



Рециркуляция и адаптация ферментов секреции пищеварительных желез

Коротько Г. Ф.

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерство здравоохранения Краснодарского края, Россия, Краснодар, 350012, ул. Красных партизан, 6, корп. 2

Для цитирования: Коротько Г. Ф. Рециркуляция и адаптация ферментов секреции пищеварительных желез. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 138–152. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-138-152

✉ Для переписки:

**Коротько
Геннадий Феодосьевич**
korotko@rambler.ru

Коротько Геннадий Феодосьевич, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки УзССР и Кубани, Лауреат Премии Правительства Российской Федерации, действительный член (академик) и член-корреспондент нескольких общественных академий РФ, член правления Российского общества хирургов-гастроэнтерологов и член Американской ассоциации хирургов-гастроэнтерологов, научный консультант

Резюме

EDN: RZHSDN



Железы пищеварительного тракта выделяют в свои протоки, в полости органов, в лимфо- и кровотоки секреты, рекреты, экскреты. Значительная часть секретированных гидролитических ферментов абсорбируется из тонкой кишки в лимфоток и циркулирующий кровоток. Находящиеся в плазме крови в свободном и адсорбированными ее белками, форменными элементами, эндотелием кровеносных капилляров, ингибиторами. Ферменты рекретируются glandулоцитами желез в состав химуса, принимают многократное участие в гидролизе нутриентов пищи и секретов, то есть рециркулируют в макроорганизме. Гидролазы обладают свойствами сигнальных молекул, оказывают регуляторные и модулирующие влияния на процессы секреции и рекреции ферментов, на организацию адаптированной к нутриентному составу принятой пищи и химуса, моторики. В срочной ферментной адаптации секреции пищеварительных желез существенную роль играет принцип морфофункциональной организации деятельности пищеварительных секреторно-транспортных модулей. Каждый из них имеет специализированные сенсорные, проводниковые афферентные и эфферентные элементы, а в самой железе — специализированные микрорегионы и систему протоков секрета с микрорезервуарноклапанным аппаратом.

Ключевые слова: пищеварительные железы, секреция, рекреция, гидролазы, сигнальная роль, адаптация секреции ферментов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-138-152>



Recirculation and adaptation secrete enzymes of digestive glands

G. F. Korot'ko

Region clinic hospital Nr 2 Ministry of Health Care of Krasnodar Region, 6, bldg. 2, Krasnye partisan str., Krasnodar, 350012, Russia

For citation: Korot'ko G. F. Recirculation and adaptation secrete enzymes of digestive glands. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 138–152. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-138-152

Gennfdii F. Korot'ko, Ph. D (biology), professor, scientific consultant; ORCID: ORCID: 0000–0001–5410–433X

✉ Corresponding author:

Gennfdii F. Korot'ko
korotko@rambler.ru

Summary

The glands of the digestive tract secrete secrets, secretions and excretions into their ducts, into the cavity of organs, into the lymph and blood flow. A significant part of the secreted hydrolytic enzymes is absorbed from the small intestine into the lymph and circulating bloodstream. The enzymes found in the blood plasma in free and adsorbed by its proteins, corpuscular elements, the endothelium of blood capillaries, inhibitors are rectified by the glandulocytes of the glands into the chyme, take multiple participation in the hydrolysis of food nutrients and secretions, that is, they are recycled in the macroorganism. Hydrolases have the properties of signaling molecules, have regulatory and modulating effects on the processes of secretion and recreation of enzymes, on the organization of food and chyme motility adapted to the nutrient composition of food intake. In the urgent enzymatic adaptation of the secretion of the digestive glands, an essential role is played by the principle of the morphofunctional organization of the activity of the digestive secretory-transport modules. Each of them has specialized sensory, conductive afferent and efferent elements, and in the gland itself — specialized microregions and a system of secretion ducts with a microreservoir-valve apparatus.

Keywords: digestive glands, secretion, recretion, hydrolases, signaling role, adaptation of enzyme secretion

Conflict of interest. Author declare no conflict of interest.

Секреция – это внутриклеточный процесс синтеза из аминокислот и пептидов, накопления и выведения (экструзии) из секреторной клетки (гандулоцита) синтезированного в ней продукта (секрета) специфического функционального назначения. Следовательно – секрет это продукт внутриклеточного анаболизма. Химически он может быть белками, липопротеидами, мукополисахаридами, растворами солей, основаниями и кислотами. Гландулоцит может одновременно синтезировать и выделять один или несколько секреторных продуктов одной и разной химической природы и морфофункционального назначения.

Из перикапиллярного пространства исходные вещества, в основном аминокислоты, переносятся в белоксинтезирующие glandулоциты мембранными транспортерами: Na^+ –зависимая система А (селективная для небольших нейтральных веществ); Na^+ –независимая система u^+ (транспортер катионных аминокислот; Na^+ –зависимая система asc (транспортер промежуточных нейтральных веществ). Транспорт веществ по этим каналам идет против концентрационного градиента и опережает скорость синтеза белка в клетке и, следовательно, имитирует его. Установлена регулируемость этого транспорта [1]. Не исключен и пиноцитоз в транспорте крупных молекул в glandулоцит. Таким путем могут транспортироваться в glandулоцит

молекулы ферментов, которые затем рекретируются в составе экзосекрета.

Секрет может выделяться во внешнюю среду (на поверхность кожи, в полости протоков желез и разных органов). Такие железы названы железами внешней секреции или экзосекреции, их продукт – экзосекрет. Железы, выделяющие свой продукт во внутреннюю среду (крово- и лимфоток, межклеточную жидкость) названы железами внутренней секреции или инкреции, или эндосекреции, а их продукт – эндосекрет или инкрет. Большинство glandулоцитов пищеварительных желез экзосекреторные и в своей экзосекреции полярные – экструзия продукта происходит через апикальную плазматическую мембрану разными видами экструзии, в разных железах и glandулоцитах посредством разных типов секреции – га-локриновой, апокриновой (макро- и микро-), мерокриновой (с экструзией секрета через пору апикальной мембраны или диффузно). В процессе стимулированной секреции желез одновременно совершаются пять фаз:

1. Поступление исходных веществ в glandулоцит;
2. Синтез первичного секрета;
3. Накопление секрета;
4. Транспорт секрета;
5. Выделение секрета [2].

Экзосекреторные белоксекретирующие glandулоциты не строго полярны в апикальной экстрюзии секреторного продукта – ферментов, некоторое их количество через базолатеральную мембрану glandулоцитов транспортируется в окооклеточную жидкость, кровотока и лимфоток [3]. Это первый механизм происхождения ферментов пищеварительных желез в крови и лимфе макроорганизма. То есть, железы и их glandулоциты в системе пищеварения не униполярные, а биполярные в экстрюзии ферментов, или дуокринные.

Вторым механизмом выступает транспорт в них ферментов из протоковой системы желез («уклонение ферментов»). Третьим механизмом назван транспорт ферментов в кровотока и лимфоток из полости тонкой кишки. Четвертым механизмом должны быть названы апоптоз и некроз glandулоцитов пищеварительных желез и энтероцитов. Вопросам происхождения гидролаз пищеварительных желез в крови человека посвящено большое число солидных экспериментальных и клинических исследований, так как определение гидролаз и зимогенов в крови является диагностическим методом оценки морфофункционального состояния желез-продуцентов данных ферментов, показателем ферментного гомеостаза макроорганизма по данному ферментсинтезирующему органу системы пищеварения.

Названо несколько механизмов переноса протеиназ (надо полагать, и других гидролаз) через кишечный барьер в кровотока [4]:

1. рецепторно опосредованный эндоцитоз (пиноцитоз);
2. пиноцитоз в отсутствии специфических рецепторов к всасываемым белкам;
3. эндоцитоз через М-клетки кишечника;
4. парацеллюлярная диффузия.

Эластаза и химотрипсиноген из полости тонкой кишки в кровотока не переносятся, поэтому их содержание в кале информативно о размерах панкреатической экзосекреции, в отличие от других панкреатических гидролаз и зимогенов [5].

В нескольких работах [6, 7, 8, 9, 10, 11], в том числе [12] названы значительные размеры всасывания из тонкой кишки лабораторных животных и человека панкреатических гидролаз – от 40 до 70% [10, 13, 31, 43]

Всосавшиеся из тонкой кишки инкретированные glandулоцитами и «уклоненные» из протоковой системы желез ферменты, циркулирующие с кровотоком ферменты находятся в разных состояниях: зимогены, активированные протеиназы, связанные и не связанные с их ингибиторами, активные амилазы и липазы, адсорбированные белками плазмы крови и ее форменными элементами, эндотелием кровеносных сосудов, или неадсорбированные.

Триптическая и подобная ей активность плазмы крови обеспечивается несколькими протеиназами: трипсином, химотрипсином, плазмином, тромбином, тромбокиназой, калликреином и др. Сериновые протеиназы связаны с ингибиторами (они составляют около 10% от общего содержания

белка). Основные из них – α 1-ингибитор протеиназ и α 2-макроглобулин. Первый полностью инактивирует панкреатические протеиназы, второй ограничивает их способность расщеплять большинство высокомолекулярных белков [4], но делают это в отношении некоторых низкомолекулярных белков, не подвергаются аутолизу, не проявляют антигенных свойств. Комплексы протеиназ с их ингибиторами сохраняют сигнальные свойства.

Амилаза крови происходит из нескольких источников. В основном это слюнная α -амилаза (s-) и панкреатическая α -амилаза (p-). Значительное количество амилаз (несколько фенотипов каждой) связаны с белками плазмы крови и ее форменными элементами, депонированы ими [7, 10, 11].

Липолитическая активность крови также имеет полиорганный происхождение [14, 15]. Пепсиногены плазмы крови происходят в основном из главных клеток желез фундокорпорального (Pg1) и антрального (Pg2) отделов желудка.

Рекреция – транспорт из кровотока и включение в состав экзосекрета веществ без существенного их изменения. Транспортированные таким образом вещества называются рекретами. В их роли выступают и ферменты, транспортируемые из кровотока, будучи синтезированными другими или тем же glandулоцитами. Белоксинтезирующие glandулоциты имеют выраженную способность рекретировать ферменты.

Слюнные железы человека и подопытных собак рекретируют эндогенную и экзогенную панкреатическую α -амилазу, пепсиноген, ингибитор трипсина, кислую и щелочную фосфатазы. Гиперферментемии и гипоферментемии сопровождаются односторонними изменениями рекреции ферментов слюнными железами. Стимуляция саливации повышает рекрецию ими ферментов [15, 16]. В ротовой жидкости человека 2/3 амилалитической активности обеспечивается α -амилазой слюнных желез (s-амилазой) и 1/3 – рекретируемой из крови амилазой поджелудочной железы (p-амилазой). В плазме крови оба вида амилаз содержатся поровну [15]. Гиперпепсиногемии при язвенной болезни сопровождается повышением рекреции пепсиногена слюнными железами. У больных после резекции желудка снижается рекреция пепсиногена в составе слюны трех пар крупных слюнных желез [15]. При остром панкреатите многократно повышается активность p-амилазы в плазме крови больных и слюне крупных слюнных желез [15]. Глубокий анализ содержания секретированных, рекретированных и регургитированных гидролаз и зимогенов в ротовой жидкости и слюне проведен недавно в солидной монографии И. М. Быковым и А. Н. Курзановым [17].

Железы желудка человека натошак выделяют пепсиноген, амилазу и липазу [18].

Детально исследована рекреция ферментов поджелудочной железой группой американских ученых [8–10, 19–23] и нашим научным коллективом [4, 16, 24].

В составе желчи человека более 30 ферментов, около трети из них гидролазы – липаза, амилаза, щелочная и кислая фосфатазы, α -глюкозидаза, трипсиноген, энтеропептидаза и др. Происхождение

гидролаз желчи разное, в том числе рекреторное [16, 25].

Рекретируются гидролазы и тонкой кишкой, что доказано на многих экспериментальных моделях [14, 16, 26, 27, 35], в том числе в опытах на отрезках тонкой кишки крыс, у которых гиперамилаземия, вызванная лигированием желчно-панкреатического протока или внутривенным введением панкреатической амилазы, повышала содержание в тонкокишечном перфузате содержание α -панкреатической и тонкокишечной γ -амилазы.

В числе названных А. М. Уголевым [28, 29] «принципов современного функционализма» названы принцип рециркуляции, принципы множественности и принцип управления или сигнальности. Они рассматриваются автором «как основной принцип функционирования биологических систем на всех уровнях организации» (28, стр. 74). Это относится и к ферментовыделительной деятельности пищеварительных желез и состоит в том, что синтезируемые ими гидролитические ферменты и зимогены экзосекретируются glandулоцитами желез, циркулируют с системным кровотоком, рекретируются из него glandулоцитами в составе его экзосекрета, реализуют гидролиз нутриентов пищи, затем абсорбируются в тонкой кишке и вновь рекретируются в составе экзосекрета [10, 24]. Следовательно, экзосекрет имеет два пула ферментов – первый синтезированный *de novo* из транспортированных в glandулоцит аминокислот, второй – продукт рекреции glandулоцита. Такие циклы рециркуляции ферментов повторяются многократно, как это происходит и в энтерогепатической рециркуляции желчных кислот и пигментов. Желчные кислоты *de novo* в составе выделяемой в двенадцатиперстную кишку желчи составляют всего 10–15%, а основное количество желчных кислот в желчи 85–90% есть рекретируемый гепатоцитами продукт [24].

Рекреция гидролаз и их зимогенов пищеварительных желез производится в том или ином количестве всеми экзосекреторными железами, в том числе и теми, которые синтезировали данный фермент [16, 24]. При этом в процессе рекреции рекретируемый фермент не меняется, но влияет на синтез ферментов рекретирующего glandулоцита, снижает синтез одноименного фермента и повышает синтез разноименного фермента [24, 30, 31]. Данная регуляторная закономерность доказана в опытах *in vitro* [22, 23] и в хронических экспериментах на собаках с фистулами желудка и поджелудочной железы [24, 30]. Однако, понятие и термин рекреции и рециркуляции ферментов редко используются в интерпретации клинической и экспериментальной фактологии, и молекулярные механизмы процесса рекреции ферментов пищеварительных желез исследованы недостаточно.

Рециркуляция гидролаз и их зимогенов представлена схемой их транспорта на рисунке 1.

На рисунке два разных glandулоцита (А, Б) разных желез трансцеллюлярно и парацеллюлярно получают из крови аминокислоты и пептиды (а), синтезируют из них белки-ферменты (1), экзосекретируют их из glandулоцита через их апикальные плазматические мембраны (б). Из кровотока

же в glandулоцит переносятся ферменты (д), из которых формируется их рекреторный пул (2), также поступающий в протоковую систему желез (в). В составе секрета есть и разнотканевые экскреты (и), переносимые из кровотока трансцеллюлярно и парацеллюлярно как продукты метаболизма. Оба пула ферментов в составе экзосекрета железы поступают (е) в полость желудочно-кишечного тракта (з), где производят гидролиз нутриентов пищи, частично деградируют. Дистально перемещаются в толстую кишку (5) и выводятся в составе фекалий при дефекации (6). Из состава тонкокишечного химуса «освободившиеся» от гидролизованного нутриента ферменты и продукты их деградации резорбируются (ж) в лимфо- и кровотоки (4), в него же инкретируются из glandулоцитов синтезированные в них (1) ферменты (г), всасываются они в кровотоки и лимфоток и из протоковой системы желез с ее клапанами (л), в особенности из ее микрорезервуаров (м). В кровотоке ферменты состоят солюбилизированном состоянии, связаны с плазменными белками и форменными элементами крови, адсорбированы эндотелием кровеносных капилляров (к), и ингибиторами ферментов. Некоторая часть ферментов покидает кровоток путем рекреции пищеварительных желез, экскреции почками и потовыми железами (з), деградирует посредством сериновых гидролаз (и).

Рециркуляция секрети ферментов пищеварительными железами производит многократное использование одних и тех же молекул разных ферментов в гидролизе нутриентов, что объясняет закономерность многократного превышения количества выводимых из пищеварительных желез ферментов их синтез за время секрети, в том числе постпрандиальной секрети. Это ярко показано в анализе секрети гидролаз поджелудочной железы [10, 22, 23] и может быть отнесено как закономерность к секрети ферментов слюнными и желудочными железами.

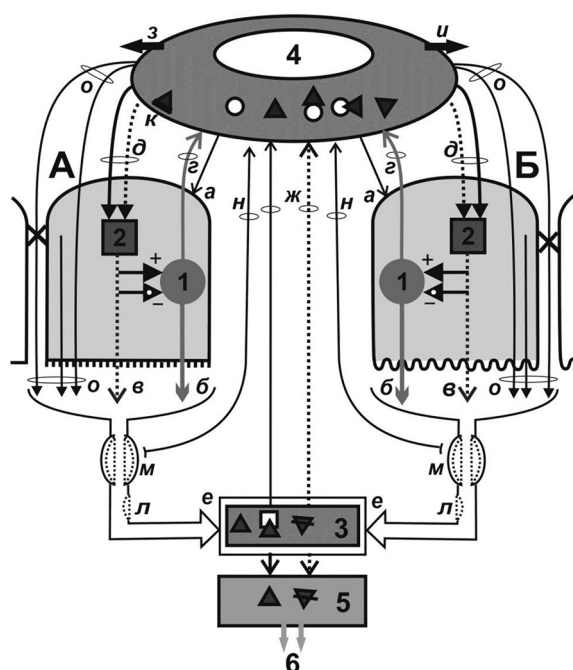
По расчетам американских панкреатологов [5] для обеспечения фактически выделяемого в двенадцатиперстную кишку за три часа ферментов требуется 60 часов протеосинтеза (3 минуты для синтеза одной молекулы полипептида с затратой 3,5кДж/г энергии), а фактические затраты энергии (по потреблению O_2 могут обеспечить только 4–15% выделения белка. Авторы заключают, что синтез гидролаз без многократного его пополнения за счет циркуляции уже синтезированных гидролаз и зимогенов нереален.

Высокая скорость рекреции ферментов может лежать в установленной срочной адаптации ферментного спектра секретов (за несколько минут!) к виду принятой пищи, что не может быть совершено с такой же скоростью за счет изменения синтеза ферментов [10]. Следовательно, рециркуляция секрети ферментов принимает участие и в механизмах ее адаптации к виду принятой пищи [24].

Важнейшим механизмом исследованной нами срочной ферментной адаптации панкреатической секрети к виду принятой пищи является модульная морфофункциональная организация данного процесса, о котором будет кратко сказано в конце настоящей статьи и сообщено о месте его

Рисунок 1.

Секреция, рекреция ферментов пищеварительных желез и экскреция метаболитов



Примечание:

Белки плазмы крови – ○.

Ферменты: солюбилизированные – ▲;

адсорбированные на белках плазмы – ⬤; адсорбированные на эндотелии – ▲;

ингибированные – ⬤;

гидролизующие нутриенты – ▢;

деградированные – ▴.

А, Б – ферментсинтезирующие glandулоциты; 1 – синтез ферментов;

2 – интрагlandулярный пул подлежащих рекреции ферментов;

3 – пищевое содержимое полости ЖКТ, химус тонкой кишки;

4 – кровоток; 5 – толстокишечное содержимое; 6 – дефекация.

а – транспорт аминокислот и пептидов из кровотока в glandулоцит; б – экзосекреция ферментов; в – рекреция ферментов;

г – эндосекреция ферментов в кровоток; д – транспорт ферментов из циркулирующего с кровотоком эндосекреторного пула glandулоцитами аутожелудка и иных пищеварительных желез; е – образованный двумя пулами ферментов (б) общий их экзосекреторный транспорт в полость пищеварительного тракта; ж – резорбция ферментов из полости тонкой кишки в кровоток;

з – ренальная и экстраренальная рекреция ферментов из кровотока; и – инактивация и деградация ферментов;

к – адсорбция и десорбция ферментов эндотелием капилляров; л – клапаны протоков; м – микрорезервуары секрета протоков;

н – резорбция ферментов из протоков желез и микрорезервуаров протоков; о – экскреция метаболитов.

⊕ – транспорт ферментов в кровоток и из кровотока.

подробного описания. Сейчас же приведем факты, доказывающие нутриентную адаптированность инкреции и экзосекреции панкреатических гидролаз в хронических экспериментах на собаках с фистулой панкреатического протока (рис. 2 (I)). Как видно из рисунка 2 (I), в ответ на скормливание собакам мяса часовой дебит трипсина многократно возрос по сравнению с его секрецией натощак, а триптическая активность секрета не изменилась. Постпрандиальная секреция химотрипсина (дебит) возросла еще в большей мере, многократно увеличилась концентрация химотрипсина в секрете. Скормливание хлеба и коровьего масла выраженного селективного повышения секреции протеиназ не произвело. Секреция амилазы в наибольшей мере при скормливании собакам хлеба. В ответ на скормливание масла многократно увеличивались дебит и активность в секрете липазы.

Следовательно, постпрандиально нарастают все компоненты секреции, но в наибольшей мере дебиты ферментов соответственно адаптированы к виду пищи. Постпрандиальная адаптированность секреции нарушена у тех же собак, у которых

был смоделирован экспериментальный острый панкреатит (рис. 2 II).

Адаптированность дебита панкреатических ферментов в составе лимфы грудного протока в хронических экспериментах по амилазе, трипсину, ингибитору трипсина прослеживалась как закономерность уже в первые 30 минут после кормления животных (рис. 3). Выделение липазы в составе лимфы было наименее адаптированным. В целом дебиты гидролазы лимфы более адаптированы, чем гидролазы плазмы крови к виду принятой пищи, ее нутриентам.

В ряде работ экспериментаторов и клиницистов указывается, на модулирующие эффекты гиперферментемий [41]. Для примера приведем потенцирующий эффект гиперпепсиногемии. В хронических опытах на фистульных собаках панкреатическая секреция стимулировалась разными дозами секретина и панкреозимина ("Boots") с одновременным введением пепсиноген и без него. Секреторные эффекты состояли в прямой зависимости и от дозы гормонов. Увеличение секреторных дебитов пепсиногеном отмечено только в секреции,

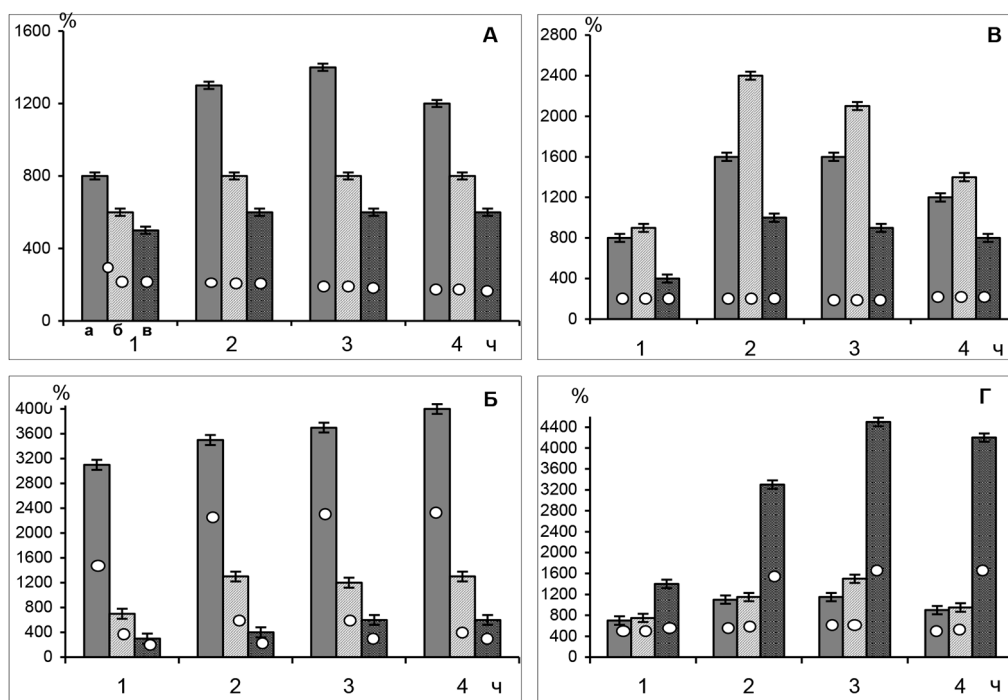


Рисунок 2 (I).
Экзосекреция панкреатических ферментов при даче различных пищевых раздражителей (в процентах к показателям до кормления собак)

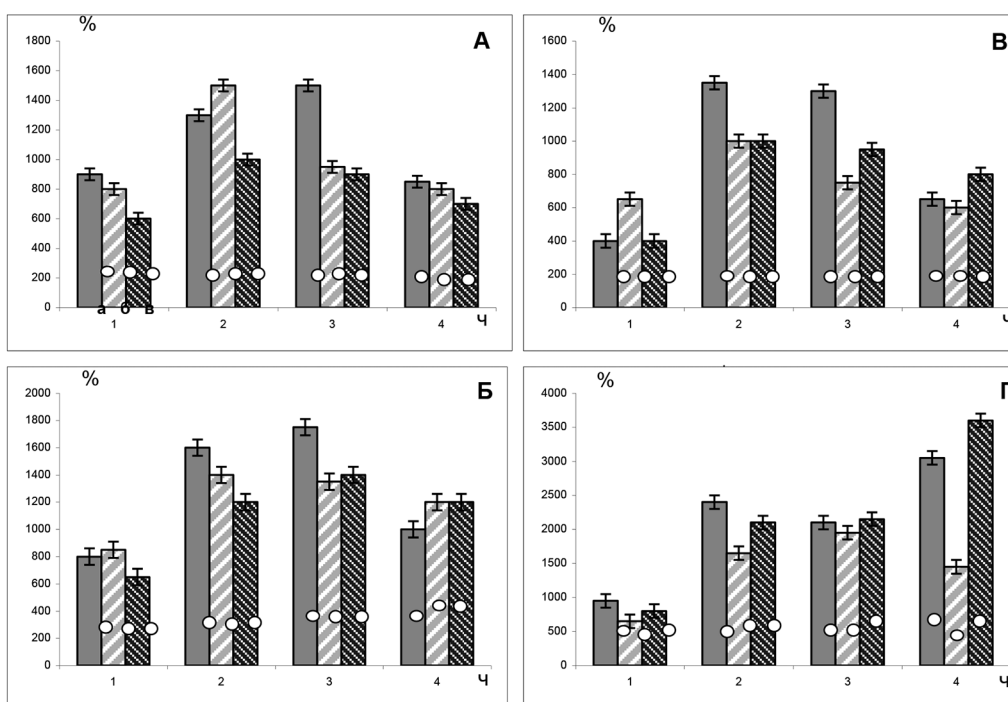


Рисунок 2 (II).
Нарушение ферментной адаптированности экзокреции поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите (в процентах к показателям до кормления животных)

Примечание:
А – трипсин; Б – химотрипсин; В – амилаза; Г – липаза.
а – выделение на мясо; б – на хлеб; в – на масло; кружки – содержание (активность) в секрете; столбцы – часовые дебиты.

стимулированной минимальной дозой гормонов (по 0,25 Ед/кг). Стимулированная высокой дозой гормонов (по 1 Ед/кг) секреция снижалась в два и более раз. Следовательно, интрадуоденальная и внутривенная инстиляция гидролаз и зимогенов не имеет пусковых влияний на секрецию ферментов, но обладают модулирующими влияниями на нее (рис. 4).

И, наконец, панкреатические гидролазы обладают морфокинетическим эффектом. Наши эксперименты на собаках показали, что дистальная транспозиция панкреатического и желчного протоков с изоляцией двенадцатиперстной кишки, из

которной были пересажены оба протока в тощую кишку, приводит к образованию в ней дуоденального эндокринного аппарата, морфологической трансформации эпителиального слоя слизистой оболочки [32]. Если транспозиция протоков сопровождалась дуоденэктомией, то описанные трансформации тощей кишки не происходили («эффект присутствия» двенадцатиперстной кишки) [32]. Данное явление заслуживает специального исследования.

Еще одним транспортным процессом деятельности пищеварительных желез является экскреция в составе экзосекретов желез веществ – продуктов

Рисунок 3.
Влияние скармливания собакам масла (А), мяса (Б) и хлеба (В) на выделение ферментов в составе лимфы в составе грудного протока (в процентах к показателям до скармливания пищи)

Примечание:
1–8 – 30-минутные периоды; столбики – 30-минутные дебиты, кружки – содержание (активность) ферментов. а – объем лимфы; б – амилаза; в – липаза; г – трипсин; д – ингибитор трипсина; * – $p < 0,05$.

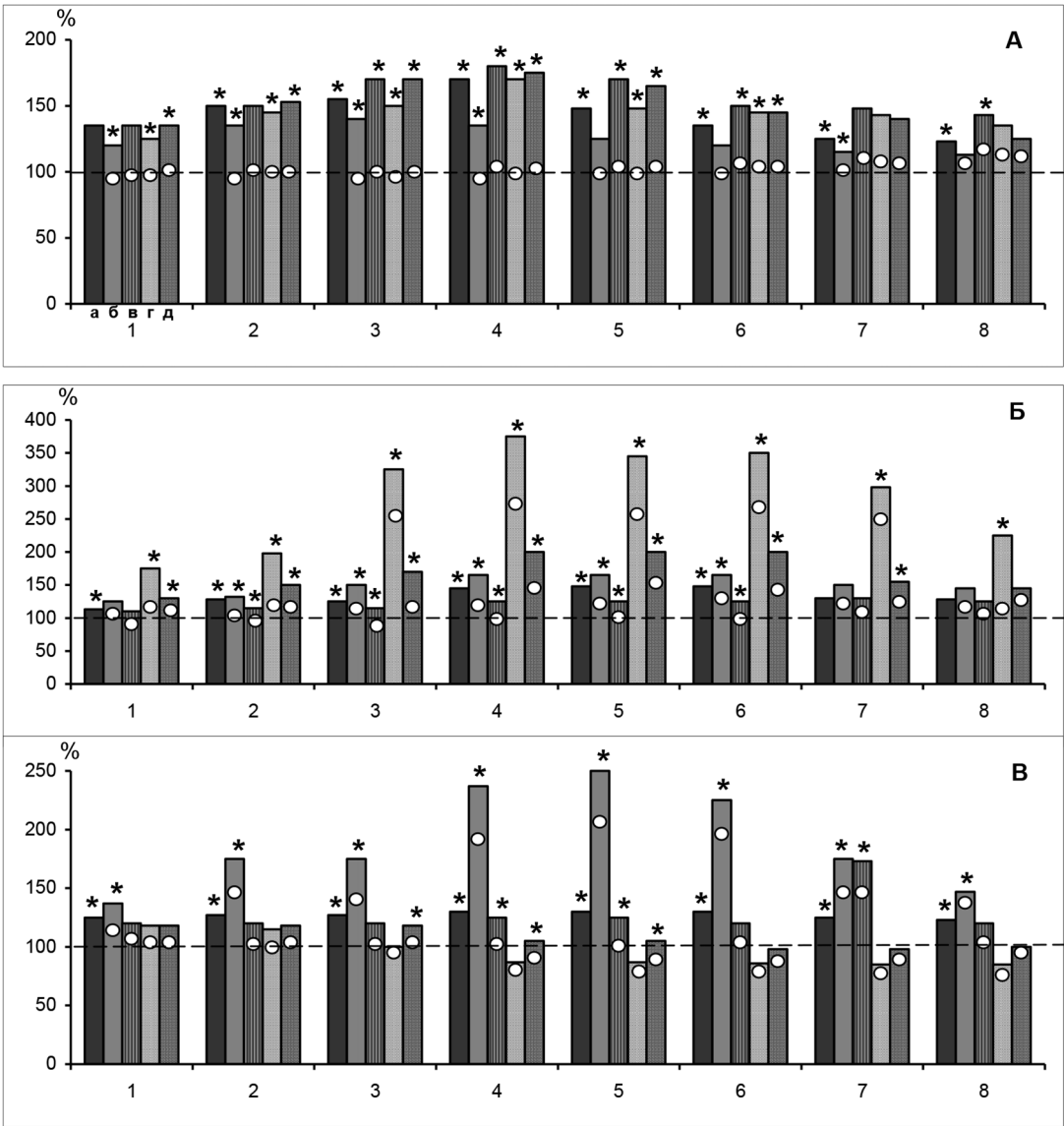
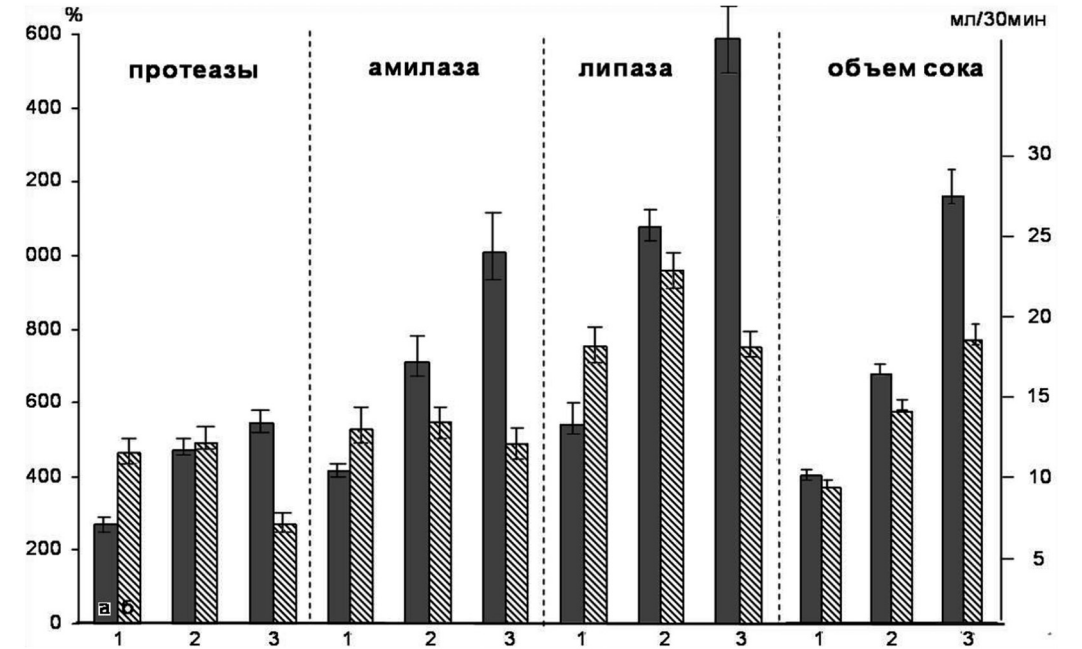


Рисунок 4.
Влияние пепсиногена на стимулированную секретинном с панкреозиминном секрецию поджелудочной железы собак (M+m, в процентах к секреции натощак).

Примечание:
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.



	ПАР1	ПАР2	ПАР3	ПАР4
Активирующие протеиназы	Тромбин, трипсин, плазмин, катепсин G, гранзим А, факторы Ха, VIIa, гингипсин	Трипсин, триптаза, трипсин-2, трипсин IV, матриптаза, мембранная сериновая протеаза I, факторы Ха, VIIa, гингипаин, акрозин, др. 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 желудочно-кишечном тракте	Энтероциты, миезентеральное нервное сплетение, фибробласты, гладкие мышцы, эндотелий, раковый эпителий толстой кишки, иммунциты	Энтероциты, миезентеральное нервное сплетение, фибробласты, гладкие мышцы, эндотелий, раковый эпителий толстой кишки, панкреатические дуктулоциты и ациноциты, иммунциты	Недифференцированные клетки желудка и тонкой кишки	Энтероциты, подслизистое нервное сплетение, энтеральные нейроны, эндотелий, иммунциты
Известные эффекты в желудочно-кишечном тракте	Апоптоз, секреция ионов, рилизинг P _g , пролиферация, сокращение и релаксация гладких мышц	Секреция ионов, рилизинг P _g и эйкозаноидов, нейропептидов, секреция амилазы, активация ионных каналов, висцеральная гиперсенситивность, моторика		Моторная функция (сокращение продольных мышц)

Таблица 1
Характеристика протеиназо-активируемых рецепторов в желудочно-кишечном тракте человека [36]

катаболизма glanduloцитов всего макроорганизма. Транспорт экскретов производится трансцеллюлярно и парацеллюлярно. Это, как правило, низкомолекулярные метаболиты. Их выведение поддерживает многокомпонентный гомеостаз макроорганизма, его клеток, тканей, органов, жидких сред организма.

В заключение перечня транспортных процессов желез и системы пищеварения нельзя не назвать межорганный обмен нутриентами. Они разными механизмами поставляются из системного кровотока в пищеварительный тракт, где происходит их гидролиз или иного типа деградация, они всасываются в лимфо- и кровоток, метаболизируются органами и тканями макроорганизма. Данный вид деятельности пищеварительного тракта, открытый и исследованный в нашей стране И. П. Разенковым [33] и его учениками во главе с Г. К. Шлыгиным [34, 35] составляет отечественный научный приоритет.

Вторым названным выше принципом современного функционализма явился принцип множественности, точнее – два его принципа: полифункциональности (мультифункциональности) и полипотентности (мультипотентности) [28, 29]. Сама физиологическая система пищеварения полифункциональна – функция пищеварения или дигестии, моторная, секреторная, иммуногенная, микробиотическая, метаболическая, гематогенная, защитная, резорбционная функции.

Ферменты пищеварительных желез – протеиназы, липазы, карбогидразы в соответствии с принципом множественности реализуют несколько процессов в организме. Протеиназы производят неограниченный (тотальный) протеолиз, в результате которого пищевые и не пищевые белки расщепляются до аминокислот, и ограниченный протеолиз, в котором специфично (в зависимости

от вида протеиназы и белка-субстрата) расщепляется одна или несколько пептидных связей в молекуле белка и он приобретает новые свойства. По месту гидролитического действия протеиназы делятся на эндо- и экзопептидазы, оба типа протеиназ широко представлены в секретах пищеварительных желез. Первые расщепляют белки внутри пептидной цепи, вторые – с конца пептидной цепи. Дипептидазы расщепляют дипептиды до двух пептидов. Ограниченный протеолиз используется в активации предшественников ферментов (зимогенов, проферментов) и гормонов (прогормонов и пре-гормонов), то есть получение из белков физиологически активных олигопептидов. Следовательно, в ограниченном протеолизе проявляется и принцип управления, сигнальности. Протеиназы обладают бактерицидными и бактериостатическими свойствами, свойствами про- и антикоагулянтов.

Принципы множественности и управления реализованы в проблеме протеиназоактивируемых рецепторов (ПАР) которыми богаты все физиологические системы, в том числе система пищеварения. В настоящее время названы в порядке их последовательного клонирования (1991–1998 годы) четыре группы ПАР (таблица 1).

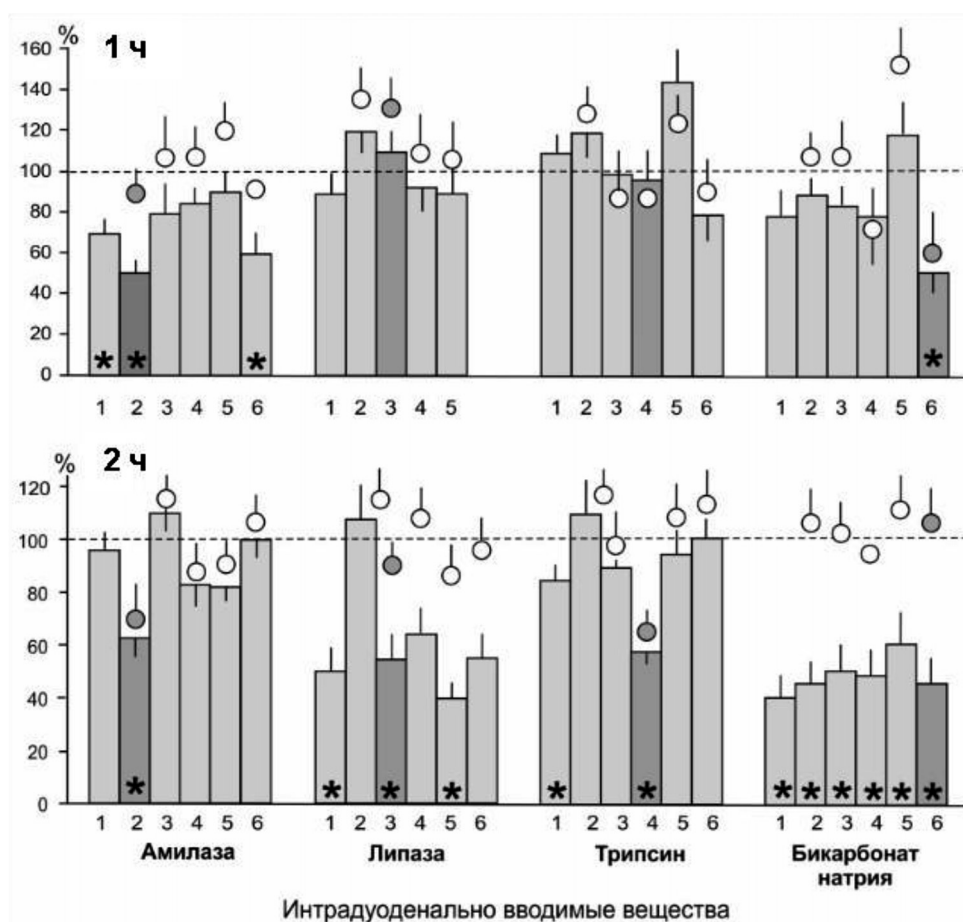
Общим для всех ПАР является их связь с мембранными G-белками и наличие экстрацеллюлярного N-домена. От него в результате необратимого протеолиза отщепляется дистальный фрагмент, освобождённый от него пептидный конец домена играет роль гидрофильного лиганда, присоединенного к рецептору. Конформационно измененный (активированный) рецептор действует на G-белок и через вторичные мессенджеры производит трансдукцию сигнала. Реакции через ПАР имеют модулирующую роль в деятельности органов пищеварения [37–41].

Рисунок 5.

Влияние на панкреатическую секрецию собак введения в двенадцатиперстную кишку амилазы, липазы, трипсина и гидрокарбоната натрия (в процентах к секреции до введения ферментов и бикарбоната, секреция через 1 и 2 часа (часы после их введения; $M \pm m$))

Примечание:

1 – объем сока; 2 – амилаза; 3 – липаза; 4 – протеиназы; 5 – общий белок; 6 – бикарбонаты; кружки – активность и концентрация; столбцы – часовой дебит; * – достоверные отличия от контроля, принятого за 100%; темные столбцы – эффекты от вводимых в кишку растворов.



Сигнальная роль панкреатических ферментов ярко проявляется в возвратном или обратном торможении их секреции в ответ на интрадуоденальное введение в двенадцатиперстную кишку аутосекрета и его дуктального или ацинарного компонентов. Это явление исследовано в течение многих лет в экспериментах на лабораторных животных и в клинике, в том числе нашими сотрудниками, результаты опубликованы в нескольких монографиях [24, 34]. Напомним, что отведение панкреатического секрета из двенадцатиперстной кишки или протоковой системы железы вызывает гиперсекрецию железы из-за исключения или снижения возвратного торможения её секреции компонентами секрета. Интродуоденальное введение аутосекрета, имитирующих его гидрокарбоната, зимогенов (трипсиноген, химотрипсиноген), трипсина, химотрипсина, α -амилазы, липазы тормозит секрецию. Это положение иллюстрировано результатами экспериментов с интрадуоденальной инстилляцией амилазы, липазы, трипсина, гидрокарбоната в их характерном ингибирующем секрецию поджелудочной железы (рис. 5).

Возвратное торможение секреции железы происходит при любом виде её стимуляции (постпрандиальной, фармакологической, нейрогенной, в том числе рефлекторной, в трёх фазах секреции железы и других). То есть, возвратное торможение секреции железы универсальный механизм её саморегуляции.

В зависимости от дозы вводимых в двенадцатиперстную кишку аутосекрета, гидрокарбоната,

ферментов возвратное торможение будет селективным (когда тормозится секреция того компонента секрета, который вводится в кишку) или генерализованным (когда тотально тормозится секреция всех компонентов). Важно характеризовать секрецию по дебитам секреторных компонентов и их концентрации (активности ферментов) в секрете. Закономерна обратная зависимость между дозой тормозного агента и показателями секреции.

Возвратное торможение экспериментально и клинически исследовано многими с применением в качестве тормозных агентов зимогенов и активных протеаз. Нами показано, что селективное и генерализованное и возвратное торможение панкреатической секреции снижается α -амилазой (панкреатической и слюнной) и липазой, вводимыми в двенадцатиперстную кишку и внутривенно, то есть они вызывают растормаживание панкреатической секреции. Но пороги их эффектов существенно выше и дуоденальная топография сенсоров ферментов несколько иная, чем у протеиназ [24]. Ингибиторы не только протеиназ, но и липазы и амилазы повышают заторможенную экзокрецию поджелудочной железы [24]. Такой же эффект вызывает интрадуоденальное введение нутриентов – введение белков снижает увеличенную секрецию протеиназ, введение углеводов снижает секрецию карбогидраз, введение жиров – секрецию липаз, то есть, вызывает селективное возвратное торможение секреции.

Данные эффекты градуальны, дозозависимы, определяются количественными соотношениями

специфического субстрата и гидролизующего его фермента, вызывают возвратное торможение панкреатической секреции интродуоденально введённые специфические и секретируемые кишечные слизи, неспецифические адсорбенты ферментов (активированный уголь, например). Десорбция ферментов с дуоденальной слизи повышает секрецию поджелудочной железы, восстановление (сорбция) на дуоденальной слизи ферментов тормозит их экзосекрецию [24]. Приведённые нами данные экспериментов аргументируют потенциальную связь полостного и пристеночного кишечного пищеварения.

Итак, секреция поджелудочной железы корректируется в зависимости от соотношений в дуоденальном химусе гидролитических ферментов и их субстратов, что лежит в основе механизма срочной адаптации панкреатической экзосекреции к составу и свойства дуоденального химуса, к нутриентному составу принятой пищи.

Результаты многолетних экспериментальных и клинических исследований проблемы саморегуляции панкреатической секреции по принципу возвратного торможения, имеющие не только научный и клинический интерес явились предметом многих публикаций [42–50]. Представляется возможным кратко резюмировать с акцентом на системную роль ферментов пищеварительных желёз.

При аспирации панкреатического секрета из двенадцатиперстной кишки, отведении секрета из протока железы возникает её гиперсекреция в результате исключения возвратного торможения секреции по принципу исключения отрицательной обратной связи. Интрадуоденальное введение аутосекрета снимает или снижает гиперсекрецию в прямой зависимости данных эффектов от количества интрадуоденально вводимого аутосекрета. Зондовые аспирация секрета при клинических диагностических исследованиях, исследование секреции поджелудочной железы у животных с постоянной фистулой протока железы как методы клинического и экспериментального изучения её экзосекреции характеризуют гиперсекрецию железы, которая не является адекватным состоянием её секреторного аппарата.

Нами показаны характерные изменения возвратного торможения секреции у различных групп, наблюдавшихся больных. У больных, перенесших операцию панкреатодуоденальной резекции, интрадуоденальное введение панкреатина вызывало в первый полчас снижение секреции только амилазы. Это объясняется отсутствием у больных основной энзимосенсорной зоны двенадцатиперстной кишки, с которой производится возвратное торможение секреции, а сенсоры амилазы, как нами установлено, локализованы на большом протяжении проксимального отдела тонкой кишки [24]. У больных с дуоденитом отмечено усиление возвратного торможения секреции поджелудочной железы, что объясняется снижением энзимогенсорных порогов воспалённой дуоденальной слизистой. Ослаблено возвратное торможение секреции у больных хронически теряющих панкреатический секрет через свищи, что свидетельствует о снижении реактивности дуоденальных хемосенсоров

при недостаточности панкреатического секрета в двенадцатиперстной кишке [24].

Физиологический механизм возвратного торможения панкреатической секреции исследовался и исследуется многими экспериментаторами и клиницистами, описан в научных монографиях и журнальных статьях и кратко резюмирован в *таблице 2*.

Механизмы возвратного торможения секреции поджелудочной железой α -амилазой и липазой ждут специального исследования.

Снижение панкреатической секреции вызывает внутривенным введением ферментов и зимогенов в экспериментах на лабораторных животных у одномесячных щенков возвратное торможение панкреатической секреции более выражено и вызывается более низкими дозами внутривенно вводимых ферментов, чем у взрослых животных; возвратное торможение секреции поджелудочной железы интрадуоденально вводимыми ферментами более выражено у взрослых собак, чем у щенков. Следовательно, гематогландулярный контур саморегуляции панкреатической секреции в онтогенезе формируется раньше дуоденопанкреатогландулярного регуляторного контура [34].

В одной из работ ведущей в проблеме ПАР канадской лаборатории [41], 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» (с. 275). 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 эффектов его нарушения. Накопленный к настоящему времени материал поясняет и назначение ферментного гомеостаза как своего рода аналога гормонального гомеостаза.

Подтверждая принцип множественности, велики различия ферментативной активности секретов различных пищеварительных желёз. Да и в каждом органе желудочно-кишечного тракта имеются морфофункциональные различия пулов glandулоцитов. Это отмечено у разных слюнных желёз [51, 52], неоднозначны функции отделов желёз желудка [57], фундальных и пилорических, желёз слизистой оболочки большой и малой кривизны, передней и задней стенок желудка [53–55]. Функционально неэквивалентны секреторные регионы пищеварительных желёз, состав и свойства их секретов, различны и специфичны механизмы рефлекторного и гуморального управления секреторных модулей желёз. Нами показаны существенные различия секреции, в том числе секреции гидролаз, правой и левой частей поджелудочной железы собак [24], glandулоцитов головки и хвоста железы человека, разобщённых в её медиальной резекции [56].

Модульный механизм панкреатической секреции, её ферментной адаптивности к нутриентному составу химуса исследован оригинальным авторским методом С. Э. Восканяном

Таблица 2
Механизмы реализации
возвратного торможения
секреции
панкреатических ферментов

Примечание:
ПЖ – поджелудочная желе-
за; ХЦК – холецистокинин,
ХЦК-РП холецистокинина
релизинг пептид, ГИП – га-
стральный ингибирующий
пептид, ПСИТ – панкре-
атический секреторный
ингибитор трипсина, МП –
монитор-пептид секреции
ПЖ стимулируется блужда-
ющим нервом; ССК – рецеп-
торы холецистокинина; S –
секретин стимулирующие
секрецию ПЖ клетки.

Механизмы	Влияние ферментов на звенья регуляции секреции ПЖ	Место приложения тормозного эффекта ферментов
Холецистокининовый	Угнетение продукции и релизинга ХЦК	Прямое влияние на ССК-клетки. Протео- лиз ХЦК-релизинг пептида Конкуренция протеаз и ХЦК-РП на уровне ССК-рецепторов. Разрушение комплекса субстрат-ССК-рецептор
Секретиновый	Угнетение релизинга секретина	Прямое влияние на S-клетки. Разрушение секретин-релизинг фактора Конкуренция с секретин-релизинг фак- тором на уровне S-клеток
М-холинергический	Опосредование эффектов ХЦК и секре- тина Прямое угнетение секреции ПЖ Регуляция секреции ХЦК-РП	Снижение влияния на релизинг ХЦК и секретина Снижение тонуса холинергической си- стемы. Уменьшение секреции ХЦК-РП
β-адренергический	Неизвестен	Неизвестен
Другие	Торможение секреции нейротензина Увеличение секреции ГИП Уменьшение влияний ПСИТ Уменьшение влияний монитора пептида Всасывание ферментов в кровь	Неизвестна Неизвестна Разрушение ПСИТ, торможение его секреции. Протеолиз, торможение секреции МП, конкуренция на уровне ССК-клеток. Прямое влияние на ацино- и эндокри- ноциты

Таблица 3.
Соотношение (проценты)
клапанов разных типов
в отделах протоковой
системы поджелудочной
железы здорового человека
(по С. Э. Восканяну)

Типы клапанов	Отделы протоковой системы				Главный и добавочный протоки
	Вставочный	Внутри- дольковый	Междольковый	Междолево	
Створчатые	-	46,8	-	-	-
Полипообразные	-	25,6	62,3	48,5	-
Угловые	-	27,6	37,7	51,5	82,5
Мышечно-эластические подушки	-	-	-	-	17,5

с использованием открытого с его участием стро-
ения и функции микрорезервуарно-клапанного
аппарата протоковой системы поджелудочной
и слюнных желёз [46]. Описано четыре типа кла-
панов: створчатые, полипообразные, угловые и за-
пирательные мышечно-эластические подушки
главного выводного протока. Три типа названных
клапанов отнесены к активным, имея glandомы-
шечные клетки, створчатые клапаны их не имеют,
потому отнесены к пассивным (таблица 3). Во вну-
тридольковых и междольковых протоках найдены
их расширения, являющиеся резервуарами панкре-
атического протока. В местах резервуаров в стен-
ках протоков определены тельца Фатер-Пачини
и безмякотные нервные волокна, обладающие
свойствами баро- и хеморецепторов. Клапанам
отведена роль участника внутрипротоковой ре-
зервации секрета и транспорта сока в протоки
более высокого порядка, защитная роль в демп-
фировании гидродинамической перегрузки,
одностороннего движения секрета, селективный
характер секреции ферментов преимущественно
того или иного типа, адаптируя состав экзосекрета
к варианту набора нутриентов кишечного химуса
Посредством резервуарноклапанного аппарата
разобщаются регионы железы, специализирован-
ные на секреции разных ферментных пулов по-
средством специфики сенсоров разных дуоденаль-
ных пулов нутриентов, нервных симпатических

и парасимпатических проводников афферентных
сигналов, и регуляторных дуоденинов. Так, стиму-
лятором доминантной секреции химотрипсинно-
гена является хемоденин [57, 58], секреции α-ами-
лазы – NO-эргический механизм [1, 60], секреции
трипсиногена – холинергический механизм, секре-
ции липазы – нейротензин [1]. Меняет ферментный
спектр панкреатического секрета внутривенное
введение в разных соотношениях секретина с ок-
тапептидом холецистокинина (ХЦК – 8) [61].
Возможно управление клапанным аппаратом
поджелудочной железы: миотоник окситоцин не
только стимулирует панкреатическую секрецию,
но и предотвращает расслабление активных кла-
панов, тем самым способствует экстрезии секрета
из протоков железы в двенадцатиперстную кишку;
миолитик церулеин тормозит релизинг холецисто-
кинина и дает дилатацию клапанов, перекрываю-
щих просвет выводных протоков железы [46].
Подытоживая представленный в статье экспе-
риментальный и клинический собственный ма-
териал, результаты исследования отечественных
и зарубежных панкреатологов, можно заключить
об адаптации постпрандиальной панкреатической
секреции как обязательной естественной техно-
логии процесса пищеварения здорового человека
и экспериментальных животных (собак). Данная
технология реализуется, прежде всего, посредством
адаптации панкреатического ферментовыделения

к нутриентам дуоденального химуса, она адекватно характеризуется дебатами гидролаз и зимогенов экзосекрета. Менее информативны в этом плане показатели концентрации (активности) гидролаз в панкреатическом постпрандиальном экзосекрете.

Срочные постпрандиальные секреторные реакции поджелудочной железы обеспечиваются стимулирующими и тормозными корректирующими влияниями дуоденального химуса со специализированных хемосенсорных зон двенадцатиперстной кишки на ацинарную и дуктальную секрецию железы путем варьирования активности функционально различающихся секреторно-транспортных микрорегионов, модулей поджелудочной железы. Процессы развиваются в следующей последовательности (в третью фазу после пусковых влияний приема пищи в первую и вторую фазы постпрандиальной секреции): 1 – избирательное срочное и градуальное включение пула модулей секреторных регионов поджелудочной железы с дуоденальных хемосенсоров в зависимости от соотношения в химусе определенного нутриента и специфического для него фермента; 2 – экстружия гидролаз из ациноцитов преимущественного данного пула модулей; 3 – усиление адаптированного синтеза ферментов посредством механизмов транслации и транскрипции; 4 – экзоцитоз ферментов и их транспорт в составе секрета в двенадцатиперстную кишку. Данная последовательность процессов по ряду позиций гипотетична и требует специального гисто- и цитофизиологического исследования.

Панкреатическое ферментовыделение после приема пищи играет большую не только непосредственную роль в реализации полостного тонкокишечного пищеварения, но и в организации пищеварительного конвейера как естественной технологии. Так, ферментативная активность дуоденального химуса, как потенциал обеспечения тонкокишечного пищеварения, стимулирует эвакуаторную деятельность гастродуоденального комплекса. Замечу, что такой эффект приема препаратов панкреатина не анонсируется в рекламе их профилактического и лечебного применения. В этих рекламных публикациях, адресованных врачам, пациентам и не только им, но и принимающим

препараты панкреатина одновременно с трапезой здоровым людям не сообщается о важном физиологическом процессе – недостаточность гидролиза липидов в проксимальном отделе тонкой кишки снижает последующую эффективность гидролиза белков и пептидов, и абсорбцию продуктов их гидролиза аминокислот в более дистальных отделах тонкой кишки [62]. Этот эффект немаловажен в коррекции пищеварения приемом ферментных препаратов панкреатина. Наконец, важна в оптимизации дигестивного эффекта и энергетической экономизации секреторных и моторных пищеварительных процессов, количественного соответствия секретированных панкреатических гидролаз и гидролизуемых ими нутриентов принятой пищи и химуса, то есть ферментной адаптированности панкреатической экзосекреции.

Ферментный спектр постпрандиального панкреатического секрета определяется специфическими механизмами дуоденальной стимуляции и ингибиции секреции поджелудочной железы, в том числе механизмов возвратного торможения секреции панкреатическими ферментами дуоденального химуса. Слизистая оболочка различных отделов двенадцатиперстной кишки имеет полимодальные хемосенсорные различия, в том числе по рецепции панкреатических ферментов дуоденального химуса. Посредством субстрат-ферментных сигналов с дуоденальных сенсоров производится градуальная стимуляция и ингибиция специализированных секреторно-транспортных модулей поджелудочной железы, обеспечивающих постпрандиальную адаптированную по гидролазам секрецию поджелудочной железы к нутриентам принятой пищи и дуоденального химуса [63].

Принципиально, что количественная характеристика постпрандиальной секреции поджелудочной железы актуальна не только для дигестиологии и нутрициологии, но и клинической диагностики системной дигестии макроорганизма. В идеале адекватный метод клинического диагностического исследования панкреатической секреции должен моделировать постпрандиальную секрецию железы как неперменного компонента естественной технологии пищеварения, его многофункциональную нутриентную адаптированность.

Литература | References

1. Metzger A., Di Magno E. P. Enzymes and Digestion. The Pancreas. *Blackwell Science*. 1998, Vol. 1, pp. 147–160.
2. Permyakov N. K., Podolsky A. E., Titova G. P. [Ultrastructural analysis of the secretory cycle of the pancreas]. Moscow. Medicine Publ., 1973, 238 P. (in Russ.)
Пермяков Н. К., Подольский А. Е., Титова Г. П. Ультраструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы. М.: Медицина, 1973. – 238 с.
3. Korotko G. F. Enzymes of the digestive glands in the blood (essays on enzyme homeostasis). Tashkent. Medicine Publ., 1983, 212 P. (in Russ.)
Коротко Г. Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (очерки о ферментном гомеостазе). Ташкент: Медицина, 1983. – 212 с.
4. Veremeenko K. N., Kizim A. I., Terzov A. I. On the mechanisms of therapeutic action of polenzyme preparations. *The art of healing*. 2005;4 (20):3–11. Ukrain.
Веремеенко К. Н., Кизим А. И., Терзов А. И. О механизмах лечебного действия полиэнзимных препаратов // Мистецтво лікування. 2005. № 4 (20). С. 3–11.
5. Rothman S., Liebow C., Isenman L. Couseration of digestive enzymes. *Physiol. Rev*. 2002;82:1–18.
6. Aliev A. A. Lymph and lymph circulation in productive animals. L. Nauka Publ. 1982, 288 p. (in Russ.)
Алиев А. А. Лимфа и лимфообращение у продуктивных животных – Л.: Наука – 1982. – 288 с.
7. Mazo V. K. Absorption of protein antigens and food allergy. Edd. Nogaller A. M., Gushchin I. S., Mazo V. K.,

- Gmoshinsky I. V. Food allergies and food intolerances. Moscow. Medicine Publ., 2008, pp. 93–117. (in Russ.)
- 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.
8. Gotze H., Rothman S. Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism. *Nature London*. 1975;25(S):607–609.
 9. Heinrich H.C., Gabbe E.E., Briiggeman L., et al. Enteropancreatic circulation of tripsin in man. *Klin. Wschr*. 1979;57:1295–1297.
 10. Rothman S., Liebow C., Isenman L.C., Conservation of digestive enzymes. *Physiol. Rev*. 2002;82:1–18.
 11. Seifert I., Ganser R., Rendel W. Die resorption eines proteolitischen enzymes pflanzlichen ursprunges aus dem magen-darm-tract in das blut und die lympe von erwachsenen. *Z. Gastroenterol*. 1979;17(1):1–8.
 12. Korotko G.F., Kurzanov A. N., Lemeshkina G. S. On the possibility of intestinal resorption of pancreatic hydrolases. *Membrane digestion and absorption*. Riga. Zinatne Publ., 1986. pp. 61–63. (in Russ.)
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.
 13. Korotko G. F. Recirculation of enzymes of the digestive glands. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011, No. 4, pp. 27–34. (in Russ.)
Коротко Г. Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, № 4, 2011. С. 27–34.
 14. Korotko G. F. Enzymes of the digestive glands in the blood (Essays on enzyme homeostasis). Tashkent. Medicine Publ., 1983, 212 p. (in Russ.)
Коротко Г. Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (Очерки о ферментном гомеостазе). Ташкент: Медицина. 1983. – 212 с.
 15. Korotko G. F. Secretion of the salivary glands and elements of saliva diagnostics. Moscow. Publishing House “Academy of Natural Sciences”. 2006, 192 p. (in Russ.)
Коротко Г. Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. М.: Издательский Дом «Академия естествознания». 2006. – 192 с.
 16. Dosenko V.E., Veremeenko K. N., Kizim A. I. Modern ideas about the mechanisms of absorption of proteolytic enzymes in the gastrointestinal tract. *Probl. medicine*. 1999, no. 7–8, pp. 6–12. (in Russ.)
Досенко В. Е., Веремеенко К. Н., Кизим А. И. Современные представления о механизмах всасывания протеолитических ферментов в желудочно-кишечном тракте // Пробл. медицины. 1999. № 7–8. С. 6–12.
 17. Bykov I.M., Kurzanov A. N. Clinical biochemistry of the oral fluid. Moscow. Ed. home of the Academy of Natural History. 716 p. (in Russ.)
Быков И. М., Курзанов А. Н. (ред.). Клиническая биохимия ротовой жидкости. М.: Изд. дом Академии Естествознания. 716 с.
 18. Korotko G. F. Gastric digestion. Krasnodar. BK “Group B” Publ., 2007, 256 p. (in Russ.)
Коротко Г. Ф. Желудочное пищеварение. Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б». 2007. – 256 с.
 19. Isenman L., Liebow C., Rothman S. The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands. *Am. J. Physiol*. 1999, Vol. 276, pp. 223–232.
 20. Isenman L.D., Rothman S. S. Transpancreatic transport of digestive enzyme. *Biochim. Et Biophys. Acta*. 1979, Vol. 585, pp. 321–332.
 21. Gorelick F.S., Jamieson J. D. Structure-function relationship of the Pancreas. In: *Physiol. Of the gastrointestinal tract* (Sec. ed.). Raven-Press-New York. 1986, Vol. 2, pp. 1089–1108.
 22. Rothman S. S. The digestive enzymes of the pancreas: a mixture of inconstant proportions. *Ann. Rev. Physiol*. 1977, Vol. 39, pp. 373–389.
 23. Rothman S. S. Passage of proteins through membranes – old assumptions and new perspectives. *Am. J. Physiol*. 1980, Vol. 238, pp. 391–402.
 24. Korotko G. F. Postprandial secretion of the pancreas. Krasnodar. EDVI Publ. 2017. 116 p. (in Russ.)
Коротко Г. Ф. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. Краснодар: Изд. «ЭДВИ». 2017. – 116 с.
 25. Korotko G.F., Kurzanov A. N. Isolation of amylase and lipase in bile. *Fiziol. J. THE USSR*. 1978, Vol. 64, No. 1, pp. 81–89. (in Russ.)
Коротко Г. Ф., Курзанов А. Н. Выделение амилазы и липазы в составе желчи // Физиол. журн. СССР. 1978. Т. 64, № 1. С. 81–89
 26. Korotko G.F., Pulatov A. S. Dependence of the amylolytic activity of the small intestine on the amylolytic activity of the blood. *Fiziol. J. THE USSR*. 1977. Vol. 63, No. 8, pp. 1180–1187. (in Russ.)
Коротко Г. Ф., Пулатов А. С. Зависимость амилолитической активности тонкой кишки от амилолитической активности крови // Физиол. журн. СССР. 1977. Т. 63, № 8. С. 1180–1187.
 27. Shlygin G. K. The role of the digestive system in metabolism. Moscow. Synergy Publ., 2001, 232 p. (in Russ.)
Шлыгин Г. К. Роль пищеварительной системы в обмене веществ. М.: Синергия, 2001. 232 с.
 28. Ugolev A. M. Evolution of digestion and principles of evolution of functions. *Elements of modern functionalism*. L. Science Publ., 1985, 544 p. (in Russ.)
Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. – Л.: Наука. – 1985. – 544 с.
 29. Ugolev, A. M. Natural technologies of biological systems. L. Nauka Publ., 1987, 317 p. (in Russ.)
Уголев, А. М. Естественные технологии биологических систем / А. М. Уголев. Л.: Наука, 1987. 317 с.
 30. Korotko G.F., Sukhoterin V. G. Stimulating effect of trypsinogen on the enzyme secretory activity of the gastric glands. *Fiziol. J. THE USSR*. 1979, Vol. 64, No. 3, pp. 449–455. (in Russ.)
Коротко Г. Ф., Сухотерин В. Г. Стимулирующее влияние трипсиногена на ферментовыделительную деятельность желез желудка // Физиол. журн. СССР. – 1979. – Т. 64, № 3. – С. 449–455.
 31. Korotko G. F. Signaling and modulating role of enzymes of the digestive glands. *Ros. J. gastroenterology, hepatol., coloproctol*. 2011, no.2, pp.4–13. (in Russ.)
Коротко Г. Ф. Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатол., колопроктол. 2011. № 2. С.4–13

32. Korotko G.F., Sukhoterlin V.G. Gastric secretion during transposition of the pancreatic duct into the jejunum. *Fiziol. J. THE USSR*. 1980, Vol. 66, No. 9, pp. 1393–1399. (in Russ.)
Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г. Желудочная секреция при транспозиции протока поджелудочной железы в тощую кишку // Физиол. журн. СССР. – 1980. Т. 66, № 9. С. 1393–1399.
33. Razenkov I.P. New data on the physiology and pathology of digestion (lectures). Moscow. USSR Academy of Medical Sciences Publ., 1948. 463 p. (in Russ.)
Разенков И.П. Новые данные по физиологии и патологии пищеварения (лекции). М.: Изд. АМН СССР, 1948. 463 с.
34. Shlygin G.K. Interorgan metabolism of nutrients and the digestive system. Moscow. Moscow State Horn. Universal Publ., 1997. 136 p. (in Russ.)
Шлыгин Г.К. Межорганный обмен нутриентами и пищеварительная система. – М.: Изд. Мосгосгорн. универс. – 1997. – 136 с.
35. Shlygin G.K. The role of the digestive system in metabolism. Moscow. Synergy Publ., 2001, 232 p. (in Russ.)
Шлыгин Г.К. Роль пищеварительной системы в обмене веществ. – М.: Синергия. – 2001. – 232 с.
36. Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. Protease – activated receptors: Contribution to physiology and disease. *Physiol. Rev.* 2004, Vol. 84, pp. 579–621.
37. Kawabata A., Kinoshita M., Nishikawa H., Kuroda R. et al. The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection. *J. Clin. Invest.* 2001, Vol. 107, pp. 1443–1450.
38. Kawabata A., Kuroda R., Nagata N., Kawao 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, pp. 1213–1218.
39. Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review. *Br. J. Pharmacol.* 2008, Vol. 153, pp. 230–240.
40. Dery O., Corvera C. U., Steinhoff M., Bunnett N. W. Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases. *Am. J. Physiol.* 1998;274 (Cell Physiol 43):1429–1452.
41. Ramachandran R., Hollenberg M. D. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. *Br. J. Pharmacol.* 2008, Vol.153, pp. 263–282.
42. Korotko G. F. Inhibition of pancreatic secretion by reverse administration of its juice into the duodenum. *Fiziol. Journal. THE USSR*. 1979, Vol.66, No. 7, pp. 1017–1023. (in Russ.)
Коротко Г.Ф. Торможение секреции поджелудочной железы обратным введением ее сока в двенадцатиперстную кишку // Физиол. Журн. СССР. – 1979. – Т. 66, № 7. – С. 1017–1023.
43. Korotko G. F. Regulation of pancreatic secretion. *Ros. Journal. gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 1999, Vol. 9, no. 4, pp. 6–15. (in Russ.)
Коротко Г.Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы // Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 1999. – Т. 9, № 4. – 6–15.
44. Korotko G. F. Secretion of the pancreas. Krasnodar. KSMU Publ., 2005. 312 p. (in Russ.)
Коротко Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. 2-е доп. изд. – Краснодар: Изд. КГМУ. – 2005. – 312 с.
45. Korotko G.F., Voskanyan S. E. Regulation and self-regulation of pancreatic secretion Advances in physiological sciences. 2001, Vol. 32, No. 4, pp. 36–59. (in Russ.)
Коротко Г.Ф., Восканян С.Э. Регуляция и саморегуляция секреции поджелудочной железы Успехи физиологических наук. – 2001б. – Т. 32, № 4. – 36–59.
46. Voskanyan S.E., Korotko G.F. Morphofunctional organization of the pancreas and acute postoperative pancreatitis (experimental and clinical aspects) Moscow. Literature Publ., 2017, 716 p. (in Russ.)
Восканян С.Э., Коротко Г.Ф. Морфофункциональная организация поджелудочной железы и острый послеоперационный панкреатит (экспериментальные и клинические аспекты) М.: Изд. Литература, 2017. – 716 с.
47. Case R. M. Pancreatic Exocrine Secretion: Mechanisms and Control. *The Pancreas (Eds. H. G. Beger et al.) Blackwell Science.* 1998, Vol. 1, pp. 63–100.
48. Corring T. The adaptation of digestive enzymes to the diet: Its physiological significance. *Reprod. Nutr. Develop.* 1980, Vol. 20, pp. 1217–1235.
49. Fujimiya M., Asakawa A., Ataka K., Kato I., Inui A. Different effects of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on gastroduodenal motility in conscious rats. *World. J. Gastroenterol.* 2008. November 7; 14(41):6318–6326.
50. Solomon T. E. Control of Exocrine Pancreatic Secretion. In.: Physiology of the gastrointestinal tract. New York, Raven Press. 1987, pp. 1173–1208.
51. Gromashevskaya L.L., Bogatyr T. V. Serum amylase isoenzymes – source of origin and clinical significance of their determination (literature review). *Lab. Case.* 1986, No. 8, pp. 453–457. (in Russ.)
Громашевская Л.Л., Богатырь Т.В. Изоферменты амилазы сыворотки крови – источник происхождения и клиническое значение их определения (обзор литературы) // Лаб. дело. 1986. № 8. – С. 453–457.
52. Folbort G. V. Ways of development of my researches. Kyiv. Academy of Sciences of the Ukrainian SSR Publ., 1962, pp. 60–70. (in Russ.)
Фольборт Г.В. Пути развития моих исследований. Избр. труды. Изд. АН УССР, Киев, 1962. – С. 60–70.
53. Korotko G. F. Isolation of enzymes by the glands of the stomach (essays). Tashkent. Medicine Publ., 1971, 366 p. (in Russ.)
Коротко Г.Ф. Выделение ферментов железами желудка (очерки). – Ташкент: «Медицина». 1971. – 366 с.
54. Korotko G. F. To the methodology for the study of secretory activity of the posterior wall of the stomach. *Andes. State. MI Publ.*, 1962, Vol. 3, pp. 128–132. (in Russ.)
Коротко Г.Ф. К методике исследования секреторной деятельности задней стенки желудка // Сб. тр. Анд. Гос. МИ. – 1962. – Т. 3. – С. 128–132.
55. Soloviev A. V. New data on the secretory function of the stomach and pancreas. Moscow. ANSSR Publ., 1959. 156 p. (in Russ.)
Соловьев А.В. Новые данные о секреторной функции желудка и поджелудочной железы. – М.-Л.: Изд. АН СССР, 1959. – 156 с.
56. Onopriev V. I., Korotko G. F., Rogal M. L., Voskanyan S. E. Pancreatoduodenal resection. Aspects of surgical technique. Krasnodar, 2005, 94 P. (in Russ.)
Оноприев В.И., Коротко Г.Ф., Рогаль М.Л., Восканян С.Э. Панкреатодуоденальная резекция // Аспекты хирургической техники. – Краснодар, 2005. – С. 94.

57. Gorshkov V.A., Kudryashova G.P., Petrova G.V. et al., On the heterogeneity and features of the regulation of proteolysis in different parts of the stomach. *Ros. Journal gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 1995, Vol. 5, No. 1, pp. 26–30. (in Russ.)
Горшков В. А., Кудряшова Г. П., Петрова Г. В. и др. О гетерогенности и особенностях регуляции протеолиза в разных отделах желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 1. – С. 26–30.
58. Adelson J. W. Chymodenin: an overview. In: *Gastrointestinal hormones. A simposium.* Univ. Texas Press. 1975, pp. 563–574.
59. Adelson J.W., Miller P.E. Pancreatic secretion by nonparallel exocytosis: potential resolution of a long controversy. *Science.* 1985, Vol. 228, no. 4702, pp. 993–996.
60. Shubnikova E.A. epithelial tissues. Moscow. Moscow State University Publ., 1996, 256 p. (in Russ.)
Шубникова Е. А. Эпителиальные ткани. – М.: Изд. МГУ. – 1996. – 256 с.
61. Korotko G.F. Urgent adaptation of pancreatic enzyme secretion. *Ros. Journal gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 1999, No. 6, pp. 14–17. (in Russ.)
Коротько Г. Ф. Срочная адаптация секреции ферментов поджелудочной железой // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 6. – С. 14–17.
62. Ugolev A. M. Membrane digestion: polysubstrate processes, organization and regulation. Science Publ., 1972. 358 p. (in Russ.)
Уголев А. М. Мембранное пищеварение: полисубстратные процессы, организация и регуляция. Л.: Наука. 1972. – 358 с.
63. Korotko G.F., Voskanyan S. E., Gladkiy E. Yu., Makarova T.M., Bulgakova V.A. On the functional differences of the secretory basins of the pancreas and the participation of its ductal system in the formation of the properties of the pancreatic secret. *Ros. Physiological Journal them. Them. Sechenov.* 2002, Vol. E.88, No. 8, pp. 1036–1048. (in Russ.)
Коротько Г. Ф., Восканян С. Э., Гладкий Е. Ю., Макарова Т. М., Булгакова В. А. О функциональных различиях секреторных бассейнов поджелудочной железы и участия ее протоковой системы в формировании свойств панкреатического секрета // Рос. Физиологич. журнал им. И. М. Сеченова. 2002. Е.88, № 8. С. 1036–1048.