

АГЛЯДЫ
SURVEYS

УДК 612.343.015.1

Поступила в редакцию 23.05.2017

Received 23.05.2017

Л. А. Можейко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ФЕРМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. В обзоре проанализированы сведения литературы об энтеропанкреатической циркуляции ферментов. Рассмотрены пути транспорта панкреатических ферментов в кровь прямо из ацинарных клеток или через эпителиальные клетки кишечника и протоков поджелудочной железы и продемонстрированы экспериментальные доказательства энтеропанкреатической циркуляции ферментов. Показано, что панкреатические ферменты могут рекретироваться из крови, выделяться в просвет тонкого кишечника и реутилизироваться. Обсуждаются гомеостатическая, пищеварительная и регулирующая роль циркулирующих гидролаз.

Ключевые слова: энтеропанкреатическая циркуляция, поджелудочная железа, пищеварительные ферменты

Для цитирования: Можейко, Л. А. Особенности циркуляции ферментов поджелудочной железы / Л. А. Можейко // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2017. – №4. – С. 102–110.

L. A. Mozheiko

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

FEATURES OF CIRCULATION OF PANCREATIC ENZYMES

Abstract. The present article has reviewed the literature data on enteropancreatic circulation of enzymes. The paths of pancreatic enzymes transport into the blood directly from the acinar cells or through the epithelial cells of the lumen of the small intestine and pancreatic ducts are considered. Experimental evidence of enteropancreatic circulation is demonstrated. It is shown that pancreatic enzymes can be taken up by the acinar cells secreted into the small intestinal lumen and reutilized. The homeostatic, digestive and regulatory role of circulative hydrolases is discussed.

Keywords: enteropancreatic circulation, pancreas, digestive enzymes

For citation: Mozheiko L. A. Features of circulation of pancreatic enzymes. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 4, pp. 102–110 (in Russian).

Широкий спектр панкреатических ферментов – гидролаз – обеспечивает полостное и пристеночное кишечное пищеварение [1, 2]. Однако панкреатические ферменты присутствуют не только в полости тонкого кишечника или на поверхности его слизистой оболочки, но и в составе циркулирующей крови и лимфы [3, 4]. После длительных дискуссий признано, что крупные белковые молекулы энзимов способны транспортироваться в кровь в неизменном виде и их регулярное поступление является нормальным физиологическим процессом. Предполагается, что существуют три основных пути транспорта ферментов в кровь: непосредственно из панкреатоцитов посредством эндосекреции или через эпителиальный барьер путем резорбции из полости тонкой кишки или протоков поджелудочной железы. В последние годы особый интерес вызывают вопросы, связанные с энтеропанкреатической циркуляцией ферментов, которые первоначально секретируются в просвет двенадцатиперстной кишки, затем всасываются в кровь, а оттуда поступают в ткань поджелудочной железы, поглощаются ацинарными клетками и повторно секретируются в просвет кишки [5].

Цель настоящего обзора – проанализировать представленные в научных публикациях экспериментальные доказательства энтеропанкреатической циркуляции ферментов и на основании этого определить ее роль в происходящих в организме процессах.

Большой вклад в разработку вопросов ферментовыделительной деятельности желез, в том числе поджелудочной, внесли научные коллективы под руководством S. S. Rothman, Н. Ш. Амирова, Г. Ф. Коротько и др. [6–8], проводившие многолетние исследования. Известно, что классический традиционный способ поступления секрета из экзокринных панкреатоцитов осуществляется за счет экзоцитоза через апикальную мембрану клеток в протоки поджелудочной железы и затем в полость тонкого кишечника. Однако S. S. Rothman с сотр. [9] показали, что существует, возможно, и другой путь транспорта панкреатических ферментов – через базалотермальную плазматическую мембрану в межклеточное пространство, а оттуда – в лимфатические и кровеносные капилляры. Г. Ф. Коротько с сотр. [10, 11] подтвердили это в своих последующих исследованиях и, развивая концепцию И. П. Павлова об «уклонении» ферментов, установили, что поступление панкреатических ферментов в кровь возможно также через стенку протоков поджелудочной железы, которые являются активным транспортным компонентом, снабженным фенестрированными микрорезервуарами [12, 13]. Доказано, что резорбция гидролаз эпителиальными клетками протоков в большей мере определяется величиной внутрипротокового гидростатического давления секрета и проницаемостью гистогематического барьера [4].

Впервые возможность резорбции панкреатических ферментов из тонкой кишки с транспортом в кровотоки было показано в научных публикациях сотрудников лаборатории S. S. Rothman [10, 14] в середине 1970-х годов. Это открытие противоречило существовавшему постулату, согласно которому все пищевые вещества, поступившие в кишечник в виде сложных молекулярных структур и биополимеров, полностью расщепляются до простых соединений и только в такой форме могут всасываться во внутреннюю среду организма. Гипотеза авторов об энтеропанкреатической циркуляции ферментов, подобно энтерогепатической циркуляции желчных кислот, была необычной, удивительной и вызвала много споров. Транспорт макромолекулярных субстанций белков через несколько клеточных мембран казался невероятным.

Американскими учеными *in vitro*, *in vivo* и *in situ* были проведены фундаментальные исследования, во-первых, с целью оценки проницаемости мембран ацинарных и интестинальных клеток для пищеварительных ферментов и, во-вторых, для демонстрации возможности их циркуляции. Радионуклидное мечение ферментов и определение их каталитической активности позволило Н. Goetze, S. S. Rothman [15] установить факт активного всасывания из тонкой кишки кролика и крыс 50–65 % амилазы и 60 % химотрипсина, секретлируемых поджелудочной железой в ответ на максимальную стимуляцию в определяемый период времени. Причем амилаза транспортировалась в обоих направлениях, но преобладала активная реабсорбция в кровь. У человека результаты показали активное всасывание из тонкой кишки в кровь 50–70 % трипсина [16]. Для оценки потенциального транспорта через панкреатический эпителий, т. е. из интерстициальных пространств в протоковую систему, в аналогичных опытах *in vitro* целиком изучалась поджелудочная железа кроликов. В инкубационную среду с физиологическим раствором добавляли, как и в экспериментах с кишечником, радиоактивные формы амилазы и химотрипсиногена, которые через определенное время появлялись в дуоденальном содержимом. Подобно эпителию подвздошной кишки, слой ацинарного эпителия был избирательно проницаем для этих ферментных белков. Если в среду с эндогенным амилазным пулом, меченым радиоактивными аминокислотами, добавлялась немеченая амилаза, наблюдалось значительное уменьшение секреции эндогенного (меченого) белка, что рассматривалось как результат конкуренции за выход из клетки после смешивания эндогенного и экзогенного ферментов. Для подтверждения возможности рециркуляции панкреатических ферментов дополнительно были проведены еще три серии экспериментов на кроликах *in situ* [10]. В первой, контрольной, серии секрет забирали прямо из протока железы через катетер и постоянно удаляли. Вместо секретлируемых ферментов вводили равное количество альбумина. Во второй серии экспериментов после взятия небольшого количества секрета для определения содержания ферментов секретлируемую жидкость возвращали в просвет кишечника. В третьей серии экспериментов забранную

секретируемую жидкость вводили в большую вену. Как оказалось, возвращение секреторных белков в кишечник или внутривенно увеличивает их последующую секрецию в 2–3 раза по сравнению с контрольным уровнем, что рассматривалось как результат их реабсорбции и энтеропанкреатической циркуляции. Однако в ряде работ других исследователей это заключение не подтвердилось. Так, M. D. Levitt с соавт. [17], инъецируя радиоактивно-меченый трипсин и амилазу, обнаружили, что только 0,15 % этого трипсина и еще меньше (0,02 %) меченой амилазы выделялось в составе поджелудочного сока собак. Аналогичные результаты получены и при использовании меченых ферментов у крыс, на основании чего авторы полностью отрицали возможность энтеропанкреатической циркуляции ферментов или допускали, что она очень ограничена и не имеет биологического значения [8, 18]. G. Rohr с соавт., G. Scheele и G. Rohr [19, 20] подвергли основательной критике ранние работы создателей гипотезы энтеропанкреатической циркуляции ферментов, считая их интерпретацию данных недостаточной, а примененные ими методы – несовершенными для надежного определения ферментов. Изучая транспорт радиоактивных ферментных белков, введенных в кровь крыс, они показали, что примерно 97 % от их общего количества поглощается различными тканями, 1–2 % выделяется в виде интактных белков с мочой и 0,3–0,5 % поступает в желчь. Транспорт меченых белков из крови в панкреатический сок не наблюдался.

S. S. Rothman с соавт. [8] провели тщательный анализ данных выполненных работ и представили новые доказательства в подтверждение взглядов своих 25-летних исследований в этой области. Изучены транспорт и распределение амилазы в различных органах и тканях голодающих крыс и проведено сравнение этих показателей после трехчасовой максимальной холинергической стимуляции и последующего двухчасового восстановления. После ночного голодания около 99 % амилазной активности зафиксировано в трех органах: 92,1 % в поджелудочной железе, 5,9 % в кишечнике (в слизистой оболочке и содержимом) и 1,3 % в плазме (а также в интерстициальной жидкости) [21]. Установлено, что после трехчасовой холинергической стимуляции секреции уровень амилазы в кишечнике возрос незначительно, в то время как в плазме крови и интерстициальной жидкости он поднялся до 13 % от общего содержания амилазы в организме, став вторым по величине по сравнению с таковым в поджелудочной железе и вдвое большим, чем в тонком кишечнике. Через 2 ч последующего восстановления содержание амилазы в поджелудочной железе составило 90 % от его уровня у голодающих крыс, в то время как в крови наблюдалось снижение соответствующего количества амилазы. Темпы исчезновения амилазы из крови коррелировались с темпами ее появления в поджелудочной железе. Рассмотрев несколько возможных механизмов транспорта фермента в кровь, авторы пришли к заключению, что амилаза была абсорбирована в кровь из тонкого кишечника и реабсорбирована в поджелудочной железе [21]. Противоречивость данных своих работ и ряда других лабораторий авторы объяснили методическими разногласиями, подчеркнув, что, поскольку критически настроенные исследователи не пытались воспроизвести оригинальные наблюдения, они не считают результаты этих опытов достаточным доказательством несостоятельности энтеропанкреатической циркуляции ферментов.

В последнее время появился ряд экспериментальных работ и научных обзоров, поддерживающих идею рециркуляции пищеварительных ферментов. Так, Г. Ф. Коротько *in vitro* на вывернутых кусочках разных отделов тонкой кишки крыс установлена резорбция амилазы, наиболее выраженная в дистальных отделах органа. Всасывание существенно повышалось под воздействием желчных кислот и аутожелчи [6]. По наблюдениям А. А. Алиева [3], липаза, амилаза и мальтаза из тонкой кишки всасываются в оттекающую лимфу и кровь. В работах других исследователей [22] также утверждается возможность всасывания из кишечника в кровь сигнальных молекул гормонов, антигенов и ферментов.

В. Г. Вертипрахов и соавт. [23] впервые *in vivo* сопоставили активность панкреатических ферментов в соке поджелудочной железы, химусе двенадцатиперстной кишки, а также в плазме крови и помете фистулированных цыплят-бройлеров. Для получения химуса цыплятам первой группы вживляли фистулу в двенадцатиперстную кишку. Химус собирали натошак, затем через 1 и 2 ч после кормления. Цыплятам второй группы фистулу вживляли в панкреатический

проток, используя уникальную методику, которая позволяла получать панкреатический сок во время опытов, а в остальной период направляла его в кишечник. Количество сока и ферментативную активность определяли натощак, затем после кормления и далее каждые 30 мин в течение 3 ч. После окончания физиологических опытов определяли активность панкреатических ферментов в плазме и помете. Результаты показали, что у цыплят-бройлеров панкреатические ферменты из поджелудочной железы направляются в двенадцатиперстную кишку, участвуя в гидролизе питательных веществ, а затем поступают в кровь, но неравномерно. Относительно химуса двенадцатиперстной кишки наименьшая активность в крови отмечалась у липазы, средняя – у амилазы, достаточно высокая – у протеаз. Незначительная часть активных ферментов удалялась с пометом. Подтверждено, что кормление служит мощным стимулом панкреатической секреции и транспорта ферментов в лимфу и кровотоки [24]. Влияние корма и ферментных добавок на активность пищеварительных ферментов у цыплят-бройлеров в крови и панкреатическом соке отмечена и другими авторами [25]. Установлено наиболее близкое амилазно-протеазное соотношение ферментов в панкреатическом соке и плазме крови, что предлагается использовать при диагностике состояния поджелудочной железы [23].

Исследования транспорта ферментов из кишечника ценны не только с научной точки зрения, но и ввиду их многоплановости, в том числе в связи с методами энзимотерапии. Убедительные доказательства возможности резорбции макромолекулярных субстанций в кишечнике способствовали развитию нового направления медицины – системной энзимотерапии. О ней заговорили еще в 1930-е годы, когда выдающийся американский ученый немецкого происхождения Макс Вольф обратил внимание на то, что гидролитические принимаемые с пищей ферменты оказывают влияние на течение некоторых заболеваний, вероятно, всасываясь из просвета тонкого кишечника в кровь в неизменном виде. Сейчас это представляется очевидным фактом, подтвержденным результатами значительного количества исследований, хотя до сих пор продолжают споры о том, какое количество ферментов в нерасщепленной форме может преодолеть кишечный барьер. Скорость абсорбции ферментов зависит от многих факторов, включая время, форму и способ их введения, а также особенности использования энзимов. Согласно результатам экспериментальных исследований, проведенных с использованием гидролаз, меченных изотопом ^{14}C , а также изотопа ^3H , от 15 до 45 % действующих веществ препаратов, содержащих протеолитические ферменты, всасываются в кишечнике, оказывая лечебный эффект. Для отдельных ферментов, например амилазы и бромелаина, всасывание может достигать 39–44 %, а для других (химотрипсина и папаина) – не превышает 4–16 % [26]. Подобные результаты получены и в клинических наблюдениях с использованием двойного слепого контроля.

Существует естественный трансэпителиальный везикулярный механизм всасывания, с помощью которого в кровь из просвета кишки транспортируется основной поток всасываемых веществ. В составе этого потока наряду с мономерами могут быть макромолекулы пищеварительных ферментов [26]. Для протеиназ (как, вероятно, и для других гидролаз) рассматривается несколько механизмов переноса через кишечный барьер: рецепторный опосредованный эндоцитоз (пиноцитоз), пиноцитоз в отсутствие специфических рецепторов к всасываемым белкам, эндоцитоз через М-клетки кишечника, парацеллюлярная диффузия [27]. Лигандами в пиноцитозе могут быть ферменты, действующие на протеиназно-активируемые рецепторы апикальных и базолатеральных мембран эпителиоцитов подвздошной кишки [28, 29]. Другой путь проникновения макромолекул связан с нарушением целостности эпителиального барьера кишечника при деструктивных и воспалительных процессах.

Транспортированные в кровь ферменты находятся в солюбилизированном состоянии или адсорбированы ее белками или форменными элементами. Значительное количество ферментов из кровотока адсорбируется эндотелием кровеносных капилляров. Установлена избирательная аффинность разных ферментов с фракциями белков плазмы крови. В плазме крови здорового человека панкреатическая α -амилаза связана преимущественно с альбуминами и считается формой депонирования фермента в крови [7]. Сложным трансформациям в крови подвержены панкреатические сериновые протеиназы – трипсин и химотрипсин. После всасывания происходит их связывание с белками крови, так называемыми сывороточными ингибиторами протеиназ

(антипротеазами). В плазме крови их около 10 % от общего содержания белков. Большинство антипротеаз относится к группе острофазовых белков. Они влияют на активность ферментов и модулируют их специфичность. Основными ингибиторами протеиназ являются α_1 – ингибитор протеиназ и α_2 – макроглобулин. Первый полностью инактивирует панкреатические протеиназы, а второй лишь ограничивает их способность расщеплять большинство высокомолекулярных белков [27]. Наиболее изученным является α_2 -макроглобулин. Связь между α_2 -макроглобулином и протеолитическими ферментами обратима. При этом ферменты, располагаясь внутри его, не только сохраняют свою каталитическую активность, но и пространственно регулируются по отношению к своему субстрату [22, 30]. Комплексы протеиназ с ингибиторами обладают свойствами лигандов ряда мембранных рецепторов, т. е. сохраняют свойства сигнальных молекул [27]. Для здорового человека характерно относительное постоянство ферментативной активности крови (ферментный гомеостазис), обусловленное количественной сопряженностью транспорта гидролаз в кровотоки с их экскрецией из организма ренальными и экстраренальными путями и деградацией ферментов белков сериновыми протеиназами [24].

Поступление пищеварительных ферментов в кровь взаимосвязано с механизмом регуляции секреции поджелудочной железы. В свою очередь концентрация и активность ферментов в циркулирующей крови в значительной мере определяет их рекрецию glanduloцитами. Транспорт ферментов из крови в glanduloцит происходит через его базолатеральную мембрану с помощью лигандзависимого пиноцитоза [27]. Транспорт заключенных в гранулы энзимов в клетках обеспечивается фибриллярными структурами цитоплазмы, а выделение – экзоцитозом, но не исключена возможность и диффузного транспорта и выделения ферментов через апикальную мембрану [31]. Согласно результатам хронических и острых экспериментов, гиперферментемия, вызванная разными способами, повышает содержание гидролаз в кишечном соке, а гипоферментемия, как правило, снижает дебиты и активность гидролаз в его составе [13, 32].

Таким образом, процесс рекреции и энтеропанкреатической циркуляции ферментов является одним из механизмов ферментного гомеостазиса, который поддерживается также ренальными и экстраренальными механизмами выделения гидролаз из организма, а также деградацией сериновыми протеиназами крови и тканей. Рекретированные из крови в полость пищеварительного тракта гидролазы могут участвовать (и участвуют) в пищеварительном процессе, особенно в начальный постпрандиальный период при максимальном дебите ферментов. Согласно расчетам S. S. Rothman с соавт. [8], поджелудочная железа при известных условиях не может синтезировать больше 25–50 % от общего количества панкреатических ферментов, а без многократного пополнения ферментами, всосавшимися из кишечника и циркулирующими с кровотоком, она не в состоянии обеспечить потребность в них во время кишечного пищеварения. Энтеропанкреатическая циркуляция ферментов рассматривается авторами как энергосберегающий механизм. Использование так называемого рекреторного пула ферментов особенно важно в начальный постпрандиальный период кишечного пищеварения, и не только для количественного пополнения, но и для качественной срочной адаптации к нутриентному составу принятой пищи [7, 24]. Хотя доля участия рекретированных панкреатических ферментов в процессах кишечного пищеварения точно не определена, известно, что рекреторный компонент секрета определяется главным образом транспортом ферментов в кровотоки и их содержанием в нем, изменяясь в норме и при патологии.

В последние годы интерес к изучению вопросов, связанных с циркуляцией панкреатических ферментов возрос, поскольку установлено, что они не только участвуют в пищеварении, но и обеспечивают регуляторные функции в организме [33–35]. Сигнальная роль гидролитических ферментов, оказывающих модулирующее влияние на их внутриклеточное выделение, показана впервые S. S. Rothman на изолированных *in vitro* поджелудочных железах кроликов. Позже на кроликах и крысах *in situ* было продемонстрировано, что введение амилазы в тонкую кишку и внутривенно увеличивает ее рекрецию и тормозит синтез, но стимулирует синтез химотрипсиногена, а при введении химотрипсиногена увеличивается его рекреция и тормозится синтез, отмечается нарастание синтеза амилазы [8, 36]. Предполагается, что эндосекретированные и резорбированные панкреатические гидролазы также обладают свойством торможения экзо-

секреции одноименного фермента и одновременного индуцирования синтеза и экзосекреции разноименного фермента. С открытием вездесущих протеиназоактивируемых рецепторов [ПАР] сигнальная и модулирующая роль протеиназ, в том числе и эндосекретируемых, планомерно исследуется [28, 29]. Не исключено, что липаза и амилаза также обладают такими свойствами [37, 38]. Дальнейшее изучение циркуляции панкреатических ферментов может иметь важное значение для понимания дефицита ферментов в процессе пищеварения и использования их как биохимических маркеров при оценке состояния поджелудочной железы.

Таким образом, проведенный анализ литературных сведений позволяет заключить, что энтеропанкреатическая циркуляция ферментов поджелудочной железы не только возможна, но физиологически целесообразна и необходима для нормального пищеварительного процесса. Панкреатические ферменты, поступившие в кровь непосредственно из ацинарных клеток или через эпителиальный барьер из полости тонкой кишки или протоков поджелудочной железы, входят в состав депонированного пула и способствуют поддержанию ферментного гомеостаза. Из образованного резерва циркулирующие в крови ферменты могут абсорбироваться glanduloцитами и выделяться в полость кишечника. Это позволяет не только пополнить количество ферментов кишечного сока, адаптировать его к нутриентному составу пищи, особенно в начальный постпрандиальный период, но и сэкономить энергетические ресурсы клеток. Регуляторная и сигнальная роль гидролаз менее изучена, чем пищеварительная, хотя перспективность этого направления очевидна не только в научном, но и в прикладном плане.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Можейко, Л. А. О гетерогенности экзокринного отдела поджелудочной железы и его физиологических резервах // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2009. – №4. – С. 66–69.
2. О возможности кишечной резорбции панкреатических гидролаз // Мембранное пищеварение и всасывание / Г. Ф. Коротько [и др.]. – Рига, 1986. – С. 61–63.
3. Алиев, А. А. Лимфа и лимфообращение у продуктивных животных / А. А. Алиев. – Л.: Наука, 1982. – 288 с.
4. Коротько, Г. Ф. Регуляторные контуры коррекции секреции поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько, С. Э. Восканян // Успехи физиол. наук. – 2005. – Т. 36, №3. – С. 45–55.
5. Коротько, Г. Ф. Секреция поджелудочной железы: от Павловских начал к настоящему: (к 110-летию присуждения И. П. Павлову Нобелевской премии) / Г. Ф. Коротько // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, №3. – С. 4–12.
6. Коротько, Г. Ф. Роль белков плазмы крови в обеспечении гомеостаза ферментов пищеварительных желез в периферической крови / Г. Ф. Коротько, Е. Ю. Юабова // Физиология висцеральных систем. – СПб., 1992. – Т. 3. – С. 145–149.
7. Коротько, Г. Ф. Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – 2-е изд., доп. – Краснодар: Изд-во КГМУ, 2005. – 312 с.
8. Rothman, S. S. Conservation of digestive enzymes / S. S. Rothman, C. Liebow, L. Isenman // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, N 1. – P. 1–18.
9. Isenman, L. D. The transport of protein through the basolateral membrane of the pancreatic acinar cell / L. D. Isenman, S. S. L. D. Rothman // *Physiologist.* – 1975. – Vol. 18. – P. 259–264.
10. Götze, H. Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism / H. Götze, S. S. Rothman // *Nature.* – 1975. – Vol. 257. – P. 607–609.
11. Miyasaka, K. The endocrine secretion of alpha-amylase by the pancreas / K. Miyasaka, S. S. Rothman // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 1981. – Vol. 241, N 2. – P. 170–175.
12. Восканян, С. Э. Морфофункциональная организация поджелудочной железы и клинико-экспериментальные аспекты острого послеоперационного панкреатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Гос. науч. центр Рос. Федерации – Федерал. мед. биофиз. центр им. А. И. Бурназяна Федерал. медико-биол. агенства. – М., 2013. – 48 с.
13. Коротько, Г. Ф. Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами / Г. Ф. Коротько // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, №2. – С. 21–32.
14. Liebow, C. Enteropancreatic circulation of digestiveenzymes // C. Liebow, S. S. Rothman / *Science.* – 1975. – Vol. 189. – P. 472–474.
15. Goetze, H. Amylase transport across ileal epithelium *in vitro* / H. Goetze, S. S. Rothman // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1978. – Vol. 512, N 1. – P. 214–220.
16. Enteropancreatic circulation of trypsin in man / H. C. Heinrich [et al.] // *Klin. Wschr.* – 1979. – Vol. 57, N 23. – P. 1295–1297.
17. Study of the possible enteropancreatic circulation of pancreatic amylase in the dog / M. D. Levitt [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 1981. – Vol. 241, N 1. – G54–58.

18. 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, N 5. – P. 991–1002.
19. 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.
20. Scheele, G. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes / G. Scheele, G. Rohr // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 86, N 4. – P. 778–780.
21. Miyakasa, K. Redistribution of amylase activity accompanying its secretion by the pancreas / K. Miyakasa, S. S. Rothman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1982. – Vol. 79, N 17. – P. 5438–5442.
22. Мазо, В. К. Всасывание белковых антигенов и пищевая аллергия / В. К. Мазо // *Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов* / А. М. Ногаллер, И. С. Гушин, В. К. Мазо, И. В. Гмошинский. – М., 2008. – С. 93–117.
23. 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.
24. Коротко, Г. Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез / Г. Ф. Коротко. – Краснодар : ЭДВИ, 2011. – 144 с.
25. Efficacy of supplementation of alpha-amylase-producing bacterial culture on the performance, nutrient use, and gut morphology of broiler chickens fed corn-based diet / M. Onderci [et al.] // *Poultry Sci*. – 2006. – Vol. 85, N 3. – P. 505–510.
26. Дружинин, П. В. Основы нутрициологии. Ч. 5. Ферменты и здоровье / П. В. Дружинин, Л. Ф. Новиков, Ю. А. Лысиков. – М. : Natures Sunshine Products, 2010. – 49 с.
27. 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.
28. *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, N 8. – P. 1213–1218.
29. Vergnolle, N. Clinical relevance of proteinase activated receptors (PARs) in the gut / N. Vergnolle // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, N 6. – P. 867–874.
30. Протеолитические энзимы в хирургии: исторические аспекты и современные представления о применении / Н. А. Ефименко [и др.] // *Рус. мед. журн.* – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 368–372.
31. Isenman, L. D. Protein transport across membranes: a paradigm in transition / L. D. Isenman, C. Liebow, S. S. Rothman // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1995. – Vol. 1241. – P. 341–370.
32. Шлыгин, Г. К. Роль пищеварительной системы в обмене веществ / Г. К. Шлыгин. – М. : Синергия, 2001. – 232 с.
33. Инновационное обеспечение яичного и мясного птицеводства России / Р. Грузжаускас [и др.] // *Инновационное обеспечение яичного и мясного птицеводства России : материалы VIII Междунар. конф. / Всемир. науч. ассоциация по птицеводству (ВНАП), Рос. отд-ние, Науч. центр по птицеводству. – Сергиев Посад, 2015. – С. 453–455.*
34. Kawabata, M. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease / M. Kawabata, M. Matsunami, F. Jekiguchi // *Br. J. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 153, suppl. 1. – P. 230–240.
35. Ramachandran, R. Proteinases and signaling pathophysiological and the therapeutic implications via PARs and more / R. Ramachandran, M. D. Hollenberg // *Br. J. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 153, suppl. 1. – P. 263–282.
36. Isenman, L. The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands / L. Isenman, C. Liebow, S. Rothman // *Am. J. Physiol*. – 1999. – Vol. 276, N 2. – P. 223–232.
37. Коротко, Г. Ф. Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез в нетрадиционном ракурсе / Г. Ф. Коротко // *Рус. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 6–14.
38. Коротко, Г. Ф. Формирование ферментного компонента секретов пищеварительных желез / Г. Ф. Коротко // *Физическая культура, спорт – наука и практика*. – 2013. – № 1. – С. 51–57.

References

1. Mozheiko L. A. On the heterogeneity of the exocrine pancreas and their physiological reserves. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University], 2009, no. 4, pp. 66–69 (in Russian).
2. Korot'ko G. F., Kurzanov A. N., Lemeshkina G. S., Aleinik V. A., Baibekova G. D., Sattarov A. A. About the possibility of intestinal resorption of pancreatic hydrolases. *Membrannoe pishchevarenie i vsasyvanie* [Membrane digestion and absorption]. Riga, 1986, pp. 61–63 (in Russian).
3. Aliev A. A. *Lymph and lymphokinesis from productive animals*. Leningrad, Nauka Publ., 1982. 288 p. (in Russian).
4. Korot'ko G. F., Voskanian S. E. Regulatory circuits of the correction secretion pancreas. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Successes of physiological sciences], 2005, vol. 36, no. 3, pp. 45–55 (in Russian).
5. Korot'ko G. F. Secretion of the pancreas: from the Pavlovsky beginnings to the present: (to the 110th anniversary of the award of I. P. Pavlov to the Nobel Prize). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2014, vol. 24, no. 3, pp. 4–12 (in Russian).
6. Korot'ko G. F., Yuabova E. Yu. The role of plasma proteins in maintaining homeostasis of the digestive gland enzymes in peripheral blood. *Fiziologiya vistseral'nykh sistem* [Physiology of visceral systems]. Saint Petersburg, 1992, vol. 3, pp. 145–149 (in Russian).

7. Korot'ko G. F. *Secretion of the pancreas*. Krasnodar, Izdatel'stvo Krasnodarskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2005. 312 p. (in Russian).
8. Rothman S. S., Liebow C., Isenman L. Conservation of digestive enzymes. *Physiological Reviews*, 2002, vol. 82, no. 1, pp. 1–18. DOI: 10.1152/physrev.00022.2001
9. Isenman L. D., Rothman S. S. L. D. The transport of protein through the basolateral membrane of the pancreatic acinar cell. *Physiologist*, 1975, vol. 18, pp. 259–264.
10. Götze H., Rothman S. S. Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism. *Nature*, 1975, vol. 257, pp. 607–609.
11. Miyasaka K., Rothman S. S. The endocrine secretion of alpha-amylase by the pancreas. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, 1981, vol. 241, no. 2, pp. 170–175.
12. Voskanyan S. E. *Morphofunctional organization of the pancreas and clinical and experimental aspects of acute post-operative pancreatitis*, Abstract of D. Sc. diss., Surgery, State Scientific Center of the Russian Federation – A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency. Moscow, 2013. 48 p. (in Russian).
13. Korot'ko G. F. Recretion of enzymes and hormones exocrine glands. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Successes of physiological sciences], 2003, vol. 34, no. 2, pp. 21–32 (in Russian).
14. Liebow C., Rothman S. S. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes. *Science*, 1975, vol. 189, pp. 472–474.
15. Goetze H., Rothman S. S. Amylase transport across ileal epithelium *in vitro*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1978, vol. 512, no. 1, pp. 214–220.
16. Heinrich H. C., Gabbe E. E., Bruggeman L., Icagic F., Glassen M. Enteropancreatic circulation of trypsin in man. *Klinische Wochenschrift*, 1979, vol. 57, no. 23, pp. 1295–1297.
17. Levitt M. D., Ellis C. J., Murphy S. M., Schwartz M. I. Study of the possible enteropancreatic circulation of pancreatic amylase in the dog. *The American Journal of Physiology*, 1981, vol. 241, no. 1, G54–58.
18. 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, vol. 85, no. 5, pp. 991–1002.
19. Rohr G., Kern H., Scheele G. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes does not exist in the rat. *Nature*, 1981, vol. 292, pp. 470–472. DOI: 10.1038/292470a0
20. Scheele G., Rohr G. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes. *Gastroenterology*, 1984, vol. 86, no. 4, pp. 778–780. DOI: 10.1016/S0016-5085(84)80141-9
21. Miyakasa K., Rothman S. S. Redistribution of amylase activity accompanying its secretion by the pancreas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1982, vol. 79, no. 17, pp. 5438–5442.
22. Mazo V. K. The absorption of protein antigens and food allergy. *Pishchevaia allergiia i neperenosimost' pishchevykh produktov* [Food allergy and intolerance of food products]. Moscow, 2008, pp. 93–117 (in Russian).
23. Vertiprakhov V. G., Grozina A. A., Dolgorukova A. M. The activity of pancreatic enzymes on different stages of metabolism in broiler chickens. *Sel'skokhoziaistvennaia biologiiia* [Agricultural Biology], 2016, vol. 51, no. 4, pp. 509–515 (in Russian).
24. Korot'ko G. F. *Recirculation of enzymes of digestive glands*. Krasnodar, EDVI Publ., 2011. 144 p. (in Russian).
25. Onderci M., Sahin N., Sahin K., Cikim G., Aydin A., Ozercan I., Aydin S. Efficacy of supplementation of alpha-amylase-producing bacterial culture on the performance, nutrient use, and gut morphology of broiler chickens fed corn-based diet. *Poultry Science*, 2006, vol. 85, no. 3, pp. 505–510.
26. Druzhinin P. V., Novikov L. F., Lysikov Yu. A. *Fundamentals of nutrition, ch. 5: Fermenty i zdorov'e*. Moscow, Natures Sunshine Products, 2010. 49 p. (in Russian).
27. Veremeenko K. N., Kizim A. I., Terzov A. I. On the mechanisms of the therapeutic effect of polyenzyme drugs. *Mistetstvo likyvaniia* [The art of licking], 2005, no. 4, pp. 20–25 (in Russian).
28. 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. *British Journal of Pharmacology*, 2001, vol. 133, no. 8, pp. 1213–1218. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704211
29. Vergnolle N. Clinical relevance of proteinase activated receptors (PARs) in the gut. *Gut*, 2005, vol. 54, no. 6, pp. 867–874. DOI: 10.1136/gut.2004.048876
30. Efimenko N. A., Lysenko M. V., Sternin Iu. I., Novozhilov A. A., Knorring G. Iu. Proteolytic enzymes in surgery: historical aspects and modern views on the application. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal], 2011, vol. 19, no. 5, pp. 368–372 (in Russian).
31. Isenman L. D., Liebow C., Rothman S. S. Protein transport across membranes: a paradigm in transition. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1995, vol. 1241, pp. 341–370.
32. Shlygin G. K. *The role of digestive system in metabolism*. Moscow, Sinergija Publ., 2001. 232 p. (in Russian).
33. Gruzhauskas R., Shashite V., Klishevichyute V., Al Sayfi D., Shtefan B., Kurlyatis A. Innovative provision of egg and meat poultry farming of Russia. *Innovacionnoe obespechenie jaichnogo i mjasnogo pticevodstva Rossii: materialy VIII Mezhdunarodnoj konferencii* [Innovative provision of egg and meat poultry in Russia: materials of the VIII International conference], World Poultry Research Association (VNAP), Russian Branch, Poultry Research Center. Sergiev Posad, 2015, pp. 453–455 (in Russian).
34. Kawabata M., Matsunami M., Jekiguchi F. Yastrointestinal roles for proteinase – activated receptors in health and disease. *British Journal of Pharmacology*, 2008, vol. 153, suppl. 1, pp. 230–240.
35. Ramachandran R., Hollenberg M. D. Proteinases and signaling pathophysiological and the therapeutic implications via PARs and more. *British Journal of Pharmacology*, 2008, vol. 153, suppl. 1, pp. 263–282. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707507

36. Isenman L., Liebow C., Rothman S. The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands. *American Journal of Physiology*, 1999, vol. 276, no. 2, pp. 223–232.

37. Korot'ko G. F. F. Enzyme-secretory activity of digestive glands: non-conventional approach. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology], 2013, vol. 23, no. 4, pp. 6–14 (in Russian).

38. Korot'ko G. F. Formation of the enzyme component of digestive glands. *Fizicheskaiia kul'tura, sport – nauka i praktika* [Physical culture, sports – science and practice], 2013, no. 1, pp. 51–57 (in Russian).

Информация об авторе

Можейко Лариса Андреевна – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru.

Information about the author

Larisa A. Mozheiko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru.