \times 10^{-3} \pm 0,20$	$2,66 \times 10^{-3} \pm 0,39$	<0,05
Тело	ПАР 2	$1,38 \times 10^{-3} \pm 0,17$	$3,41 \times 10^{-3} \pm 0,64$	<0,05
Антрум	ПАР 2	$2,06 \times 10^{-2} \pm 0,31$	$2,71 \times 10^{-2} \pm 0,43$	0,27
Тело	ПАР 2	$0,81 \times 10^{-2} \pm 0,15$	$1,53 \times 10^{-2} \pm 0,25$	<0,05
Антрум	ИЛ-8	$0,19 \times 10^{-2} \pm 0,02$	$1,10 \times 10^{-2} \pm 0,39$	<0,05
Тело	ИЛ-8	$0,15 \times 10^{-2} \pm 0,02$	$1,92 \times 10^{-2} \pm 1,16$	<0,05

В экспериментах на мышах показано, что ноцицепция может быть заблокирована синтетическим антагонистом ПАР2 и ингибиторами протеиназы. Предполагается [39], что данный прием может быть эффективным при синдроме раздраженного кишечника у человека. Положительные результаты применения ингибиторов протеиназ в клинических наблюдениях зарегистрированы при эзофагите, энтерите, синдроме раздраженного кишечника. Отмечена эффективность антитрипсиновых клизм в течение 2 нед при последней патологии [50].

ПАР различных групп имеют одинаковые и противоположные физиологические и патофизиологические эффекты. Приведем некоторые примеры. По результатам экспериментальных исследований, при активации ПАР1 инициируется воспаление в толстой кишке с отеком и инфильтрацией гранулоцитов, в модели раздраженной кишки антагонисты ПАР1 снижают выраженность воспаления и смертность животных [49]. В этом же обзоре литературы отмечено, что активация ПАР1 повышает проницаемость кишечного барьера и ведет к транслокации кишечной микрофлоры и макромолекул в брюшную полость. Свидетельств того же у людей нет, но количество ПАР1 в кишечной слизистой по результатам анализа биоптатов увеличено при болезни Крона и язвенном колите. В другом обзоре [45] приведены сведения о том, что возбуждение ПАР1 активирует фактор роста эпителиоцитов и раковое метастазирование, повышает содержание цитокинов.

Тромбин как активатор трех типов, и прежде всего ПАР1, играет ключевую роль в гемокоагуляции и гемостазе, эндотелиальной активации сосудистой проходимости, рилизинге NO, эндотелина, простагландинов и др., вызывает и вазоконстрикторные реакции, приводя к ишемии органов и риску тромбоза. Ингибция ПАР1 приводит к изменению регионального кровотока в норме и при патологии, в перспективе допускается возможность его терапевтической коррекции посредством данного механизма [33]. Полагают, что ПАР1, ПАР2, тромбин и фактор Ха сопрягают процессы гемокоагуляции и воспаления [34].

В связи с этим сошлемся на работу, в которой продемонстрировано увеличение уровней ПАР мРНК и ИЛ-8 мРНК в биоптатах желудочной слизистой оболочки пациентов до и после эрадикации *H. pylori* (табл. 2), последний выступает индуктором пролиферации и апоптоза гастрцитов, продукции ИЛ-8 в них и эпителиоцитах пищевода [50].

В ряде экспериментальных исследований освещается роль ПАР в моторной деятельности пищеварительного тракта. По результатам этих исследований, моторика желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки через посредство ПАР2 и ПАР1 усиливается, что ускоряет транзит желудочного содержимого и кишечного химуса. Опубликованы наблюдения относительно ослабления тонкой кишки и пищевода через ПАР4 [39]. Направленность моторного эффекта зависит от вида и концентрации лигандов и мышечных волокон (продольные или циркулярные), отдела кишечника и проявляется в фазических и тонических сокращениях кишечной трубки [42, 43]. Моторные эффекты посредством кальциевого и цАМФ механизмов обеспечивают активацию Ca^{2+} и K^{+} каналов [42].

Гастростаз — частый и тяжелый спутник травмирующих воздействий, ожогов, обширных кровотечений, хирургических вмешательств. Обсуждено несколько механизмов послеоперационного гастростаза, в том числе механизм инициации ПАР1 тромбином. По данным одного из экспериментальных исследований [35], будучи введенным в ядро солитарного тракта тромбин активирует ПАР1 астроцитов, а они — нейроны указанного стволового образования, что приводит к снижению скорости транзита желудочного содержимого посредством вагусных афферентов. Примечательно, что авторы рассматривают первичным датчиком в центральной нервной системе ПАР1 глии.

Есть основания полагать, что отмеченные нами ускорение и дифференцированность эвакуации пищевого желудочного содержимого у здоровых и больных хроническим панкреатитом и желчно-каменной болезнью разовым и курсовым приемом панкреатина имеют в числе своих механизмов

и дозозависимое воздействие панкреатических ферментов данного препарата на дуоденальные ПАР [11].

Заключение

Сложность, нередкая противоречивость накопленного экспериментального материала объясняются тем, что функционирование органов пищеварительной системы обеспечивается через ПАР эффекторов, а также через регулирующие их нервные и гуморальные посредники рефлекторно, эндокринно и паракринно. В пищеварительной системе эти эффекты, в основном реализуемые ПАР2, состоят не только в стимуляции секреции ферментов и слизи, но и в торможении секреции НС1, стимуляции и торможении моторной активности гладких мышц, увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечника, инициации и усилении процессов воспаления, апоптоза. В целом протеиназы выполняют сигнальную и модулирующую роль во многих физиологических процессах. Немаловажно, что в числе мультимодальных хемосенсоров, отслеживающих и контролирую-

щих идущие в пищеварительном тракте процессы, энзимные составляющие секретов желез представляют энзиморецепторами.

Нам представляется, что проблема ПАР, успехи в ее разработке в последние годы подтверждают унитарную теорию А.М. Уголева о происхождении секреторных процессов, наличии ряда общих свойств у эндо- и экзосекретов. И надо полагать, эта проблема займет одну из ниш в гастроэнтерологии, в том числе энзимотерапии.

В одной из работ канадской лаборатории [45] сказано о сигнальной роли протеиназ: «Протеиназы надо теперь считать важными и подобными гормонам посредниками, сигнализирующими клеткам и тканям 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». К цитате можно добавить, что сигнальными и модулирующими свойствами обладают экзо- и эндосекретируемые протеиназы, амилазы и липазы. Это актуализирует значение ферментного гомеостаза и лежит в основе системных факторов его нарушения.

Список литературы

1. Арипов А.Н., Асханов Г.А. Моторная деятельность желудка после дистальной транспозиции протока поджелудочной железы // Физиол. журн. СССР. — 1991. — Т. 77, № 4. — С. 65–69.
2. Благовидов Д.Ф., Саркисов Д.С. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы в эксперименте. — М.: Медицина, 1976. — 156 с.
3. Быков И.М., Колесников А.Н., Павлюченко И.И. Действие препаратов заместительной ферментотерапии на биосинтез ферментов желудка, поджелудочной железы и слизистой 12-перстной кишки у крыс. Некоторые вопросы медицинской и прикладной энзимологии // Науч. труды. — Краснодар, 1985. — С. 30–37.
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.
5. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1981. — 624 с.
6. Восканян С.Э. Дуоденальная энзимоингибция панкреатической секреции при хирургических заболеваниях. — Прил. 2 // Коротко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. — Краснодар, 2005. — С. 288–307.
7. Герловин Е.Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез. — М.: Медицина, 1978. — 264 с.
8. Елецкий Ю.К., Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. — М.: Наука, 1978. — 168 с.
9. Кветной И.М., Ингель И.Э. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 2000. — Т. 130, № 11. — С. 483–487.
10. Коротко Г.Ф. Желудочное пищеварение. — Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б», 2007. — 256 с.
11. Коротко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. — 2-е изд., доп. — Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. — 312 с.
12. Коротко Г.Ф. Секрция слюнных желез и элементы саливадиагностики. — М.: Изд. Дом «Академия естествознания», 2006. — 192 с.
13. Коротко Г.Ф. Секрция ферментов и гормонов экзокринными железами // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 2. — С. 21–32.
14. Коротко Г.Ф. Сигнальная роль ферментов пищеварительных желез // Вест. интенс. тер. — 2010. — № 5. — С. 20–23.
15. Коротко Г.Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (Очерки о ферментном гомеостазе). — Ташкент: Медицина, 1983. — 212 с.
16. Коротко Г.Ф., Аблязов А.А. Дифференцированность эндосекреторных реакций желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы на пробные завтраки разного состава // Физиол. человека. — 1993. — Т. 19, № 3. — С. 145–150.
17. Коротко Г.Ф., Арипов А.Н., Асханов Г.А. Эвакуаторная деятельность и моторная периодика желудка после транспозиции протока поджелудочной железы в тощую кишку // Физиол. журн. СССР. — 1989. — Т. 75, № 1. — С. 85–89.
18. Коротко Г.Ф., Веприцкая Э.А. Эндокринный аппарат тонкой кишки после дуоденэктомии и изоляции двенадцатиперстной кишки с абсорбальной транспозицией панкреатического и общего желчного протока // Мед. журн. Узбекистана. — 1984. — № 12. — С. 34–37.
19. Коротко Г.Ф., Камакин Н.Ф. Анаболические влияния парентерально вводимых гидролиз пищеварительных желез // Физиол. журн. СССР. — 1978. — Т. 64, № 9. — С. 1283–1291.
20. Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г. Желудочная секреция при транспозиции протока поджелудочной железы в тонкую кишку // Физиол. журн. СССР. — 1980. — Т. 66, № 9. — С. 1393–1399.
21. Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г. Стимулирующее влияние трипсиногена на ферментовыделительную деятельность желез желудка // Физиол. журн. СССР. — 1979. — Т. 64, № 3. — С. 449–455.
22. Медведев М.А., Васильев В.Н., Афанасьева А.Н. и др. Гипотрипсинемия как возможный фактор активации моторной функции двенадцатиперстной кишки при атрофии поджелудочной железы у крыс //

- Бюлл. эксп. биол. мед. — 1992. — Т. 63, № 5. — С. 453–455.
23. Ногаллер А.М., Гуцин И.С., Мазо В.К., Гмошинский И.В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: Медицина, 2008. — 336 с.
 24. Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Титова Г.П. Ультроструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1973. — 238 с.
 25. Сторожук П.Г. Успехи и проблемы ферментотерапии при патологии органов гастродуоденальной зоны // Некоторые вопросы медицинской и прикладной энзимологии: Науч. труды. — Краснодар, 1985. — С. 4–15.
 26. Сторожук П.Г., Быков И.М., Литвинова Т.Н. Полипептиды, выделенные из слизистой оболочки желудка и их действие на биосинтез пепсина железам желудка // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1981. — Т. 91, № 8. — С. 40–42.
 27. Уголев А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. — М.: Высш. школа, 1961. — 306 с.
 28. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. — СПб: Наука, 1991. — 271 с.
 29. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. — Л.: Наука, 1985. — 544 с.
 30. Шубникова Е.А. Эпителиальные ткани. — М.: Изд. МГУ, 1996. — 256 с.
 31. Шубникова Е.А., Коротько Г.Ф. Секретция желез: Очерки «Традиционные и нетрадиционные аспекты». — М.: Изд. МГУ, 1986. — 129 с.
 32. Abita I.P., Moulin A., Lazdunski M. et al. A physiological inhibitor of gastric secretion, the activation peptide of trypsinogen // FEBS Lett. — 1973. — Vol. 2. — P. 251–255.
 33. Derian C.K., Damiano B.P., D'Andrea M.R., Andrade-Gordon P. Thrombin regulation of cell function through protease-activated receptors: Implications for therapeutic intervention // Biochemistry (Moscow). — 2002. — Vol. 67, N 1. — P. 56–64.
 34. Dugina T.N., Kiseleva E.V., Chistov I.V. et al. Receptors of the PAR family as a link between blood coagulation and inflammation // Biochemistry (Moscow). — 2002. — Vol. 67, N 1. — P. 65–74.
 35. Hermann G.E., Meter M.J., van Rood J.C., Rogers R.C. Proteinase-activated receptors in the nucleus of the solitary tract: Evidence for glial-neural interactions in autonomic control of the stomach // J. Neuroscience. — 2009. — Vol. 29, N 29. — P. 9292–9300.
 36. Kawabata A., Kinoshita M., Nishikawa H. et al. The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 107. — P. 1443–1450.
 37. Kawabata A., Kuroda R., Nagata N. et al. *In vivo* evidence that protease-activated receptors 1 and 2 modulate gastrointestinal transit in the mouse // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 133. — P. 1213–1218.
 38. Kawabata A., Kuroda R., Nishikawa H., Kawai K. Modulation by protease-activated receptors of the rat duodenal motility *in vitro*: possible mechanisms underlying the evoked contraction and relaxation // Br. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 128. — P. 865–872.
 39. 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.
 40. Kawabata A., Nishikawa H., Kuroda R. et al. Proteinase-activated receptor-2 (PAR-2): regulation of salivary and pancreatic exocrine secretion *in vivo* in rats and mice // Br. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 129. — P. 1808–1814.
 41. MacNaughton W.K. Epithelial effects of proteinase-activated receptors in the gastrointestinal tract // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Mar. — 2005. — Vol. 100 (suppl. 1). — Print version ISSN 0074-0276.
 42. Mule F., Baffi M. C., Cerra M.C. Dual effect mediated by protease-activated receptors on the mechanical activity of rat colon // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 136. — P. 367–374.
 43. Mule F., Pizzuti R., Capparelli A., Vergnolle N. Evidence for the presence of functional protease activated receptor 4 (PAR4) in the rat colon // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 229–234.
 44. Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84. — P. 579–621.
 45. Ramachandran R., Hollenberg M.D. Proteinases and signaling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more // Br. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 153. — P. 263–282.
 46. Suckow S.K., Caudle R.M. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity // Molecular Pain. — 2009. — Vol. 5, N 54.
 47. Vergnolle N. Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 867–874.
 48. Vergnolle N. Modulation of visceral pain and inflammation by proteaseactivated receptors // Br. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 141. — P. 1264–1274.
 49. Vergnolle N., Cellars L. A role for proteinase-activated receptor-1 in inflammatory bowel diseases // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1444–1456.
 50. Yoshida N., Yoshikawa T. Basic and translational research on proteinase-activated receptors: Implication of proteinase / Proteinase-activated receptor in gastrointestinal inflammation // J. Pharmacol. Sci. — 2008. — Vol. 108. — P. 415–421.