

УДК 612.34/36.015.3

Рециркуляция ферментов пищеварительных желез

Г.Ф. Коротко

(МУЗ «Городская больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»)

Recirculation of digestive enzymes

G.F. Korotko

Цель обзора. Предоставить данные литературы и обобщить накопленный автором и его сотрудниками экспериментальный и клинический материал о механизмах транспорта ферментов пищеварительных желез в системный кровоток, процессе рекреции ферментов пищеварительными железами в полость пищеварительного тракта и функциональной роли циркулирующих с кровотоком гидролитических ферментов.

Основные положения. Пищеварительные железы экзосекретируют два пула гидролитических ферментов: вновь постпрандиально синтезированные и рекретированные ими из кровотока, в который они транспортируются тремя механизмами – эндосекреция glanduloцитов, резорбция гидролаз из протоковой системы желез и тонкой кишки. Выключаемые из циркуляции путем рекреции ферменты принимают участие в процессе желудочно-кишечного пищеварения и выполняют сигнальную роль в модуляции секреторной, моторной и абсорбционной функций органов пищеварительного тракта. Циркуляция и рекреция ферментов, многократное использование их в пищеварительном процессе соответствуют принципу энергетической и пластической экономизации в реализации пищеварительных функций.

Заключение. Принцип enteroгепатической циркуляции желчных кислот в более широком плане повторен в межорганный рециркуляции гидролитических ферментов пищеварительных желез, обеспечивающих пищеварительный процесс, а посредством сигнальной роли ферментов – интеграцию и адаптацию функций органов пищеварительного тракта путем модулирующих влияний на них.

Ключевые слова: ферменты пищеварительных желез, экзосекреция, эндосекреция, рекреция, резорбция, рециркуляция ферментов, физиологическая роль.

The aim of review. To present literature data and to generalize accumulated by the author and his employees experimental and clinical material on the mechanisms of enzyme transport to systemic blood flow, process of recretion of enzymes by digestive glands in the lumen of gut and the functional role of circulating hydrolases.

Original positions. Digestive glands exosecrete two pools of hydrolases: postprandially de novo synthesized and recreted from blood circulation, to which they are transported by three mechanisms – endosecretion of glandular cells, resorption of hydrolases from ductal system of the glands and the small bowel. Enzymes, being switched off from circulation by recretion, are involved in gastro-intestinal digestion and carry out a signal role in modulation of secretory, motor and absorptive functions of the gut. Circulation and recretion of enzymes, their reutilization in alimentary process fit into principle of energetic and plastic economization in alimentary functions.

Conclusion. The principle of enterohepatic circulation of bile acids in general view is repeated at interorgan recirculation of hydrolases of the digestive glands providing process of digestion, and by enzyme signaling – integration and adaptation of functions of the gut organs by modulating effects.

Key words: enzymes of digestive glands, exosecretion, endosecretion, recretion, resorption, recirculation of enzymes, physiological role.

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, д. 6, корп. 2

Пищеварительный тракт не только переваривает нутриенты принятой пищи и образовавшиеся в результате ферментного гидролиза продукты, поставляет их во внутреннюю среду организма, где они удовлетворяют его пластические и энергетические потребности, но и участвует в межорганным транспорте и гидролизе эндогенных нутриентов (эндогенное питание) и физиологически активных веществ. В открытии и последовательном изучении данных процессов приоритет принадлежит отечественной научной школе И.П. Разенкова — Г.К. Шлыгина [24, 27, 28].

Происхождение в циркулирующей крови ферментов пищеварительных желез

За пределами непосредственных интересов названной школы в проблеме межорганным транспорта веществ остались ферменты секретов пищеварительных желез. Мы причастны к разработке данной проблемы полвека, со времени основания А.М. Уголевым экскреторной теории происхождения секреторных процессов [25], к которой он обращался и в последующих трудах [26]. Суть теории состоит в том, что внешняя и внутренняя секреция экзокринных и эндокринных желез произошла в процессе эволюции от экскреции клетками продуктов их метаболизма.

Установлено, что специализированные секреторные клетки (гланулоциты) выделяют синтезированные ими специфические продукты не строго полярно. Так, ферментсинтезирующие гланулоциты пищеварительных желез транспортируют основное количество ферментов экзокринно через апикальные мембраны в протоки желез и полость пищеварительного тракта, некоторое количество ферментов через базолатеральные плазматические мембраны переносится в межклеточное пространство, а оттуда в лимфатические и кровеносные капилляры, т. е. *эндосекретируется*. Это один из путей происхождения в крови ферментов пищеварительных желез, которые поэтому и называют дуакринными [32], т. е. *экзоэндокринными*. Есть гланулоциты, которые синтезируют и гидролитические ферменты, и гормоны [5].

Вторым путем происхождения гидролаз в крови считается транспорт их из протоков пищеварительных желез («уклонение» ферментов). Этот путь в норме трансцеллюлярный, поскольку межклеточные контакты гланулоцитов не проницаемы для белков, коими являются гидролазы [23]. Межклеточный парацеллюлярный транспорт гидролаз происходит при нарушении этих контактов высоким интрадуктальным давлением секрета и ферментном или ином повреждении ткани железы [9]. Но есть мнение, что парацеллюлярный транспорт гидролаз имеет место и в норме при

интактных протоках [4, 10]. Это *протоковая резорбция* ферментов.

Третьим путем поставки ферментов пищеварительных желез в кровь назван их транспорт из тонкой кишки и определен ее основной отдел — подвздошная кишка. Это *кишечная резорбция*. Указанный путь до недавнего времени отвергался и к числу аргументов относились непроницаемость эпителиального пласта кишечной слизистой для пищевых белков и почти отсутствие ферментов в дистальных отделах кишечника и кале, ибо они гидролизуются панкреатическими, кишечными и бактериальными протеазами. Однако веских доказательств этого популярного постулата нет и ферменты кишечного химуса — это не пищевые белки, а сигнальные молекулы. Они, освободившись от переваренного субстрата, могут транспортироваться через кишечную слизистую в кровоток, и потому большинство их, всосавшись [42], практически отсутствуют в кишечном содержимом дистальнее подвздошной кишки. Эластаза и химотрипсिनogen составляют в этом плане исключение, и поэтому их содержание в кале информативно в отношении панкреатической экзокреции.

Названо несколько механизмов переноса протеиназ (надо полагать, и других гидролаз) через кишечный барьер [4]: 1) рецепторно опосредованный эндоцитоз (пиноцитоз); 2) пиноцитоз в отсутствие специфических рецепторов к всасываемым белкам; 3) эндоцитоз через М-клетки кишечника; 4) парацеллюлярная диффузия. Заметим, что лигандами в пиноцитозе могут быть ферменты, действующие на энзим-активируемые рецепторы, в том числе *протеиназо-активируемые рецепторы* (ПАР); лигандами почти вездесущих ПАР выступают и пептидные фрагменты протеиназ [39, 44]. Отметим также, что апикальные и базолатеральные цитоплазматические мембраны эпителиоцитов подвздошной кишки имеют большое количество ПАР [30, 33, 36, 41, 45].

Есть сведения разных лет о всасывании из кишечника гидролаз, определяемом по включенным в них радионуклидным меткам и по каталитической активности [10, 42]. Так, 40% меченой протеазы всасывалось из двенадцатиперстной кишки в опытах на добровольце [42], такой же процент меченой протеазы всасывается в тонкой кишке крысы [43], указывается на 60% кишечного всасывания трипсина [30]. По сообщениям S.S. Rothman и соавт. [42], из тонкой кишки человека активно всасывается 50–65% и более меченых и немеченых амилазы и химотрипсина, по данным Н.С. Heinrich и соавт. [31] — 50–70% трипсина. Нами на вывернутых кусочках разных отделов тонкой кишки крыс *in vitro* отмечена резорбция амилазы, наиболее выраженная в дистальных отделах тонкой кишки, всасывание существенно повышалось желчными кислотами и

Нормальные уровни панкреатических ферментов в сыворотке крови здорового человека (для сравнения приведена концентрация трех гормонов) [32]

Название фермента, гормона	нг/мл	нМ
Экзокринные панкреатические белки в нормальной сыворотке крови человека		
Трипсин	300	12,5
Эластаза	70	2,7
Химотрипсин	25	1,0
Ингибитор панкреатического трипсина	11	1,8
Панкреатическая изоРНКаза	25	1,9
Панкреатическая изоамилаза	50	1,0
Панкреатическая липаза	130	2,6
Концентрация эндокринных гормонов (для сравнения)		
Глюкагон	0,1	0,02
Инсулин	0,25	0,04
Гормон роста	1	0,05

* По результатам, приведенным во многих источниках литературы, на которые сделаны ссылки в цитируемой статье.

аутожелчью [18]. По наблюдениям А.А. Алиева [1], из тонкой кишки в оттекающую от нее лимфу всасываются липаза, амилаза и мальтаза. В.К. Мазо [22] недавно опубликовал результаты анализа данных литературы и собственный экспериментальный материал, заключив работу утверждением о доказанности всасывания из кишечника сигнальных молекул гормонов, антигенов и ферментов.

Итак, эндосекреция, резорбция ферментов из протоков желез и полости тонкой кишки в лимфу и кровь доказана, хотя размеры эндосекреции, резорбции требуют уточнения адекватными методами в естественных условиях.

Гидролазы пищеварительных желез в крови

Содержание гидролаз в плазме крови здорового человека существенно выше, чем гормонов (см. таблицу) и значительно ниже, чем в секретах пищеварительных желез.

Циркулирующие с кровотоком гидролазы находятся в разных состояниях: зимогены и активированные протеиназы связаны и не связаны с ингибиторами, активные амилаза и липаза адсорбированы белками плазмы и форменными элементами крови или не адсорбированы.

Триптическая и подобная ей активность плазмы крови обеспечивается несколькими протеиназами, в том числе трипсином и химотрипсином, плазмином, тромбином, тромбокиназой, калликреином и др. Сложным трансформациям в крови подвержены панкреатические сериновые протеиназы — трипсин и химотрипсин. Прежде всего они связаны с ингибиторами. В плазме крови их около 10% от общего содержания белков. Основными ингибиторами протеиназ являются α_1 -ингибитор

протеиназ и α_2 -макроглобулин. Первый полностью инактивирует панкреатические протеиназы, а второй лишь ограничивает их способность расщеплять большинство высокомолекулярных белков [4]. Комплексы протеиназ с их ингибиторами обладают свойством лигандов ряда мембранных рецепторов, т. е. сохраняют свойства сигнальных молекул [4], могут расщеплять только некоторые низкомолекулярные белки, не подвергаются аутолизу и не проявляют антигенных свойств.

Амилазы плазмы крови происходят из нескольких источников [7], но в основном это панкреатическая (р) и слюнная (s) α -амилазы, каждая имеет несколько фенотипов. У здорового человека в плазме крови р- и s-амилаз примерно поровну, соотношение между ними существенно изменяется при патологии слюнных и поджелудочной желез [11]. Значительное количество амилаз крови связано с белками плазмы и форменными элементами и считается формой депонирования фермента в крови [7, 10, 11].

Липолитическая активность крови также имеет полиорганное происхождение [7, 11]. Пепсиногены плазмы крови происходят в основном из главных клеток желез фундо-корпорального (пепсиноген 1) и антрального (пепсиноген 2) отделов желудка. Определение их информативно в отношении числа клеток — продуцентов этих зимогенов.

В меньшей мере гидролазы главных пищеварительных желез периферической крови информативны о их функциональном состоянии, ибо ферментный гомеостазис поддерживается посредством ряда механизмов: рекреция гидролаз пищеварительными железами, ренальное и экстраренальное (потовые и молочные железы) выделение гидролаз из организма, их ингибция, инактивация, деградация сериновыми протеиназами.

Рассмотрение данных вопросов за пределами настоящей статьи, а непосредственное отношение к ним имеет рекреция ферментов пищеварительными железами.

Рекреция ферментов пищеварительных желез

Рекреция — это свойство, в разной мере присущее всем glanduloцитам, заключается в транспорте из кровотока и включении в состав экзосекрета веществ без существенного их изменения. Соответственно транспортированные таким образом вещества называются рекретами. В их роли выступают и ферменты, транспортируемые glanduloцитами из кровотока, будучи синтезированными другими рекретирующими glanduloцитами.

Рекреция является механизмом стабилизации состава цитоплазмы, в которую в некотором количестве посредством эндоцитоза из парацеллюлярной среды транспортировались продукты деятельности клеток, в том числе ферментсинтезирующих glanduloцитов. По нашим данным [9], белоксинтезирующие glanduloциты имеют выраженную способность рекретировать ферменты.

Так, слюнные железы человека и подопытных собак рекретируют эндогенную и экзогенную панкреатическую α -амилазы, пепсиноген, трипсиноген, ингибитор трипсина, кислую и щелочную фосфатазы. Экспериментальные и клинические гипер- и гипоферментемии сопровождаются однонаправленным изменением рекреции ферментов (содержания и дебитов) слюнными железами. Пищевая и непищевая стимуляция саливации повышают рекрецию ферментов слюнными железами [9, 11].

В ротовой жидкости человека $\frac{2}{3}$ амилалитической активности обеспечивается α -амилазой слюнных желез (s-амилазой) и $\frac{1}{3}$ — рекретируемой из крови р-панкреатической, амилазой, а в плазме крови амилалитическая активность s- и р- α -амилаз разделена примерно поровну [11]. Амилалитическая активность слюны околоушных слюнных желез существенно выше, чем слюны двух других пар желез (поднижнечелюстных и подъязычных), составляя 55–67% общей амилалитической активности, остальное приходится на рекретируемую р-амилазу. Следовательно, рекреция ферментов пищеварительных желез из крови слюнными железами является нормальным физиологическим процессом, который может быть изменен при двусторонних подвижках ферментативной активности крови.

Для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, как известно, характерны желудочная гиперсекреция, повышение уровня плазмопепсиногена и дебита уропепсиногена, панкреатическая гиперферментемия, что сопровождается повышением дебита и содержания пепсиногена и амилазы

в слюне околоушных желез [11]. У больных после резекции желудка резко снижены содержание и дебит пепсиногена в слюне трех пар слюнных желез [11]. При остром панкреатите значительно повышены амилалитическая и липолитическая активность и дебит этих ферментов в слюне крупных слюнных желез [11]. В сыворотке крови больных острым панкреатитом многократно повышена активность р-амилазы и в 2 раза активность s-амилазы, при этом ротовая жидкость имеет повышенную общую амилалитическую активность за счет возросших активностей р- и s-амилаз. Последнее мы связываем с индуцирующим влиянием рекретируемой р-амилазы на синтез и секрецию s-амилазы [11].

В серии наших ранних работ была показана рекреторная способность желудочных, особенно пилорических, желез, которые понижают секрецию пепсиногена после резекции фундо-корпоральной части желудка и вызванной этой операцией гипопепсиногемии. В опытах на собаках с изолированными фундальным и пилорическим желудочками была показана секреция ими амилазы и липазы в прямой зависимости от содержания этих ферментов в крови и секреторной активности желудочных желез. В экспериментах на собаках с изолированными желудочками большой и малой кривизны желудка отмечена большая рекреция амилазы железами малой кривизны по сравнению с железами большой кривизны, а рекреция липазы была примерно равной [9, 12]. Железы желудка человека натошак секретируют пепсиноген, амилазу и липазу [12].

Коснемся проблемы рекреции ферментов поджелудочной железой. Длительное время ей занималась группа американских ученых [30–34, 40–42]. Недавно S.S. Rothman с коллегами подвели итог 25-летнего экспериментального труда в данном разделе панкреатологии [42]. На примере учета транспорта α -амилазы и химотрипсиногена А по включенной в них радиометке и путем определения каталитической активности гидролаз исследователи пришли к заключению об энтеро-панкреатической циркуляции синтезированных поджелудочной железой ферментов (опыты *in vitro* и *in situ* на кроликах и крысах). В этих экспериментах введенные в тонкую кишку и внутривенно ферменты спустя короткое время выделялись в составе панкреатического секрета. В процессе их транспорта glanduloцитами происходили торможение синтеза ими одноименного фермента и стимуляция синтеза другого фермента: если инстиллировалась амилаза, то рекреция ее увеличивалась и тормозился синтез, но нарастал синтез химотрипсиногена; при инстиляции химотрипсиногена увеличивалась его рекреция и тормозился синтез, но нарастал синтез амилазы.

В те же годы в другой лаборатории на одном добровольце был проведен эксперимент, в котором

меченый трипсин вводился в дистальную часть двенадцатиперстной кишки и в первые 20 мин он был обнаружен в панкреатическом экзосекрете (1% от всосавшегося фермента, а всосалось его из кишки 50–70%) [42]. Участие поджелудочной железы в рециркуляции трипсина подтверждено и в наблюдениях 5 больных. Скорость элиминации из крови разных ферментов и их изоформ была неодинаковой [42]. В зимогенном секрете из вирсунгова протока человека амилалитическая активность на 7% обеспечивается α -амилазой слюнных желез (s-амилазой) [11, 13].

В составе желчи человека более 30 ферментов, около трети из них гидролазы — липаза, амилаза, щелочная и кислая фосфатазы, α -глюкозидаза, трипсиноген, энтеропептидаза, лейцинаминопептидаза и др. Активность их в печеночной и пузырной желчи может различаться, но в целом она невелика и по большинству гидролаз ниже, чем в плазме крови [17]. Происхождение гидролаз желчи разное, в том числе рекреторное [9, 17], о чем свидетельствует повышение активности и дебитов гидролаз желчи при увеличении активности гидролаз в крови после лигирования панкреатического протока и внутривенного введения желудочных и панкреатических гидролаз [17].

Значительное количество гидролаз рекретируется из кровотока тонкой кишкой, что доказано опытами на разных моделях *in vivo*, *in situ*, *in vitro*. Основной аргумент рекреторного происхождения гидролаз — повышение их содержания в составе компонентов кишечного сока в ранние сроки вызванной разными приемами гиперферментемии в хронических и острых экспериментах, а также высокая прямая корреляция между ферментативной активностью плазмы крови и кишечного сока в данных условиях [19, 28]. Экспериментальная гипоферментемия, как правило, снижала дебиты и активность гидролаз в составе кишечного сока [7, 9, 19, 28].

Описаны характерные морфологические трансформации кишечных эпителиоцитов в условиях экспериментальных гиперферментемий, свидетельствующие о повышении их транспортной (рекреторной) трансцеллюлярной активности путем пиноцитоза и синтетической активности. Последнее подтверждается тем, что в опытах сотрудников и руководителя данных работ (А.С. Пулатов) в повышенном количестве рекретировалась не только панкреатическая α -амилаза, но и кишечная γ -амилаза, синтез которой индуцировался в условиях панкреатической гиперферментемии, вызванной лигированием панкреатического протока или внутривенным введением α -амилазы [19].

Рециркуляция ферментов пищеварительных желез и ее физиологическая роль

По итогам анализа энтеропанкреатической циркуляции панкреатических ферментов S.S. Rothman и соавт. [42] сделали вывод, что поджелудочная железа при известных темпе, времени и энергетической стоимости синтеза ферментного белка не может обеспечить все количество постпрандиально экзосекретируемого количества ферментов, и эта часть суммарного пула не превышает 25–50%. Для обеспечения постпрандиально фактически выделяемого в двенадцатиперстную кишку за 3 ч количества ферментов требуется 60 ч протеосинтеза (необходимо 3 мин для синтеза одной молекулы амилазы), при этом 1 г ткани за 1 ч может синтезировать 0,67 мг пищеварительных ферментов. Для формирования одной пептидной связи белка необходимо 3,5 кДж/г энергии, а фактические энергетические затраты (выведенные по потреблению кислорода) могут обеспечить синтез только 4–15% фактически выделяемого в составе панкреатического экзосекрета ферментного белка. По заключению авторов, синтез гидролаз без многократного пополнения его всосавшимися из кишечника и циркулирующими с кровотоком ферментами не может обеспечить потребность в них в процессе кишечного пищеварения.

Данная энергосберегающая естественная технология, подобная энтерогепатической циркуляции у человека желчных кислот с 4–12 циклами за 1 сутки, снижает их синтез гепатоцитами до 10–12% всего выделяемого количества — 0,2–0,6 г, хотя за это время в кишку поступает 12–36 г желчных кислот при их общем пуле в организме 2,8–3,5 г, т. е. их синтезируется столько, сколько выводится из организма [13].

Циркулирующие с кровотоком гидролазы участвуют в обмене веществ организма и нами были отмечены анаболический эффект парентерально введенных пепсиногена, трипсиногена, амилазы и их включение в скелетные мышцы и органы пищеварения [16].

Рекретированные из крови в полость пищеварительного тракта гидролитические ферменты выполняют роль гидролаз нутриентов. Оба пула карбогидраз слюны (s- и p- α -амилазы и α -глюкозидаза) в составе пищевых комков, переведенных из полости рта в полость желудка, до инактивации этих карбогидраз соляной кислотой желудочного сока, в глубине пищевого желудочного содержимого ведут значимое для пищеварительного конвейера переваривание углеводов [12, 13]. Не исключено участие рекретируемых в составе желудочного сока гидролаз в желудочном пищеварении.

Оба пула ферментов панкреатического секрета (синтезированных заново и рекретированных)

участвуют в кишечном пищеварении, хотя доля участия в нем рекретируемых гидролаз не определена. Показано, в том числе работами нашей лаборатории, что гидролиз крахмала в тонкой кишке осуществляется не только секретированной в двенадцатиперстную кишку в составе панкреатического сока α -амилазой, собственно кишечной γ -амилазой, но и рекретируемой тонкой кишкой из кровотока панкреатической α -амилазой [7, 19]. Названные примеры иллюстрируют участие рекретируемого из циркулирующего с кровотоком пула гидролаз в так называемом собственном пищеварении макроорганизма. Понятно, что нарушение рециркуляции гидролаз отрицательно скажется на деятельности всего пищеварительного конвейера.

Гидролазы пищеварительных желез из кровотока рекретируются и молочными железами в состав молока лактирующих женщин. В период грудного вскармливания детей гидролазы молока принимают участие в аутолитическом пищеварении — гидролизе нутриентов молока в еще не окончательно морфофункционально сформированном пищеварительном тракте ребенка [2, 6]. При снижении ферментного потенциала пищеварительных желез лактирующей женщины уменьшаются содержание и дебит гидролаз в составе ее молока по срокам лактации — самое высокое содержание гидролаз в молозиве резко понижается в переходном и зрелом молоке и становится

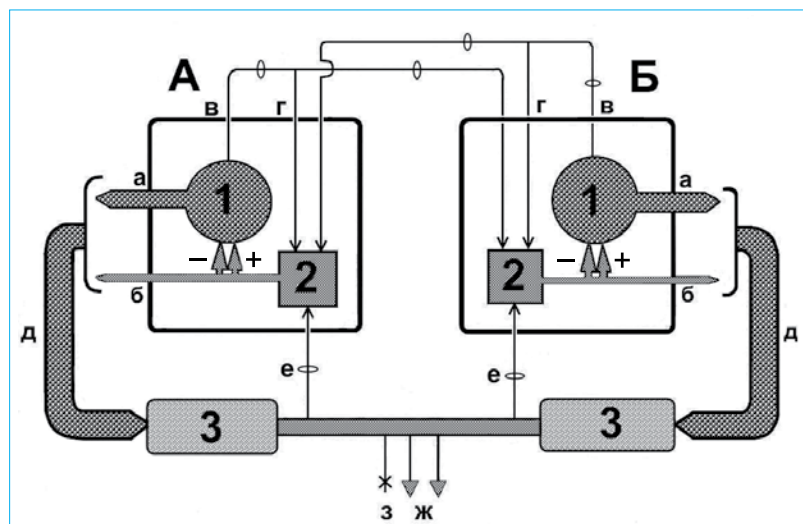
минимальным к завершению молочного вскармливания ребенка и лактации [6, 8, 13].

Получены экспериментальные и клинические данные об участии пищеварительных желез и циркулирующих с кровотоком их гидролаз в формировании гидролитической активности околоплодных вод. В учении об амниотрофном питании и аутолитическом пищеварении при нем постулируется определенная роль этих гидролаз. Они транспортируются плацентой из кровотока беременной женщины в околоплодные воды, в составе которых ферменты в результате глотания и дыхательных движений переходят в формируемый пищеварительный тракт плода во второй половине беременности [6, 8].

Еще одна роль транспортированных в кровотоки и циркулирующих в его составе ферментов — сигнальная. Она состоит в модуляции ферментовыделительной деятельности пищеварительных желез, а также других функций [3, 14, 15, 29, 35–39, 44–46]. Рассмотрение этих эффектов за пределами задач настоящего обзора. В нашей лаборатории многолетними экспериментальными исследованиями, обобщенными в нескольких статьях и монографиях [10, 12, 13], показано, что плазмопепсиноген усиливает экзосекрецию панкреатических ферментов, если она невелика, будучи стимулированной малыми дозами холецистокинина с секретинном, но панкреатическую гиперсекрецию, стимулированную высокими дозами

этих гормонов, плазмопепсиноген понижает [10]. Желудочная секреция, в первую очередь пепсиногена, усиливается эндо- и экзогенным трипсиногеном [20, 21].

Не останавливаясь в деталях на описанных ранее результатах этих экспериментов, правомочно сделать вывод об аргументированности сигнальной роли транспортированных в кровотоки и циркулирующих в его составе гидролитических ферментов, оказывающих модулирующее влияние в регуляции секреторной деятельности главных пищеварительных желез. Об этом же свидетельствуют приведенные выше результаты экспериментов S.S. Rothman на изолированных *in vitro* поджелудочных железах кроликов с изменением секреции панкреатических ферментов (амилазы и химотрипсиногена) в ответ на введение разного количества этих ферментов в инкубационный раствор, что по замыслу исследователей в разных вариантах моделировало концентрацию циркулирующих в кровотоке панкреатических ферментов.



Циркуляция гидролаз пищеварительных желез

А, Б — ферментосинтезирующие glanduloциты; 1 — синтез ферментов; а — экзосекреция ферментов; 2 — интрагандулярный пул подлежащих рекреции ферментов; б — рекреция ферментов; в — эндосекреция ферментов; г — транспорт ферментов из циркулирующего с кровотоком эндосекреторного пула glanduloцитами аутожелезы и иных пищеварительных желез; д — общий экзосекреторный транспорт ферментов в полость тонкой кишки; е — резорбция ферментов из полости тонкой кишки в кровотоки и транспорт из него в glanduloциты; ж — ренальная и экстракренальная экскреция ферментов; з — инактивация и деградация ферментов; — — ферменты в кровотоке

В последние годы модулирующая роль протеиназ плановмерно исследуется в связи с открытием протеиназо-активируемых рецепторов во многих органах многих физиологических систем, в том числе системы пищеварения. В одной из публикаций на эту тему протеиназы названы гормоноподобными веществами [39]. Мы же на основании полученных нами данных многочисленных экспериментов полагаем, что сигнальными модулирующими свойствами обладают не только протеиназы, но и амилаза и липаза, и спустя какое-то время, возможно, будут открыты воспринимающие их рецепторы, играющие совместно с рефлекторными и гормональными механизмами определенную роль в коррекции функций экзокрецированных, а также эндосекретированными и резорбированными, циркулирующими с кровотоком и через пищеварительный тракт гидролитическими ферментами.

Заключение

Итак, как показано на рисунке, ферментсинтезирующие glanduloциты (А, Б) пищеварительных желез синтезируют (1) и экзокрецируют (а) гидролитические ферменты в полость пищеварительного тракта. В составе экзосекрета есть и пул рекрецируемых ферментов (б). Объединенные два пула гидролаз (д) производят полостной гидролиз нутриентов (з) в желудочно-кишечном тракте. Пул внутриклеточно депонированных ферментов (2) сформирован эндосекретированными в кровотоке ферментами (в) других желез и ферментами (г) аутожелезы, а также ферментами, резорбированными из тонкой кишки (е). Эндосекретированные (в) и резорбированные из

протоков желез и тонкой кишки ферменты (е), ферменты, циркулирующие в системном кровотоке, как и экзокрецируемые гидролазы, обладают свойствами сигнальных молекул.

Из полости двенадцатиперстной кишки экзокрецированные панкреатические гидролазы осуществляют саморегуляцию экзокреции ферментов поджелудочной железы по принципу селективного и генерализованного возвратного торможения, адаптируя секреторный процесс к нутритивному составу и свойствам дуоденального химуса [10, 13].

Эндосекретированные и резорбированные панкреатические гидролазы также обладают свойством ингибиторов экзокреции поджелудочной железы (что изображено на рисунке стрелками от тонкой стрелки «б» со знаком «—»). Как сказано выше, это относится к торможению экзокреции одноименного фермента, но при этом одновременно индуцируются синтез и экзокреция разнотименного фермента (что изображено стрелками со знаком «+»).

В поддержании относительного постоянства содержания и активности гидролаз в кровотоке существенное значение имеет регулируемое удаление их посредством ренальных и экстраренальных механизмов экскреции (ж) и деградации молекул гидролаз под действием сериновых протеиназ крови и тканей (з).

Немаловажно, что протеиназы плазмы крови, связанные с их специфическими ингибиторами, утратив частично или полностью каталитические свойства, сохраняют свойства лигандов мембранных рецепторов glanduloцитов, лейкоцитов и кишечных эпителиоцитов органов системы пищеварения [4].

Список литературы

1. Алиев А.А. Лимфа и лимфообращение у продуктивных животных — Л.: Наука, 1982. — 288 с.
2. Аршавский И.А., Немец М.П. О смене типов питания и пищеварения в онтогенезе // Успехи физиол. наук. — 1996. — Т. 27, № 1. — С. 109–129.
3. Благонидов Д.Ф., Саркисов Д.С. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы в эксперименте. — М.: Медицина, 1976. — 156 с.
4. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия полиэнзимных препаратов // Мистецтво лікування. — 2005. — № 4 (20).
5. Елецкий Ю.К., Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. — М.: Наука, 1978. — 165 с.
6. Колодкина Е.В., Камакин Н.Ф. Гомеостаз инкретируемых ферментов у женщин при беременности и в период грудного вскармливания. — Киров: Кировская ГМА, 2008. — 156 с.
7. Коротко Г.Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (Очерки о ферментном гомеостазе). — Ташкент: Медицина, 1983. — 212 с.
8. Коротко Г.Ф. Деятельность органов пищеварения и ее особенности при физиологической беременности // Бордули Г.М., Шехтман М.М. Болезни органов
9. Коротко Г.Ф. Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 2. — С. 21–32.
10. Коротко Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. — 2-е доп. изд. — Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. — 312 с.
11. Коротко Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. — М.: Изд. Дом «Академия естествознания», 2006. — 192 с.
12. Коротко Г.Ф. Желудочное пищеварение. — Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б», 2007. — 256 с.
13. Коротко Г.Ф. Пищеварение — естественная технология. — Краснодар: Изд. Эдви, 2010. — 304 с.
14. Коротко Г.Ф. Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 2. — С. 4–13.
15. Коротко 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. М.И. Сеченова. — 1996. — Т. 82, № 8–9. — С. 87–95.
16. Коротко Г.Ф., Камакин Н.Ф. Анаболические влияния парентерально вводимых гидролаз пищеваритель-

пищеварения и крови у беременных. — М.: Триада-Х, 1997.

- ных желез // Физиол. журн. СССР. — 1978. — Т. 64, № 9. — С. 1283–1291.
17. Коротко Г.Ф., Курзанов А.Н. Выделение амилазы и липазы в составе желчи // Физиол. журн. СССР. — 1978. — Т. 64, № 1. — С. 81–89.
 18. 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. 61–63.
 19. Коротко Г.Ф., Пулатов А.С. Зависимость амилалитической активности тонкой кишки от амилалитической активности крови // Физиол. журн. СССР. — 1977. — Т. 66, № 8. — С. 1180–1187.
 20. Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г. Стимулирующее влияние трипсиногена на ферментовыделительную деятельность желез желудка // Физиол. журн. СССР. — 1979. — Т. 66, № 3. — С. 449–455.
 21. Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г. Желудочная секреция при транспозиции протока поджелудочной железы в тощую кишку // Физиол. журн. СССР. — 1980. — Т. 67, № 9. — С. 1393–1399.
 22. Мазо В.К. Всасывание белковых антигенов и пищевая аллергия // Ногаллер А.М., Гуцин И.С., Мазо В.К., Гмошинский И.В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: ОАО «Изд. Медицина», 2008. — С. 93–117.
 23. Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Тимова Г.П. Ультразвуковой анализ секреторного цикла поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1973. — 238 с.
 24. Разенков И.П. Новые данные по физиологии и патологии пищеварения (лекции). — М.: Изд. АМН СССР, 1948. — 463 с.
 25. Уголев А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. — М.: Высшая школа, 1961. — 306 с.
 26. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. — Л.: Наука, 1985. — 544 с.
 27. Шлыгин Г.К. Межорганный обмен нутриентами и пищеварительная система. — М.: Изд. Мосгосгорн. ун-та, 1997. — 136 с.
 28. Шлыгин Г.К. Роль пищеварительной системы в обмене веществ. — М.: Синергия, 2001. — 232 с.
 29. Dery O., Corvera C.U., Steinhoff M., Bunnett N.W. Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274. — P. 1429–1452.
 30. Götze H., Rothman S.S. Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism // Nature. — 1975. — Vol. 257. — P. 607–609.
 31. Heinrich H.C., Gabbe E.E., Briiggeman L. et al. Enteropancreatic circulation of trypsin in man // Klin. Wschr. — 1979. — Vol. 57. — P. 1295–1297.
 32. Isenman L., Liebow C., Rothman S. The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276. — P. 223–232.
 33. Isenman L.D., Rothman S.S. Diffusion-like processes can account for protein secretion by the pancreas // Science. — 1979. — Vol. 204. — P. 1212–1215.
 34. Isenman L.D., Rothman S.S. Transpancreatic transport of digestive enzyme // Biochim. et Biophys. Acta. — 1979. — Vol. 585. — P. 321–332.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84. — P. 579–621.
 39. 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.
 40. Rothman S.S. The digestive enzymes of the pancreas: a mixture of inconstant proportions // Ann. Rev. Physiol. — 1977. — Vol. 39. — P. 373–389.
 41. Rothman S.S. Passage of proteins through membranes — old assumptions and new perspectives // Am. J. Physiol. — 1980. — Vol. 238. — P. 391–402.
 42. Rothman S.S., Liebow C., Isenman L. Conservation of digestive enzymes // Physiol. Rev. — 2002. — Vol. 82. — P. 1–18.
 43. Seifert I., Ganzer R., Rendel W. Die resorption eines proteolytischen Enzyms pflanzlichen Ursprunges aus dem Magen-Darm-Trakt in das Blut und die Lymphe von Erwachsenen // Z. Gastroenterol. — 1979. — Vol. 17, N 1. — P. 1–8.
 44. Vergnolle N. Review article: proteinase-activated receptors novel signals for gastrointestinal pathophysiology // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 257–266.
 45. Vergnolle N. Clinical relevance of proteinase-activated receptors (PARs) in the gut // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 867–874.
 46. 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.