

УДК 612.343.015.1

СЕКРЕЦИЯ И РЕКРЕЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ. ЧАСТЬ 1. НЕПАРАЛЛЕЛЬНАЯ СЕКРЕЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Можейко Л. А. (*mzhhejko-hist@yandex.ru*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Мнения о механизме непараллельной экзокринной секреции поджелудочной железы и морфологическом обеспечении синтеза пищеварительных ферментов спорны.

Цель. Обобщить и проанализировать литературные сведения о механизме непараллельной секреции панкреатических ферментов и потенциальных возможностях их синтеза *de novo*.

Материал и методы. Использованы современные русскоязычные и англоязычные литературные источники.

Результаты. Подробно рассмотрены изменения экзокринных клеток поджелудочной железы в процессе постпрандиальной секреции пищеварительных ферментов, установленные с помощью электронной и флюоресцентной микроскопии, спектрофотометрии с использованием денситометрических измерений электрофоретических гелей, двойного меченых изотопами, корреляционного и регрессивного анализа. Обсуждены потенциальные энергетические и пластические способности поджелудочной железы для синтеза пищеварительных ферментов *de novo*.

Выводы. 1. Количественному и качественному изменению состава панкреатического сока способствуют избирательные изменения синтеза, транспорта, хранения и экзоцитоза или химической модификации отдельных ферментов. 2. Только один синтез панкреатических ферментов *de novo* не способен полностью возместить необходимый состав гидролаз, выделяемых в кишечник при активной секреции.

Ключевые слова: непараллельная секреция, поджелудочная железа, пищеварительные ферменты.

Морфология и физиология экзокринной секреции поджелудочной железы широко представлена в учебных руководствах, монографиях и обзорных статьях [2, 5, 6, 17]. Эти данные постоянно дополняются и уточняются. Наряду с традиционными, появились новые взгляды на секреторный процесс. В настоящее время большинством исследователей признана концепция непараллельной секреции панкреатических ферментов [3, 12, 23]. В связи с этим изменились представления и о секреторном цикле белков в экзокринных панкреатоцитах. Цель настоящего обзора – обсудить механизмы непараллельной секреции панкреатических ферментов и потенциальные возможности поджелудочной железы синтезировать постпрандиально каждый раз заново в полном объеме необходимый состав ферментов.

Для реализации внутрисекреторного и пристеночного пищеварения в кишечнике требуется огромное количество ферментов и энергии для их синтеза и секреции. Известно, что на 80% пищеварительный котел кишечника обеспечивается ферментами из поджелудочной железы, главным образом гидролазами, расщепляющими белки, углеводы и жиры [1, 16, 17]. Основные протеолитические ферменты – трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза А и В – секретируются в неактивном состоянии. Трипсин, химотрипсин и эластаза расщепляют преимущественно внутренние пептидные связи белков, а карбоксипептидазы А и В катализируют отщепление С-концевых связей, что приводит к освобождению аминокислот. В экзокринных панкреатоцитах наряду с протеолитическими ферментами синтезируется ингибитор трипсина, который эффективно блокирует самопереваривание клеток поджелудочной железы в процессе отделения панкреатического сока. Для

гидролиза углеводов используются преимущественно амилаза и другие ферменты, которые, в отличие от протеолитических ферментов, продуцируются поджелудочной железой в активном состоянии. Гидролиз липидов происходит под действием липолитических ферментов – в основном липазы, которая также секретируется в активной форме, и фосфолипазы А₂, секретируемой в форме предшественника, активируемого трипсином. В составе панкреатического сока содержатся также рибо- и дезоксирибонуклеазы, продуцируемые в активном состоянии. Они расщепляют РНК и ДНК до нуклеотидов [9, 5].

Непараллельная секреция: история вопроса. В целом секреторный процесс в экзокриноцитах поджелудочной железы представляет комплекс последовательных структурно-функциональных изменений, описанных более полувека назад, который продолжает изучаться и уточняться с помощью электронной микроскопии, радиоавтографии и других современных методов исследования. По общепринятой схеме рассматривается 5 фаз, или этапов, секреторного цикла: 1) поступление необходимых веществ через стенку кровеносного капилляра, перикапиллярное пространство, цитоплазматические мембраны; 2) рибосомальный синтез первичного белкового секрета в гранулярной эндоплазматической сети; 3) цитоплазматический транспорт в комплекс Гольджи, качественная и структурная реорганизация секрета; 4) накопление секрета в зимогенных гранулах; 5) объединение мембран зимогенных гранул с плазмолеммой и экстррузия ферментов в просвет ацинусов [8, 10]. В последние годы эта схема секреторного цикла в поджелудочной железе значительно пополнилась новыми сведениями. Долгое время господствовало мнение, что различные ферментные белки синтезируются в ацинарных клетках параллельно и

зимогенные гранулы в своем составе содержат смесь всех ферментов в общей пропорции. Однако еще И. П. Павлов на основе своих наблюдений панкреатического сокоотделения у фистульных собак высказал идею о «непараллельности секреции» и изменениях количественного и качественного состава ферментов в ответ на скормливание животным разных видов пищи [7]. Данное суждение вызвало критику исследователей, в том числе некоторых учеников И. П. Павлова. Дальнейшие эксперименты подтвердили правильность его гипотезы. Они показали специфичность деятельности ацинарных клеток в длительных условиях разных пищевых режимов [2, 5, 15]. Прежде всего отмечены изменения периодичности накопления и выделения клеткой готового секрета, обусловленные ритмом ацинарной клетки, регулируемым нейрогуморальными механизмами [8]. При этом углеводы являются более мощным возбудителем секреции поджелудочной железы. Установлены также ультраструктурные изменения ацинарных клеток для каждого пищевого режима [8]. При смешанном или белковом питании изменения ультраструктур клетки аналогичны и развертываются циклически в клеточном конвейере в полном соответствии с биоритмом ацинарных клеток. Жировая диета вызывает перестройку ацинарной клетки, затрагивающую все ее элементы. Наблюдается гиперплазия шероховатой эндоплазматической сети и ее повышенная дегрануляция; трансформация шероховатых вакуолей в гладкие; гипертрофия митохондрий и комплекса Гольджи. Для углеводной диеты характерна значительная вакуолизация эндоплазматической сети с последующей редукцией; снижение активности комплекса Гольджи, гипертрофия митохондрий. Физиологический смысл указанной структурной перестройки состоит в приспособлении ацинарной клетки к преимущественной выработке ферментов, необходимых для переработки данного вида пищи: липазы – при жировой диете, амилазы – при углеводной, протеаз – при белковом питании [15, 16, 17]. Именно универсальность клеточного «конвейера» ацинарной клетки, приспособленного к одновременному синтезу множества ферментов, позволяет произвести его перестройку при смене пищевого режима. Деятельность ацинарного аппарата тонко регулируется сложными нейрогуморальными механизмами. Не подлежит никакому сомнению, что немедленная реакция ацинарной паренхимы на потребность кишечника в пищеварительных ферментах осуществляется с помощью нервных и гуморальных механизмов.

R. S. Rothman был первым, кто в семидесятих годах прошлого века обосновал возможность непараллельной секреции ферментов после нервных, гормональных и пищеварительных стимулов. Он предложил два пути секреции ферментов из разных внутриклеточных пулов [34]. Это противоречило принятой тогда парадигме экзоцитозного механизма секреции ферментов, гласившей, что зимогенные гранулы представляют гомогенную популяцию и выделяются

единственным секреторным путем – путем экзоцитоза [36]. Несколько позднее появилась обзорная статья R. V. Kelly, где говорится, что в железах, в том числе в поджелудочной железе, представлены два разных секреторных процесса: один – при базальной секреции, когда вновь синтезированные белки не депонируются перед выделением и быстро покидают клетку относительно постоянным секреторным механизмом, другой – при регулируемой, или стимулированной секреции, когда секреторный материал подвергается процессингу и упаковке классическим экзоцитозным путем с накоплением (по крайней мере короткое время) в зимогенных гранулах в ожидании специфической стимуляции секреции [25]. В последующих экспериментальных работах с помощью методов мечения изотопами и денситометрических измерений электрофоретических гелей для базальной и стимулированной панкреатической секреции были показаны различные внутриклеточные источники [26]. Аналогичный феномен наблюдали и в поджелудочной железе человека [31]. Одновременно появилось несколько сообщений клеточных биологов, использующих препараты панкреатической ацинарной ткани крыс и морских свинок, которые убедительно продемонстрировали разные аспекты непараллелизма в процессинге и секреции белков этой ткани. Было доказано, что разные группы ферментов имеют разную транспортную скорость, проходя через эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи, а также на уровне поступления в зимогенные гранулы и во время финальной секреции, которая зависит от применяемых секретогогов [35]. Наличие кинетически разных путей наблюдали и при базальной секреции как в поджелудочной железе у фетальных крысят, когда способность секретогогов стимулировать секрецию еще недостаточно выражена, так и при нестимулированной секреции белков у взрослых крыс [13, 14]. Непараллельный внутриклеточный транспорт специфических белков подтвержден также в более физиологических опытах, проведенных на крысах с хронической фистулой панкреатического протока. Показано, что меченый трипсиноген появлялся раньше и снижался через 1,5 часа после мечения, в то время как содержание меченой амилазы поднималось в течение этого периода [22]. Возможность избирательного экзоцитоза и химической модификации отдельных ферментов подтвердилась и спектрофотометрически [38]. С помощью флюорометрических методов, а также электронной и флюоресцентной микроскопии с применением лектинов, меченых золотом, разное содержание и соотношение ферментов удалось продемонстрировать в отдельных зимогенных гранулах и на субклеточном уровне [18, 28]. Эти исследования свидетельствуют, что непараллелизм транспортной скорости различных ферментов, наблюдаемый клеточными биологами, является частью общего процесса секреции смесей избирательного состава. Таким образом, общая концепция непараллелизма синтеза, упаковки и секреции панкреатических ферментов подтверждена на

клеточном и молекулярном уровнях.

Опираясь на доказательства, согласно которым пищеварительные ферменты синтезируются экзокринными панкреатоцитами из разных источников, J. W. Adelson с соавт. [11,12] пришли к заключению о совместимости непараллельной секреции с экзоцитозным механизмом, что ранее подвергалось сомнению. В одном из недавних исследований они провели масштабное изучение базальной секреции ферментов поджелудочной железы у кроликов, наблюдая её на протяжении трех часов с 5-минутными интервалами, а также стимулированной секреции после введения холецистокинина и метахолинхлорида. Количество ферментов после разделения определялось денситометрией с использованием корреляционного и регрессивного анализа [12]. Авторы показали различия в процентном соотношении каждого изучаемого фермента (амилазы, липазы, химотрипсина и трипсина) к общему количеству секретируемых ферментов или их соотношений между собой как в условиях базальной секреции, так и при гормональной (холецистокинином) и нейротрансмиттерной (холинергической) стимуляции. Изменения процентного соотношения и пропорций ферментов полностью соответствовали изменениям внутрипанкреатических секреторных источников ферментов. Степень корреляции между ферментами в течение секреции зависела от вида фермента и от стимулирующего фактора. Предполагается, что гетерогенность источников панкреатических белков предусматривает существование многих типов рецепторов на поверхности ацинарных клеток, способствующих интеграции разного рода нейтральных и гормональных сигналов [19].

Вопрос о механизмах регуляторного варьирования соотношения различных ферментов в составе секрета сложный. Считается доказанным, что некоторые регуляторы панкреатической секреции стимулируют секрецию разных ферментов [2, 4]. Показано, что изменение соотношений дозы октапептида холецистокинина и секретина, совместно внутривенно вводимых собакам, меняет ферментный спектр панкреатического секрета [5]. Следовательно, возможна стимуляция непараллельного выделения ферментов поджелудочной железой [24].

Расчётные показатели синтеза панкреатических ферментов de novo

В экзокринной секреции поджелудочной железы выделяют 2 типа: межпищеварительную (базальную), которая составляет около 10% от общей секреторной активности органа, и постпрандиальную (стимулированную приемом пищи), составляющую 80-90%. Эти типы существенно различаются количеством и свойствами панкреатического сока, его физиологическим назначением [16, 24]. Вне пищеварения в полость 12-перстной кишки выделяется небольшое количество панкреатического сока, содержащего амило-, протео- и липолитические ферменты. Экзокринные панкреатоциты находятся в фазе сниженной физиологической активности. Считается, что синтез и процессы восстановления

в секреторных клетках протекают непрерывно, а экструзия – периодически, на основе эндогенных ритмов. После приема пищи наблюдается резкое усиление секреции, которая реализуется в три последовательные фазы. Секреторная деятельность в первой (мозговой) фазе стимулируется условно- и безусловно-рефлекторным путем. Количество поджелудочного сока в первой фазе составляет 10-15% от суммарного объема секреции за весь пищеварительный период. При этом секреция ферментов достигает 25%. Вторая (желудочная) фаза панкреатической секреции не превышает 10% её суммарного объема и характеризуется высокой концентрацией в соке ферментов. На третью (кишечную) фазу приходится 75-85% объема поджелудочного сока с высоким содержанием в нем бикарбонатов [9, 16].

Традиционно считается, что после приема пищи поджелудочная железа полностью синтезирует новый состав ферментов, который выделяется в тонкий кишечник. Для обеспечения пищеварения в кишечнике экзокринные панкреатоциты обладают высокой производительностью секреторного белка, не имеющей равной в нашем организме. В 12-перстную кишку за сутки поступает 6-20 мг панкреатических ферментов [16]. Они синтезируются со скоростью 170 молекул ферментов в 1 минуту. Авторадиографические исследования в сочетании с электронной микроскопией показали, что меченые аминокислоты через 5 минут после введения определяют в гранулярной эндоплазматической сети, а через 20 минут – в элементах комплекса Гольджи. Еще 40 минут, по данным экспериментов *in vitro* и *in vivo*, требуется для окончательного формирования секреторных гранул [8]. Экзоцитоз происходит с большой скоростью. Для вывода содержимого одной гранулы необходимо не более 7 мсек [16]. Несмотря на это, при сопоставлении количества ферментов, вновь синтезирующихся в экзокринных панкреатоцитах, с количеством ферментов, выделенных в составе панкреатического сока, обнаружилось явное несоответствие [32]. Это привело к предположению, что постпрандиальный синтез вновь образующихся ферментов всё-таки недостаточен для полного обеспечения поджелудочного сока [33].

Для оценки способности экзокринной части поджелудочной железы полностью заново синтезировать необходимое количество ферментов рассматривается несколько способов. Так, сравнивается скорость синтеза пищеварительных ферментов со скоростью их выделения в кишечник [32]. На основе данных, полученных у анестезированных крыс после ночного голодания, количество белка, секретируемого поджелудочной железой, составляет 70-140 мг на 1 г ткани ежедневно [21, 27]. В отсутствие экзогенных стимулов скорость базальной секреции составляет ~ 0,25-1,0 мг на 1 г ткани в час [33], т.е. ежедневно в поджелудочной железе может производиться от 6 до 24 мг белка из расчета на 1 г ткани, что составляет 4-35% от секретируемого в кишечник белка [32]. По заключению авторов, при использовании для подсчетов даже наиболь-

шего показателя скорости синтеза ферментов в панкреатоцитах (1 мг/г час) и наименьшего показателя скорости их выделения в кишечник (70 мг/г сут.), первый показатель остается в три раза меньше второго. Согласно результатам ряда литературных сообщений, скорость синтеза ферментов в поджелудочной железе после введения стимуляторов секреции увеличивается на 25-50% [20]. Однако этого недостаточно, чтобы компенсировать образующийся дефицит. Кроме того, показано, что в течение периодов активной секреции содержание ферментов в панкреатической ткани существенно уменьшается. Так, после 3-х часов активной постпрандиальной секреции содержание ферментов уменьшается вдвое (~35 мг/г сут.) и, по расчетам, требуется около 60 часов, протеосинтеза, чтобы возместить эту потерю и вернуться к исходному показателю синтеза [21].

Предложено также оценивать синтетическую способность панкреатоцитов по скорости синтеза одной пептидной цепи и количеству рибосом, активно занятых в работе. Установлено, что для синтеза одной молекулы панкреатической рибонуклеазы или амилазы требуется ~ 3 минут [29], т.е. синтезируется 20 молекул белка в час. Они синтезируются исключительно в рибосомах, связанных с эндоплазматической сетью, которая в экзокринных панкреатоцитах занимает около 20% от объема клеток [2, 8]. При этом 1 г ткани способен синтезировать ~ 0,67 мг пищеварительных ферментов в час, или, по другим предположениям, – 0,34 мг/час, что соответствует от 8 до 16 мг на 1 г ткани в сутки или около 6-24% от количества, выделяемого в кишечник. Если использовать по этим расчетам наибольшую величину для оценки скорости синтеза и наименьшую – для выделения, это вчетверо меньше ожидаемого для их выравнивания [32].

Наконец, для суждения о возможностях поджелудочной железы синтезировать заново весь пул секретируемых ферментов предлагается рассмотреть её энергетический потенциал. Основные энергозатраты в ходе транспорта необходимых веществ через плазматическую мембрану ацинарных клеток, а также из мелких пузырьков к конденсационным вакуолям комплекса Гольджи и при оформлении зрелых гранул возмеща-

ются в процессе окислительного фосфорилирования митохондрий [8]. По оценке ряда авторов, для формирования одной пептидной связи белка необходимо 3,5 кДж/г энергии [30, 37]. Энергетическая способность поджелудочной железы, определяемая экспериментально по потреблению кислорода, находится у крыс между 17 и 37 Дж на г ткани в сутки. Это указывает на то, что поджелудочная железа – метаболический активный орган. Тем не менее, для размещения 70 мг/г ткани пула секретируемых ферментов у голодающих крыс (базальная секреция) в сутки требуется 238 Дж, т.е. почти в 10 раз больше энергетической способности клеток, которая, по данным подсчетов, может обеспечить производство только 4-15% фактического количества ферментов, выделяемых в составе секрета. Это по наивысшим значениям оценки синтеза и наименьшим показателям секреции в 7 раз меньше требуемого [32]. В результате, используя разные подходы для оценки секреторной способности поджелудочной железы, получены совершенно похожие результаты, что, по мнению авторов, подтверждает правильность их предположений [32].

Заключение

Таким образом, на основе анализа литературных сведений о механизмах непараллельной секреции поджелудочной железы можно резюмировать, что количественному и качественному изменению состава панкреатического сока способствуют избирательные изменения синтеза, транспорта, хранения и выделения ферментных белков.

По расчётам исследователей, даже исключительно высокая скорость постпрандиального синтеза ферментов, отмечаемая в поджелудочной железе, недостаточна для восполнения того объема ферментов, который поступает в 12-перстную кишку, и требуются большие энергозатраты, чтобы обеспечить полностью синтез *de novo* всего необходимого ферментного белка. Для обоснования этих расчётов необходимо дальнейшее изучение вопроса. Обсуждается другой, рекреторный путь поступления ферментов в экзосекрет поджелудочной железы, который будет рассмотрен нами отдельно.

Литература

1. Восканян, С. Э. Морфофункциональная организация поджелудочной железы и клинико-экспериментальные аспекты острого послеоперационного панкреатита : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / С. Э. Восканян. – Москва, 2013. – 48 с.
2. Климов, П. К. Физиология поджелудочной: регуляция внешнесекреторной функции / П. К. Климов, А. А. Фокина. – Ленинград : Наука, 1987. – 151 с.
3. Коротько, Г. Ф. Секреция поджелудочной железы: от Павловских начал к настоящему / Г. Ф. Коротько // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2014. – Том 24, № 3. – С. 4-12.
4. Коротько, Г. Ф. Регуляция экзосекреции поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2010. – № 3 (8). – С. 26-32.
5. Коротько, Г. Ф. Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – 2-е доп. изд. – Краснодар : Издательство КГМУ, 2005. – 312 с.
6. Можейко, Л. А. Основные закономерности становления экзокринного отдела поджелудочной железы в постнатальном онтогенезе / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. – № 1 (5). – С. 52-55.
7. Павлов, И. П. Лекции о работе главных пищеварительных желез / И. П. Павлов // Полное собрание сочинений : в 6 т., 8 кн. – Москва ; Ленинград : Издательство

- АН СССР, 1951. – Т. 2, кн. 2. – С. 11-218.
8. Пермяков, Н. К. Ультраструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы / Н. К. Пермяков, А. Е. Подольский, Г. П. Титова. – Москва : Медицина, 1973. – 239 с.
 9. Физиология человека : учебник / В. М. Смирнов [и др.] ; под ред. В. М. Смирнова. – Москва, 2002. – 501 с.
 10. Шубникова, Е. А. Эпителиальные ткани / Е. А. Шубникова. – Москва : Издательство МГУ, 1996. – 256 с.
 11. Adelson, J. W. Heterogeneity of the exocrine pancreas / J. W. Adelson, P. E. Miller // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256. – P. 817-825.
 12. Adelson, J. W. Pancreatic enzyme secretion in the rabbit: rapid cyclic variations in enzyme composition / J. W. Adelson, R. Clarizio, J. A. Coutu // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 2553-2557.
 13. Arvan, P. Constitutive protein secretion from the exocrine pancreas of fetal rats / P. Arvan, A. Chang // *J. Biol. Chem.* – 1987. – Vol. 262. – P. 3886-3890.
 14. Arvan, P. Phasic release of newly synthesized secretory proteins in the unstimulated rat exocrine pancreas / P. Arvan, J. D. Castle // *J. Cell Biol.* – 1987. – Vol. 104. – P. 243-252.
 15. Case, M. R. Pancreatic exocrine secretion: Mechanisms and control / M. R. Case // *The Pancreas* / eds.: H. Y. Berger [et al.]. – Oxford : Blackwell Science Ltd. – 1998. – P. 63-100.
 16. Chandra, R. Regulation of pancreatic secretion [Electronic resource] / R. Chandra, R. A. Liddle // *The Pancreapedia : Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – URL: 10.39.98/panc.2015.38:10.39.98/panc.2015.38.
 17. Di Magno, E. P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion / E. P. Di Magno, P. Layer // *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Diseases* / eds.: V. L. Go [et al.]. – New York : Raven, 1993. – P. 275-300.
 18. Fundamental cellular heterogeneity of the exocrine pancreas / L. Teresa [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 1996. – Vol. 44. – P. 215-220.
 19. Gardner, J. T. Secretagogue receptors on pancreatic acinar cells / J. T. Gardner, R. T. Jensen // *Physiology of the Gastrointestinal Tract* / ed.: L. R. Johnson. – 2nd ed. – New York : Raven Press, 1987. – P. 1109-1127.
 20. Grendell, J. H. The recovery of the enzyme content of the pancreas after maximal stimulation: synthesis or conservation / J. H. Grendell, S. S. Rothman // *Gastroenterology.* – 1983. – Vol. 84. – P. 1174-1181.
 21. Ho, J. J. L. Protein concentration in the pancreatic zymogen granule / J. J. L. Ho, S. S. Rothman // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1983. – Vol. 755. – P. 457-466.
 22. Keim, V. Evidence in vivo of asynchronous intracellular transport of rat pancreatic secretory proteins / V. Keim, G. Rohr // *Internat. J. Pancreatol.* – 1987. – Vol. 2. – P. 117-126.
 23. Keller, J. Circadian pancreatic enzyme pattern and relationship between secretory and motor activity in fasting humans / J. Keller, P. Layer // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93. – P. 592-600.
 24. Keller, J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P. Layer // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1-28.
 25. Kelly, R. B. Pathways of protein secretion in eukaryotes / R. B. Kelly // *Science.* – 1985. – Vol. 230. – P. 25-32.
 26. LeBel, D. Different patterns of proteins are secreted by the pig pancreas when stimulated by secretin alone or in combination with caerulein / D. LeBel, A. R. Beaudoin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1985. – Vol. 847. – P. 132-135.
 27. Miyakasa, K. Redistribution of amylase activity accompanying its secretion by the pancreas / K. Miyakasa, S. S. Rothman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1982. – Vol. 73. – P. 5438-5442.
 28. Mroz, E. A. Pancreatic zymogen granules differ markedly in protein composition / E. A. Mroz, C. Lechene // *Science.* – 1986. – Vol. 232. – P. 871-873.
 29. Redman, C. M. Synthesis and transfer of amylase in pigeon pancreatic microsomes / C. M. Redman, P. Siekevitz, G. Palade // *J. Biol. Chem.* – 1966. – Vol. 241. – P. 1150-1158.
 30. Protein turnover in growing pigs. Effects of age and food intake / P. J. Reeds [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1980. – Vol. 43. – P. 445-455.
 31. Robberecht, P. Discharge of newly synthesized proteins in pure juice collected from the human pancreas. Indication of more than one pool of intracellular digestive enzymes / P. Robberecht, M. Cremer, J. Christophe // *Gastroenterology.* – 1977. – Vol. 72. – P. 417-420.
 32. Rothman, S. S. Conservation of digestive enzymes / S. S. Rothman, C. Liebow, L. C. Isenman // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P. 1-18.
 33. Rothman, S. S. Enzyme secretion in the absence of zymogen granules / S. S. Rothman // *Am. J. Physiol.* – 1975. – Vol. 228. – P. 1828-834.
 34. Rothman, S. S. Nonparallel transport of enzyme protein by the pancreas / S. S. Rothman // *Nature Lond.* – 1967. – Vol. 213. – P. 460-462.
 35. Scheele, G. Exit of nonglycosylated secretory proteins from the rough endoplasmic reticulum is asynchronous: 3 in the exocrine pancreas / G. Scheele, A. Tartakoff // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P. 926-931.
 36. Scheele, G. A. Studies on the guinea pig pancreas. Parallel discharge of exocrine enzyme activities / G. A. Scheele, G. E. Palade // *J. Biol. Chem.* – 1975. – Vol. 250. – P. 2660-2670.
 37. Estimation of rate of protein synthesis by constant infusion of labelled amino acids in pigs / O. Simon [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1978. – Vol. 40. – P. 243-252.
 38. Young, M. K. Comparison of stored and secreted rat pancreatic digestive enzymes by mass spectrometry: alpha-amylase / M. K. Young, H. C. Tseng, H. Fang // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – Vol. 1293. – P. 63-71.

References

1. Voskanjan, S. Je. Morfofunkcionalnaja organizacija podzheludchoj zhelezy i kliniko-jekspierimentalnye aspekty ostrogo posleoperacionnogo pankreatita : avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk / S. Je. Voskanjan. – Moskva, 2013. – 48 s. (Russian)
2. Klimov, P. K. Fiziologija podzheludchoj: reguljacija vshnesekretornoj funkcii / P. K. Klimov, A. A. Fokina. – Leningrad : Nauka, 1987. – 151 s. (Russian)
3. Korotko, G. F. Sekrecija podzheludchoj zhelezy: ot Pavlovskih nachal k nastojashhemu / G. F. Korotko // *Rossijskij zhurnal Gastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 2014. – Tom 24, № 3. – S. 4-12. (Russian)
4. Korotko, G. F. Reguljacija jekzosekrecii podzheludchoj zhelezy / G. F. Korotko // *Vestnik Kluba Pankreatologov.* – 2010. – № 3 (8). – S. 26-32. (Russian)
5. Korotko, G. F. Sekrecija podzheludchoj zhelezy / G. F. Korotko. – 2-e dop. izd. – Krasnodar : Izdatelstvo KGMU, 2005. – 312 s. (Russian)

6. Mozhejko, L. A. Osnovnye zakonomernosti stanovlenija jekzokrinnogo otdela podzheludochnoj zhelezy v postnatal'nom ontogeneze / L. A. Mozhejko [Main principles of development of the exocrine pancreas during postnatal ontogenesis] / L. A. Mozhejko // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. [Journal of the Grodno State Medical University]. – 2004. – № 1 (5). – S. 52-55. (Russian)
7. Pavlov, I. P. Lekcii o rabote glavnyh pishhevaritelnyh zhelez / I. P. Pavlov // *Polnoe sobranie sochinenij* : v 6 t., 8 kn. – Moskva ; Leningrad : Izdatelstvo AN SSSR, 1951. – T. 2, kn. 2. – S. 11-218. (Russian)
8. Permjakov, N. K. Ultrastrukturnyj analiz sekretornogo cikla podzheludochnoj zhelezy / N. K. Permjakov, A. E. Podolskij, G. P. Titova. – Moskva : Medicina, 1973. – 239 s. (Russian)
9. Fiziologija cheloveka / V. M. Smirnov [i dr.] ; pod red. V. M. Smirnova. – Moskva, 2002. – 501 s. (Russian)
10. Shubnikova, E. A. Jepitelialnye tkani / E. A. Shubnikova. – Moskva : Izdatelstvo MGU, 1996. – 256 s. (Russian)
11. Adelson, J. W. Heterogeneity of the exocrine pancreas / J. W. Adelson, P. E. Miller // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256. – P. 817-825.
12. Adelson, J. W. Pancreatic enzyme secretion in the rabbit: rapid cyclic variations in enzyme composition / J. W. Adelson, R. Clarizio, J. A. Coutu // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 2553-2557.
13. Arvan, P. Constitutive protein secretion from the exocrine pancreas of fetal rats / P. Arvan, A. Chang // *J. Biol. Chem.* – 1987. – Vol. 262. – P. 3886-3890.
14. Arvan, P. Phasik release of newly synthesized secretory proteins in the unstimulated rat exocrine pancreas / P. Arvan, J. D. Castle // *J. Cell Biol.* – 1987. – Vol. 104. – P. 243-252.
15. Case, M. R. Pancreatic exocrine secretion: Mechanisms and control / M. R. Case // *The Pancreas* / eds.: H. Y. Berger [et al.]. – Oxford : Blackwell Science Ltd. – 1998. – P. 63-100.
16. Chandra, R. Regulation of pancreatic secretion [Electronic resource] / R. Chandra, R. A. Liddle // *The Pancreapedia* : Exocrine Pancreas Knowledge Base. – URL: 10.39.98/panc.2015.38:10.39.98/panc.2015.38.
17. Di Magno, E. P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion / E. P. Di Magno, P. Layer // *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Diseases* / eds.: V. L. Go [et al.]. – New York : Raven, 1993. – P. 275-300.
18. Fundamental cellular heterogeneity of the exocrine pancreas / L. Teresa [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 1996. – Vol. 44. – P. 215-220.
19. Gardner, J. T. Secretagogue receptors on pancreatic acinar cells / J. T. Gardner, R. T. Jensen // *Physiology of the Gastrointestinal Tract* / ed.: L. R. Johnson. – 2nd ed. – New York : Raven Press, 1987. – P. 1109-1127.
20. Grendell, J. H. The recovery of the enzyme content of the pancreas after maximal stimulation: synthesis or conservation / J. H. Grendell, S. S. Rothman // *Gastroenterology.* – 1983. – Vol. 84. – P. 1174-1181.
21. Ho, J. J. L. Protein concentration in the pancreatic zymogen granule / J. J. L. Ho, S. S. Rothman // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1983. – Vol. 755. – P. 457-466.
22. Keim, V. Evidence in vivo of asynchronous intracellular transport of rat pancreatic secretory proteins / V. Keim, G. Rohr // *Internat. J. Pancreatol.* – 1987. – Vol. 2. – P. 117-126.
23. Keller, J. Circadian pancreatic enzyme pattern and relationship between secretory and motor activity in fasting humans / J. Keller, P. Layer // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93. – P. 592-600.
24. Keller, J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P. Layer // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1-28.
25. Kelly, R. B. Pathways of protein secretion in eukaryotes / R. B. Kelly // *Science.* – 1985. – Vol. 230. – P. 25-32.
26. LeBel, D. Different patterns of proteins are secreted by the pig pancreas when stimulated by secretin alone or in combination with caerulein / D. LeBel, A. R. Beaudoin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1985. – Vol. 847. – P. 132-135.
27. Miyakasa, K. Redistribution of amylase activity accompanying its secretion by the pancreas / K. Miyakasa, S. S. Rothman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1982. – Vol. 73. – P. 5438-5442.
28. Mroz, E. A. Pancreatic zymogen granules differ markedly in protein composition / E. A. Mroz, C. Lechene // *Science.* – 1986. – Vol. 232. – P. 871-873.
29. Redman, C. M. Synthesis and transfer of amylase in pigeon pancreatic microsomes / C. M. Redman, P. Siekevitz, G. Palade // *J. Biol. Chem.* – 1966. – Vol. 241. – P. 1150-1158.
30. Protein turnover in growing pigs. Effects of age and food intake / P. J. Reeds [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1980. – Vol. 43. – P. 445-455.
31. Robberecht, P. Discharge of newly synthesized proteins in pure juice collected from the human pancreas: indication of more than one pool of intracellular digestive zymogens / P. Robberecht, M. Cremer, J. Christophe // *Gastroenterology.* – 1977. – Vol. 72. – P. 417-420.
32. Rothman, S. S. Conservation of digestive enzymes / S. S. Rothman, C. Liebow, L. C. Isenman // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P. 1-18.
33. Rothman, S. S. Enzyme secretion in the absence of zymogen granules / S. S. Rothman // *Am. J. Physiol.* – 1975. – Vol. 228. – P. 1828-834.
34. Rothman, S. S. Nonparallel transport of enzyme protein by the pancreas / S. S. Rothman // *Nature Lond.* – 1967. – Vol. 213. – P. 460-462.
35. Scheele, G. Exit of nonglycosylated secretory proteins from the rough endoplasmic reticulum is asynchronous: 3 in the exocrine pancreas / G. Scheele, A. Tartakoff // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P. 926-931.
36. Scheele, G. A. Studies on the guinea pig pancreas. Parallel discharge of exocrine enzyme activities / G. A. Scheele, G. E. Palade // *J. Biol. Chem.* – 1975. – Vol. 250. – P. 2660-2670.
37. Estimation of rate of protein synthesis by constant infusion of labelled amino acids in pigs / O. Simon [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1978. – Vol. 40. – P. 243-252.
38. Young, M. K. Comparison of stored and secreted rat pancreatic digestive enzymes by mass spectrometry: alpha-amylase / M. K. Young, H. C. Tseng, H. Fang // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – Vol. 1293. – P. 63-71.

SECRETION AND RECRETION OF PANCREATIC ENZYMES PART 1. NON-PARALLEL SECRETION OF PANCREATIC ENZYMES

Mozheiko L. A.

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Background. Opinions on the mechanism of non-parallel enzyme secretion from the exocrine pancreas and morphological potential for the digestive enzymes synthesis are controversial.

Aim. To summarize and analyze literature data on the mechanism of non-parallel secretion of pancreatic enzymes and the potentials for their synthesis de novo by exocrine cells.

Material and methods. Modern original Russian and English literature sources were analyzed.

Results. The changes in the exocrine cells of the pancreas during the process of postprandial secretion of digestive enzymes, revealed by electron and fluorescence microscopy as well as spectrophotometry using densitometric measurements of electrophoretic gels, double isotopic labeling, correlation and regression analysis were carefully considered. The pancreas energy and plasticity potentials for the synthesis of digestive enzymes de novo were analyzed.

Conclusions. 1. Selective changes in the synthesis, transport, storage, and exocytosis or chemical modification of individual enzymes contribute to quantitative and qualitative changes in the composition of pancreatic juice. 2. The synthesis of pancreatic enzymes de novo alone is not able to replace entirely the necessary composition of the hydrolases secreted into the intestine under circumstances in which active secretion occurs.

Keywords: non-parallel secretion, pancreas, digestive enzymes.

Поступила: 30.12.2016

Отрецензирована: 28.02.2016



Хворик, Дмитрий Федорович. Папуло-пустулезная форма розацеа у женщин : этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение : монография / Д. Ф. Хворик, Е. С. Ярмолик ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", [Кафедра дерматовенерологии]. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 119 с. : рис., табл. – Библиогр.: с. 97-119. – ISBN 978-985-558-825-3.

В монографии отражены современные данные об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении папуло-пустулезной формы розацеа, представлены результаты собственных исследований по данной проблеме. Рассмотрены основные проблемы терапии, а также предложены новые подходы к диагностике и дифференцированному лечению пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа в зависимости от степени тяжести. Монография предназначена для врачей-дерматовенерологов, косметологов, лаборантов, клинических ординаторов, аспирантов, студентов всех факультетов учреждений, обеспечивающих получение высшего медицинского образования.