

СЕКРЕЦИЯ И РЕКРЕЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

ЧАСТЬ 2. РЕКРЕЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Можейко Л. А. (mozhejko-hist@yandex.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Цель обзора – обобщить и проанализировать литературные сведения о механизмах транспорта панкреатических ферментов в кровь и процессе их рекреции поджелудочной железой. В статье рассмотрены возможные пути транспорта панкреатических ферментов в кровь из поджелудочной железы и тонкого кишечника. Продемонстрировано, что пищеварительные ферменты из крови могут рекретироваться панкреатоцитами, секретироваться в кишечник и реутилизироваться.

Ключевые слова: поджелудочная железа, пищеварительные ферменты, рекреция.

Для обеспечения пищеварительного процесса ферментами экзокринная часть поджелудочной железы выполняет постоянно колоссальную работу, требующую значительных энергетических и пластических ресурсов [11,16]. На основе результатов многолетних исследований ряд авторов пришли к заключению, что поджелудочная железа при известных темпе, времени и энергетических затратах не может каждый раз заново синтезировать в полном объеме ферментные белки, выделяемые в составе поджелудочного сока в кишечник [27, 36]. Было выдвинуто предположение, что для производства секрета орган использует не только вновь синтезированные панкреатические ферменты, но и рекретированные. Предположение вызвало длительную дискуссию.

Обсуждение путей транспорта пищеварительных ферментов в кровь и возможности их рекреции поджелудочной железой явилось целью настоящего обзора.

Под рекрецией понимается свойство железистых клеток транспортировать из крови и включать в состав экзосекрета вещества без существенного их изменения [9, 10]. Считается, что все белоксинтезирующие железы, в том числе поджелудочная железа, в разной мере обладают этим свойством [9,12]. Предполагается, что ферменты поджелудочной железы могут попадать в кровь несколькими путями: 1) резорбцией из полости тонкой кишки; 2) эндосекрецией из панкреатоцитов в интерстиций, а из него в кровотоки; 3) резорбцией из протоков поджелудочной железы [13, 14]. Рассмотрим эти пути.

Резорбция пищеварительных ферментов из полости тонкой кишки. Идея о резорбции панкреатических ферментов из тонкой (подвздошной) кишки и возможности их энтеропанкреатической циркуляции, подобно энтерогепатической циркуляции желчных кислот, возникла в середине семидесятых годов прошлого столетия [20, 26]. Основными аргументами против этой гипотезы было утверждение о непроницаемости эпителия слизистой оболочки кишечника для пищеварительных ферментов и почти полное их отсутствие в дистальных отделах кишечника и кале в результате гидролиза панкреатическими, кишечными и бактериальными протеазами [35, 37, 38]. Однако веских доказательств не представлено. С целью оценки проницаемости задействованно-

го ацинарного и интестинального эпителия для пищеварительных ферментов и возможности их циркуляции у животных были проведены эксперименты *in vitro*, *in vivo* и *in situ*. Транспорт химотрипсиногена и α -амилазы по включенным в них радионуклидным меткам и путем определения каталитической активности гидролаз был продемонстрирован как через интестинальный, так и ацинарный эпителий кроликов и крыс [23,24]. 50-65% амилазы и 60% химотрипсина, секретлируемых поджелудочной железой в ответ на максимальную стимуляцию, активно резорбировались в тонкой кишке этих животных. В организме человека результаты показали 50-70% активного всасывания трипсина кишечником [22]. Хотя проницаемость кишечного и ацинарного эпителия была установлена, провели дополнительные эксперименты *in situ*, подтвердившие, что введенные в тонкую кишку и внутривенно ферменты спустя короткое время выделяются в составе панкреатического сока, что, по мнению авторов, свидетельствовало о возможности их энтеропанкреатической циркуляции [24]. Однако ряд других исследователей на основании результатов своих экспериментов, проведенных на крысах и собаках, отрицали или допускали очень ограниченную возможность энтеропанкреатической циркуляции ферментов [31, 35, 38]. В последующих статьях G. Rohr с соавт. [34] и G. Scheele, G. Rohr [37] подвергли критике ранние работы создателей гипотезы энтеропанкреатической циркуляции, считая интерпретацию данных недостаточной, а методы – несовершенными для надежного определения ферментов. S. S. Rothman с коллегами, подводя итоги 25-летних исследований в этой области, провели тщательный анализ своих ранних работ, рассмотрели критические замечания и представили новые доказательства в подтверждение своих взглядов [36]. Противоречивость данных по этому вопросу авторы объяснили тем, что негативно настроенные исследователи не пытались воспроизвести оригинальные наблюдения. По их мнению, проведенные эксперименты не лишены методических недостатков и не имеют достаточных доказательств несостоятельности энтеропанкреатической циркуляции ферментов.

В последнее десятилетие появилось немало экспериментальных работ и научных обзоров, поддерживающих идею рециркуляции пищева-

рительных ферментов [3, 6, 10]. Предположение, что ферменты, всасываемые в кровь, не только участвуют в пищеварении, но и обеспечивают регуляторные функции, усилило интерес к вопросу [5, 10, 28, 32]. Предложено несколько механизмов переноса протеиназ (очевидно, и других гидролаз) через кишечный барьер: рецепторно опосредованный эндоцитоз (пиноцитоз); пиноцитоз при отсутствии специфических рецепторов к всасываемым белкам; эндоцитоз через М-клетки кишечника; парацеллюлярная диффузия [2]. Лигандами в пиноцитозе могут быть ферменты, действующие на протеиназно-активируемые рецепторы апикальных и базолатеральных мембран эпителиоцитов подвздошной кишки [25, 40]. Присуждение в 2013 г. Нобелевской премии по физиологии Джеймсу Розману, Рэнди Шекману и Томасу Зюдору за исследования механизмов, регулирующих везикулярный транспорт (перенос веществ внутри мембранных пузырьков), позволило взглянуть на проблему всасывания в тонкой кишке с этих позиций [15]. Установлено, что путем эндоцитоза и везикулярного транспорта возможен перенос через эпителиальный барьер тонкой кишки во внутреннюю среду организма самых разных веществ, размер которых превышает диаметр мембранных пор, в том числе панкреатических ферментов. Это объясняет появление в сложном составе оттекающей из тонкого кишечника лимфы и крови, наряду с сигнальными молекулами белков-гормонов, антигенов и других веществ, пищеварительных ферментов – липазы, амилазы, мальтазы [1, 13, 27]. Однако панкреатические ферменты поступают в кровь неравномерно относительно химуса кишки: наименьшая активность отмечается в крови у липазы, средняя – у амилазы, относительно высокая – у протеаз [3]. Не исключено, что это связано со строением молекул ферментов [33, 39, 41]. По мнению Г. Ф. Коротько [13], в естественных условиях точно количественно оценить всасывание ферментов по убыли активности нуклидной (или иной) метки в перфузируемом сегменте кишки и по нарастанию их в кровотоке довольно сложно. Вместе с коллегами он показал на вывернутых кусочках тонкой кишки крыс резорбцию амилазы *in vitro*, особенно выраженную в дистальных отделах слизистой оболочки. Всасывание существенно повышалось желчными кислотами и аутожелчью [17]. Одним из основных аргументов возможности происхождения гидролаз путем абсорбции из тонкой кишки считается высокая прямая корреляция между их активностью в плазме крови и кишечном соке, которая наблюдается в ранние сроки гиперферментемии, вызванной разными приемами в условиях хронических и острых экспериментов [19]. Одновременно показаны морфологические изменения эпителиоцитов кишечника, свидетельствующие о повышении их транспортной пиноцитозной активности. В свою очередь гипоферментемия снижала дебиты и активность гидролаз в составе кишечного сока [9, 19].

Эндосекреция ферментов панкреатоцитами. Обсуждается также второй путь поступления

панкреатических ферментов в кровь, осуществляемый через базолатеральную поверхность секреторных клеток. Показано, что наряду с основным, классическим путем транспорта ферментов и зимогенов через апикальную мембрану клеток, т. е. экзоцитозом, возможен и другой транспорт некоторого количества ферментов, который осуществляется на противоположной поверхности клетки. Он происходит с помощью трансмембранного транспортного механизма без предварительного гранулирования через базолатеральную плазматическую мембрану в межклеточное пространство, а оттуда – в лимфатические и кровеносные капилляры, т. е. путем эндосекреции [20, 36]. Железы, имеющие такую способность, назвали дуакринными [26]. Предполагается, что только незначительное количество панкреатических ферментов поступает в кровь этим путем, особенно при стимуляции секреции [6, 30, 40].

Резорбция ферментов из протоков поджелудочной железы. Полностью поддерживая идею рециркуляции панкреатических ферментов, Г. Ф. Коротько и его последователи обосновали возможность еще одного пути транспорта панкреатических ферментов в кровь – через стенку протоков поджелудочной железы [4, 8]. Еще И. П. Павлов в своих ранних экспериментах с перевязкой протока поджелудочной железы у кроликов описал «всасывание» секрета и его ферментов из протока в кровь с разными последствиями в послеоперационные сроки. Открытое явление получило название «уклонения» ферментов. Ответ на вопрос о судьбе этих ферментов в то время не был найден. Развитие Павловских представлений было продолжено разными коллективами физиологов и клиницистов [2, 14, 13]. Сейчас установлено, что «уклонение» ферментов происходит и в условиях нормальной деятельности железы. Показано, что протоковая система является активным транспортным компонентом секреции, снабженным микрорезервуарами. Они способны депонировать и изменять объем заключённого в них секрета с помощью эластических волокон и лейомиоцитов, а также активных и пассивных клапанов. Считается [4, 8], что функционирование клапанно-резервуарного аппарата протоков в естественных физиологических условиях обеспечивает асинхронное участие разных регионов железы в формировании объема и состава секрета, поступающего в двенадцатиперстную кишку. Обращено внимание на то, что из микрорезервуаров через фенестрированную стенку протоков в зависимости от величины люминального давления секрет «уклоняется» в интерстиций, лимфо- и кровотоки. Таким образом, ферменты, поступившие в кровотоки путем их эндосекреции из экзокриноцитов поджелудочной железы, резорбции из полости тонкой кишки и из протоковой системы (преимущественно из микрорезервуаров), образуют пул депонированных панкреатических ферментов [6, 10, 13]. Циркулирующие с кровотоком ферменты могут находиться в растворенном состоянии или абсорбированы форменными

элементами крови и различными фракциями белков плазмы, а также эндотелием кровеносных капилляров [7,10]. В последующем эти ферменты в определенных условиях десорбируются панкреатоцитами. В настоящее время описаны несколько способов транспорта ферментных белков через мембрану панкреатических клеток [27]. Затем они вместе с ферментами, синтезированными в поджелудочной железе *de novo*, поступают в кишечник. Расчеты авторов, проведенные для оценки энергетической и пластической способности экзокринного аппарата поджелудочной железы, подтверждают, что синтез гидролаз без многократного пополнения из циркулирующего с кровотоком пула ферментов не может обеспечить потребность в них кишечного пищеварения [36].

Таким образом, рециркуляцию пищевари-

тельных ферментов можно рассматривать как процесс, необходимый для поддержания ферментного гомеостаза и нормального пищеварения. Количество панкреатических ферментов, поступивших в кровь разными путями, и механизмы, регулирующие их рециркуляцию, уточняются.

Выводы

1. Панкреатические ферменты могут транспортироваться в кровь из экзокринных панкреатоцитов путем эндосекреции либо резорбироваться эпителиальными клетками из полости тонкой кишки или протоков поджелудочной железы.

2. Рециркуляция панкреатических ферментов является необходимым процессом для обеспечения нормального кишечного пищеварения.

Литература

- Алиев, А. А. Лимфа и лимфообращение у продуктивных животных / А. А. Алиев. – Ленинград : Наука, 1982. – 288 с.
- Веремеенко, К. Н. О механизмах лечебного действия полиэнзимных препаратов / К. Н. Веремеенко, А. И. Кизим, А. И. Терзов // Мистецтво лікування. – 2005. – № 4. – С. 20-25.
- Вертипрахов, В. Г. Активность ферментов поджелудочной железы у цыплят-бройлеров на разных этапах пищеварения / В. Г. Вертипрахов, А. А. Грозина, А. М. Долгорукова // Сельскохозяйственная биология. – 2016. – Т. 51, № 4. – С. 509-515.
- Восканян, С. Э. Морфофункциональная организация поджелудочной железы и клинико-экспериментальные аспекты остроого послеоперационного панкреатита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. Э. Восканян. – Москва, 2013. – 48 с.
- Здоровье поджелудочной железы птицы. Исследование биохимических маркеров крови / Р. Грузаускас [и др.] // Инновационное обеспечение яичного и мясного птицеводства России : материалы XVIII Междунар. конф. ВНАП, Сергиев Посад, 18-21 мая 2015 г. – Сергиев Посад, 2015. – С. 453-455.
- Коротько, Г. Ф. Секретция поджелудочной железы: от Павловских начал к настоящему : обзор / Г. Ф. Коротько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 4-12.
- Коротько, Г. Ф. Роль белков плазмы крови в обеспечении гомеостаза ферментов пищеварительных желез в периферической крови / Г. Ф. Коротько // Физиология висцеральных систем : сб. ст. / Ин-т эксперим. медицины РАМН ; под ред. Б. И. Ткаченко. – СПб., 1992. – Т. 3. – С. 145-149.
- Коротько, Г. Ф. Регуляторные контуры коррекции секреции поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько, С. Э. Восканян // Успехи физиологических наук. – 2005. – Т. 36, № 3. – С. 45-55.
- Коротько, Г. Ф. Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами / Г. Ф. Коротько // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 2. – С. 21-32.
- Коротько, Г. Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез / Г. Ф. Коротько. – Краснодар : ЭДВИ, 2011. – 144 с.
- Коротько, Г. Ф. Секретция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – 2-е доп. изд. – Краснодар : Изд-во КГМУ, 2005. – 312 с.
- Коротько, Г. Ф. Секретция слюнных желез и элементы саливадиагностики / Г. Ф. Коротько. – Москва : Академия естествознания, 2006. – 192 с.
- Коротько, Г. Ф. Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез в нетрадиционном ресурсе / Г. Ф. Коротько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 4. – С. 6-14.
- Коротько, Г. Ф. Формирование ферментного компонента секретов пищеварительных желез (обзор) / Г. Ф. Коротько // Физическая культура, спорт – наука и практика. – 2013. – № 1. – С. 51-57.
- Лысыков, Ю. А. Всасывание пищевых веществ в тонкой кишке и везикулярный транспорт / Ю. А. Лысыков // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1, № 7. – С. 48-52.
- Можейко, Л. А. О гетерогенности экзокринного отдела поджелудочной железы и его физиологических резервах / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 4 (28). – С. 66-69.
- О возможности кишечной резорбции панкреатических гидролаз / Г. Ф. Коротько [и др.] // Мембранное пищеварение и всасывание : тезисы докл. 3-го Всесоюз. симпозиума, Юрмала, 19-21 марта 1986 г. / отв. ред. А. Р. Вальдман. – Рига : Зинатне, 1986. – С. 61-63.
- Мазо, В. К. Всасывание белковых антигенов и пищевая аллергия / В. К. Мазо // Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов / А. М. Ногаллер [и др.]. – Москва : Медицина, 2008. – С. 93-117.
- Шлыгин, Г. К. Роль пищеварительной системы в обмене веществ / Г. К. Шлыгин. – Москва : Синергия, 2001. – 229 с.
- Case, R. M. Pancreatic exocrine secretion: mechanisms and control / R. M. Case // The pancreas / ed.: H. G. Beger [et al.]. – Oxford : Blackwell Science Ltd. – 1998. – P. 63-100.
- Efficacy of supplementation of alpha-amylase-producing bacterial culture on the performance, nutrient use, and gut morphology of broiler chickens fed a corn-based diet / M. Onderci [et. al.] // Poult. Sci. – 2006. – Vol. 85, № 3. – P. 505-510.

22. Enteropancreatic circulation of trypsin in man / H. C. Heinrich [et. al.] // *Klin Wochenschr.* – 1979. – Vol. 57, № 23. – P. 1295-1297.
23. Götze, H. Amylase transport across ileal epithelium in vitro / H. Götze, S. S. Rothman // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1978. – Vol. 512, № 1. – P. 214-220.
24. Götze, H. Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism / H. Götze, S. S. Rothman // *Nature.* – 1975. – Vol. 257. – P. 607-609.
25. In vivo evidence that protease-activated receptors 1 and 2 modulate gastrointestinal transit in the mouse / A. Kawabata [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 133, № 8. – P. 1213-1218. – doi: 10.1038/sj.bjp.0704211.
26. Isenman, L. The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands / L. Isenman, C. Liebow, S. Rothman // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, № 2. – P. E223-E232.
28. Isenman, L. D. Transport of protein across membranes - a paradigm in transition / L. D. Isenman, C. Liebow, S. S. Rothman // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1995. – Vol. 1241, № 3. – P. 341-370.
29. Kawabata, A. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease / A. Kawabata, M. Matsunami, F. Sekiguchi // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – № 153, suppl. 1. – P. S230-S240. – doi: 10.1038/sj.bjp.0707491.
30. Liebow, C. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes / C. Liebow, S. S. Rothman // *Science.* – 1975. – Vol. 189. – P. 472-474.
31. Miyasaka, K. Redistribution of amylase activity accompanying its secretion by the pancreas / K. Miyasaka, S. S. Rothman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1982. – Vol. 79, № 17. – P. 5438-5442.
32. Permeability of adolescent rat intestine to pancreatic ribonuclease / E. Urban [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1982. – Vol. 1, № 2. – P. 267-272.
33. Ramachandran, R. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more / R. Ramachandran, M. D. Hollenberg // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153, suppl. 1. – P. S263-S282. – doi: 10.1038/sj.bjp.0707507.
34. Richardson, J. Serpins, the vasculature, and viral therapeutics / J. Richardson, K. Viswanathan, A. Lucas // *Front. Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 1042-1056.
35. Rohr, G. Fate of radioactive exocrine pancreatic proteins injected into the blood circulation of the rat. Tissue uptake and transepithelial excretion / G. Rohr, G. Scheele // *Gastroenterology.* – 1983. – Vol. 85, № 5. – P. 991-1002.
36. Rohr, G. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes does not exist in the rat / G. Rohr, H. Kern, G. Scheele // *Nature.* – 1981. – Vol. 292. – P. 470-472.
37. Rothman, S. S. Conservation of digestive enzymes / S. S. Rothman, C. Liebow, L. Isenman // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, № 1. – P. 1-18. – doi: 10.1152/physrev.00022.2001.
38. Scheele, G. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes / G. Scheele, G. Rohr // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 86, № 4. – P. 778-779.
39. Study of the possible enteropancreatic circulation of pancreatic amylase in the dog / M. D. Levitt [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1981. – Vol. 24, № 1. – P. 54-58.
40. Suzuki, K. The multi-functional serpin, protein C inhibitor: beyond thrombosis and hemostasis / K. Suzuki // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 6, № 12. – P. 2017-2026. – doi 10.1111/j.1538-7836.2008.03181.x.
41. Vergnolle, N. Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut / N. Vergnolle // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 867-874. – doi: 10.1136/gut.2004.048876.
42. Zavasnik-Bergant, T. Cystatin protease inhibitors and immune functions / T. Zavasnik-Bergant // *Front. Biosci.* – 2008. – № 13. – P. 4625-4637.

References

1. Aliev AA. Limfa i limfoobraschenie u produktivnyh zhivotnyh. Leningrad: Nauka; 1982. 288 p. (Russian).
2. Veremeenko KN, Kizim AI, Terzov AI. O mehanizmah lechebnogo dejstvija polienzimnyh preparatov. *Mistetstvo likyvanija.* 2005;4:20-25. (Russian).
3. Vertiprahov VG, Grozina AA, Dolgorukova, AM. Aktivnost fermentov podzheludochnoj zhelezy u tsypljat-brojlerov na raznyh etapah pischevarenija [The activity of pancreatic enzymes on different stages of metabolism in broiler chicks]. *Selskohozjajstvennaja biologija* [Agricultural Biology]. 2016;51(4):509-515. (Russian).
4. Voskanjan SE. Morfofunkcionalnaja organizatsija podzheludochnoj zhelezy i kliniko-eksperimentalnye aspekty ostrogo posleoperatsionnogo pankreatita [masters thesis]. Moskva, 2013. 48 p. (Russian).
5. Gruzhauskas R, Racivichjute-Stupeliene A, Slausgalvis V, Shashite V, Klishevichjute V, Al-Sajfi D, Shtefan B, Kurkletis A. Zdorove podzheludochnoj zhelezy ptitsy. Issledovanie biohimicheskikh markerov krovi In: *Innovacionnoe obespechenie jaichnogo i mjasnogo pticevodstva Rossii: materialy XVIII mezhdunarodnoj konferencii Vsemirnoj nauchnoj asociacii po pticevodstvu (VNAP), Sergiev Posad, 18-21 maja 2015 g.; Sergiev Posad; 2015. p. 453-455. (Russian).*
6. Korotko GF. Sekrecija podzheludochnoj zhelezy: ot Pavlovskih nachal k nastojashemu [Secretion of the pancreas: from the Pavlovs elements to the present time]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014;3:4-12. (Russian).
7. Korotko GF. Rol belkov plazmy krovi v obespechenii gomeostaza fermentov pischevaritelnyh zhelez v perifericheskoj krovi [Role of blood plasma proteins in supporting digestive gland enzymes homeostasis in peripheral blood]. In: Tkachenko BI, editor. *Fiziologija vistseralnoj system* [Physiology of visceral systems]. Sankt-Peterburg. 1992;3:145-149. (Russian).
8. Korotko GF, Voskanjan SJe. Reguljatornye kontury korrektsii sekretsii podzheludochnoj zhelezy [The regulatory contours of the pancreatic secretion]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk.* 2005;36(3):45-55. (Russian).
9. Korotko GF. Rekrecija fermentov i gormonov jekzokrinnyimi zhelezami. *Uspehi fiziologicheskikh nauk.* 2003;34(2):21-32. (Russian).
10. Korotko GF. Recirkuljacija fermentov pishhevaritelnyh zhelez [Recirculation of digestive enzymes]. Krasnodar: EDVI; 2011. 144 p. (Russian).
11. Korotko GF. Sekretsiya podzheludochnoj zhelezy [Secretion of the pancreas] 2nd ed. Krasnodar: Izdatelstvo KGMU; 2005. 312 p. (Russian).
12. Korotko GF. Sekretsiya sljunnyh zhelez i jelementy salivadiagnostiki. Moskva: Akademija estestvoznaniya; 2006. 192 p. (Russian).
13. Korotko GF. Fermento vydeditelnaja dejatelnost pischevaritelnyh zhelez v netraditsionnom resurse [Enzyme-secretory activity of digestive glands: non-conventional approach]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal

- of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2013;23(4):6-14. (Russian).
14. Korotko GF. Formirovanie fermentnogo komponenta sekretov pischevaritelnyh zhelez [Formation of enzyme component of digestive gland]. *Fizicheskaja kultura, sport-nauka i praktika* [Physical Educational, Sports - Science and Practice]. 2013;1:51-57. (Russian).
 15. Lysikov JuA. Vsasyvanie pishhevyyh veshhestv v tonkoj kishke i vezikuljarnyj transport. *Medicinskij alfavit*. 2015;1(7):48-52. (Russian).
 16. Mozheiko LA. O geterogenosti jekzokrinnogo otdela podzheludochnoj zhelezy i ego fiziologicheskikh rezervah. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2009;4(28):66-69. (Russian).
 17. Korotko GF, Kurzanov AN, Lemeshkina GS. O vozmozhnosti kishhechnoj rezorbicii pankreaticheskikh gidrolaz. In: Valdman AR, editor. *Membrannoe pishhevarenie i vsasyvanie* : tezisy dokladov 3-go Vsesojuznogo simpoziuma, Jurmala, 19-21 marta 1986 g. Riga: Zinatne; 1986. p. 61-63. (Russian).
 18. Mazo VK. Vsasyvanie belkovykh antigenov i pishheva-ja allergija. In: Nogaller AM, Gushhin IS, Mazo VK, Gmoshinskij IV, editors. *Pishhevaja allergija i neperenosimost pishhevyyh produktov*. Moskva: Medicina; 2008. p. 93-117. (Russian).
 19. Shlygin GK. Rol pishhevaritelnoj sistemy v obmene. Moskva: Sinergija; 2001. 232 p. (Russian).
 20. Case RM. Pancreatic exocrine secretion: mechanisms and control. In: Berger HG, Warshaw AL, Buchler MW, Carl Locke DL, Neoptolemus JP, Russell C, Sarr MG, editors. *The pancreas*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1998. p. 63-100.
 21. Onderci M, Sahin N, Sahin K, Cikim G, Aydın A, Ozercan I, Aydın S. Efficacy of supplementation of alpha-amylase-producing bacterial culture on the performance, nutrient use, and gut morphology of broiler chickens fed a corn-based diet. *Poult. Sci.* 2006;85(3):505-510.
 22. Heinrich HC, Gabbe EE, Brüggemann J, Icačić F, Classen M. Enteropancreatic circulation of trypsin in man. *Klin. Wschr.* 1979;57(23):1295-1297.
 23. Götze H, Rothman SS. Amylase transport across ileal epithelium in vitro. *Biochim. Biophys. Acta.* 1978;512(1):214-220.
 24. Götze H, Rothman SS. Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism. *Nature.* 1975;257:607-609.
 25. Kawabata A, Kuroda R, Nagata N, Kawao N, Masuko T, Nishikawa H, Kawai K. In vivo evidence that protease-activated receptors 1 and 2 modulate gastrointestinal transit in the mouse. *Br. J. Pharmacol.* 2001;133(8):1213-1218. doi: 10.1038/sj.bjp.0704211.
 26. Isenman L, Liebow C, Rothman S. The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands. *Am. J. Physiol.* 1999;276(2): E223-E232.
 27. Isenman LD, Liebow C, Rothman SS. Protein transport across membranes: a paradigm in transition. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995;1241(3):341-370.
 28. Kawabata A, Matsunami M, Sekiguchi F. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2008;153(1):S230-S240. doi: 10.1038/sj.bjp.0707491.
 29. Liebow C, Rothman SS. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes. *Science.* 1975;189:472-474.
 30. Miyasaka K, Rothman SS. Redistribution of amylase activity accompanying its secretion by the pancreas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1982;79(17):5438-5442.
 31. Urban E, Zingery AA, Bundrant T, Weser E, Ziegler DM. Permeability of adolescent rat intestine to pancreatic ribonuclease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1982;1(2):267-272.
 32. Ramachandran R, Hollenberg MD. Proteinases and signaling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. *Br. J. Pharmacol.* 2008;153(1):263-282. doi: 10.1038/sj.bjp.0707507.
 33. Richardson J, Viswanathan K, Lucas A. Serpins, the vasculature, and viral therapeutics. *Front. Biosci.* 2006;11:1042-1056.
 34. Rohr G, Scheele G. Fate of radioactive exocrine pancreatic proteins injected into the blood circulation of the rat. Tissue uptake and transepithelial excretion. *Gastroenterology.* 1983;85(5):991-1002.
 35. Rohr G, Kern H, Scheele G. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes does not exist in the rat. *Nature.* 1981;292:470-472.
 36. Rothman SS, Liebow C, Isenman L. Conservation of digestive enzymes. *Physiol. Rev.* 2002;82(1):1-18. doi: 10.1152/physrev.00022.2001.
 37. Scheele G, Rohr G. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes. *Gastroenterology.* 1984;86(4):778-779.
 38. Levitt MD, Ellis CJ, Murphy SM, Schwartz ML. Study of the possible enteropancreatic circulation of pancreatic amylase in the dog. *Am. J. Physiol.* 1981;24(1):54-58.
 39. Suzuki K. The multi-functional serpin, protein C inhibitor: beyond thrombosis and hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6(12):2017-2026. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03181.x.
 40. Vergnolle N. Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut. *Gut.* 2005;54(6):867-874. doi: 10.1136/gut.2004.048876.
 41. Zavasnik-Bergant T. Cystatin protease inhibitors and immune functions. *Front. Biosci.* 2008;13:4625-4637.

SECRETION AND CREATION OF PANCREATIC ENZYMES PART 2. CREATION OF PANCREATIC ENZYMES

Mozheiko L. A.

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

The aim of the review is to summarize and analyze literature data on the mechanisms of pancreatic enzymes transport into the blood and the process of their recretion by the pancreas. The article considers the possible routes of pancreatic enzymes transport from the pancreas and small intestine into the blood. It is demonstrated that digestive enzymes can be recreted from the blood circulation by pancreaticocytes, secreted into the intestines and reutilized.

Keywords: pancreas, digestive enzymes, recretion.

Поступила: 02.03.2017

Отрецензирована: 11.05.2017