

## ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ЭКЗОКРИННУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### ЧАСТЬ 2. РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ПАРАКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКЗОКРИННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*В настоящем литературном обзоре обсуждены возможные механизмы паракринной регуляции экзокринной части поджелудочной железы и роль их нарушений в развитии экзокринной недостаточности при сахарном диабете. Показано влияние основных островковых гормонов и нейротрансмиттеров на этот процесс.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, сахарный диабет, паракринная регуляция, экзокринная недостаточность

Не вызывает сомнений, что в поджелудочной железе две части органа, разные морфологически и функционально, существуют в тесной взаимосвязи и оказывают большое влияние друг на друга как в норме, так и при различных патологических состояниях [1, 2, 3]. Развитие экзокринной панкреатической недостаточности в условиях экспериментального или клинического сахарного диабета подтверждено многими исследованиями [4, 18]. Однако патогенез её полностью не выяснен. Регуляция экзокринной секреции поджелудочной железы осуществляется с помощью сложного механизма, реализуемого не только на системном, но и на местном (паракринном) уровнях. Последний в условиях сахарного диабета приобретает особое значение, чему способствуют особенности топографического расположения, иннервации и кровоснабжения эндокринной и экзокринной частей органа, обеспечивающих структурные основы регуляции. Нарушение паракринных влияний эндокринных островков может быть одним из главных звеньев патогенеза развивающейся экзокринной недостаточности при сахарном диабете. Изучение их роли в этом процессе и явилось целью настоящего обзора.

Паракринная регуляция экзокринной части поджелудочной железы с помощью гормонов и нейротрансмиттеров происходит тремя основными путями: 1) через инсуло-ацинарную порталную систему кровоснабжения; 2) через мембранные контакты соседних клеток; 3) через паракринные взаимодействия нервных терминалей с панкреатоцитами [5]. Основным путем считается сосудистый, имеющий в поджелудочной железе специфические особенности. Эндокринные островки снабжаются артериальной кровью через артериолы, которые в островках разветвляются на сеть синусоидных капилляров. Гормоны, освобождаемые эндокриноцитами, проходят через фенестрированную стенку капилляров прямо в циркуляцию. Капилляры островков впадают в одну или несколько венул, которые, покидая островок, продолжают в экзокринную капиллярную сеть или собирательные вены. Таким образом, экзокринная паренхима получает часть кровотока через эндокринные островки, что обеспечивает содержание в нем более высоких концентраций гормонов и возможность функционального влияния на окружающую ткань [17]. В физиологических условиях ацинарные клетки, расположенные вокруг островков, больше по размерам и синтезируют больше ферментов, чем отдаленные [10, 45]. При этом ключевая роль в регуляции экзокринной секреции отводится инсулину. Локальный трофический и стимулирующий эффект гормона

реализуется с помощью клеточных рецепторов, расположенных на базолатеральной поверхности мембраны ацинарных клеток. Активированный рецептор запускает цепочку реакций, результатом которых является изменение функций мембраны клетки [22]. Предполагаемые внутриклеточные механизмы действия инсулина включают транскрипцию гена амилазы [27], стимуляцию синтеза ДНК, РНК и белков [23, 24]. Рост клетки увеличивается через специальные рецепторы к инсулиноподобным факторам роста (insulin-like growth factors) – GF-1 и GF-2, молекулы которых структурно гомологичны инсулину [25]. Прямые доказательства ключевой роли инсулина в регуляции экзокринной секреции были получены в многочисленных исследованиях на животных *in vivo* и *in vitro* с помощью экзогенно введенного инсулина или путем стимуляции эндогенного инсулина в ответ на введение холецистокинина, ацетилхолина и др. [37, 46]. К.У. Lee с соавторами, изучая механизм действия эндогенного инсулина на экзокринную часть изолированной поджелудочной железы крыс при внутриартериальном введении секретина или холецистокинина-8, пришли к заключению, что наблюдаемое значительное увеличение объема поджелудочного сока, выделения белка и бикарбонатов связано с его местным или паракринным влиянием [29, 39].

При нарушении выработки инсулина в условиях диабета трофическое влияние гормона на эндокринную ткань изменяется [7, 8]. Применение цитотоксических веществ (аллоксана, стрептозотоцина и др.), разрушающих В-клетки у экспериментальных животных, приводит к исчезновению гало-феномена и атрофии ацинарной ткани поджелудочной железы [7]. Утрата гало-феномена не восстанавливается при лечении экзогенным инсулином, вероятно, потому что при таком лечении не восстанавливается физиологическая концентрация инсулина в инсуло-ацинарной системе вообще и в перинсулярных ацинусах в частности (или в том числе) [16]. Общее содержание белка и количество амилазы у диабетических крыс с глюкозостимулированной секрецией снижено по сравнению с аналогичными показателями у контрольных [8]. Клинические наблюдения показали, что полная потеря способности В-клеток секретировать инсулин сопровождается более выраженными морфологическими изменениями экзокринной ткани поджелудочной железы по сравнению с таковыми у пациентов с резидуальной секрецией инсулина [28], что подтверждает заключение о трофическом влиянии гормона, сделанное на основании наблюдений на моделях животных. Эта концепция получила под-

держку в исследованиях F. Cavalot и коллег [31], которые сообщили о корреляции между резидуальной функцией В-клеток и концентрацией фекальной эластазы-1, являющейся функциональным показателем экзокринной деятельности поджелудочной железы.

Изменение секреции инсулина при сахарном диабете нарушает гормональный баланс и влечёт за собой изменения секреции других гормонов эндокринных островков, которые выполняют важные метаболические функции, в частности глюкагона и соматостатина. Эти гормоны считаются контринсулярными и установлено, что их уровень при сахарном диабете повышается [19, 38]. Экзогенное введение глюкагона в малых дозах интактным крысам приводит к снижению выработки трипсина и амилазы, а в больших дозах – ещё и амилазы [14]. При введении глюкагона *in vivo* у человека обнаружено уменьшение объема панкреатического сока, содержания белка, амилазы, бикарбонатов, особенно при стимуляции холецистокинином и секретинном [20, 26]. Выдвинуто предположение, что длительный постоянный подъем уровня глюкагона, наблюдаемый у некоторых пациентов как с сахарным диабетом типа 1, так и типа 2, может способствовать повреждению и дисфункции экзокринной части поджелудочной железы [38, 49].

Соматостатин оказывает своё влияние на экзокринную ткань поджелудочной железы как гормон и как нейротрансмиттер. В многочисленных исследованиях *in vitro* доказано ингибирующее действие соматостатина и его аналогов на секрецию бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы [12]. *In vivo* он угнетает как базальную, так и стимулированную панкреатическую секрецию у собак, крыс, кроликов и человека [15, 21]. Исследования показали, что прямое действие соматостатина осуществляется через комплексообразование с рецепторами клеточных мембран. Он селективно связывается с G-белками, активируя два подтипа – G $\alpha$ 1 и G $\alpha$ 2. Эти белки влияют на ионные каналы, способствуя гиперполяризации мембран клеток и снижению цитозольного кальция [13]. При стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете наблюдается увеличение уровня соматостатина, что также может способствовать снижению экзокринной панкреатической функции [32]. Роль других гормонов островкового аппарата в регуляции экзокринных функций поджелудочной железы и их изменений при сахарном диабете изучена недостаточно.

Паракринная регуляция островковыми гормонами осуществляется также вторым путем – через клеточные контакты, с нарушением которых связывается развитие различных патологических изменений экзокринной секреции поджелудочной железы, в том числе и при сахарном диабете. В последнее время они тщательно изучаются. Разные виды клеточных контактов описаны не только между гомотипичными и гетеротипичными клетками островков, но и между эндокринными и ацинарными клетками [40, 43]. Этому способствует то обстоятельство, что в большинстве случаев эндокринные островки поджелудочной железы человека и большинства экспериментальных животных не окружены какой-либо капсулой или мембраной. Детальный анализ результатов исследований, проведенных с использованием специальных методов окрашивания и сканирующей электронной микроскопии, позволил установить наличие между эндокринными и экзокринными клетками интерстициальных матричных соединений в виде десмосом, интердигитаций, плотных и щелевидных контактов

[9, 15]. Дальнейшие наблюдения на моделях грызунов с гипертензией, инсулиновой резистентностью, оксидативным стрессом и сахарным диабетом типа 2 показали, что повреждение матричных соединений нарушает паракринные взаимодействия и приводит к дисфункциональным изменениям инсуло-ацинарной оси как в предиабетических состояниях, так и при сахарном диабете [41]. У пациентов с кардиометаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 авторам удалось наблюдать, что разрушение десмосом и адгезивных соединений между эндокринными и экзокринными клетками сопровождается развитием фиброза и последующими функциональными нарушениями поджелудочной железы [9]. Раннее образование коллагеновых фибрилл в случае потери эндокринно-экзокринных контактов и расширения межклеточных пространств связывается с увеличением количества перицитов, которые способны дифференцироваться в миофибробластоподобные панкреатические звездчатые клетки, синтезирующие коллаген [42]. Фиброз начинается с капиллярных островков и распространяется на воколостровковый и внутриволокнистый интерстиций, захватывая оставшиеся области поджелудочной железы. Прогрессирование фиброза может привести к функциональной недостаточности органа.

Особое значение в паракринной регуляции экзокринной деятельности поджелудочной железы придается нервной системе, функционирующей в тесном взаимодействии с эндокринной. Как известно, иннервацию поджелудочной железы обеспечивают парасимпатические и симпатические нервы. Эфферентные симпатические волокна образуют синапсы с нейронами ганглиев чревного и брыжеечного сплетений, откуда постганглионарные симпатические волокна вместе с сосудами проникают в поджелудочную железу. Эфферентные парасимпатические волокна блуждающего нерва проходят через чревное и другие сплетения в основном напрямую, без образования синапсов, направляясь в интрамуральные ганглии, которые находятся в соединительнотканых прослойках между дольками поджелудочной железы [36]. Основную массу их нервных клеток составляют холинергические нейроны. Вместе с тем в ганглиях содержатся и пептидергические нейроны. Нервные волокна холинергических и пептидергических нейронов заканчиваются терминалями на клетках панкреатических ацинусов, протоков и эндокринных островков, причем по их границе нервные окончания контактируют одновременно с эндокринными и экзокринными клетками. Своё регулирующее действие на секреторную функцию нервные волокна реализуют с помощью нейротрансмиттеров, наиболее важными из которых являются ацетилхолин и норадреналин с многочисленными пептидами [34]. Ацетилхолин участвует в регуляции и контроле деятельности поджелудочной железы, главным образом стимулируя как образование и выделение ферментов, так и секрецию гормонов (инсулина). Норадреналин преимущественно регулирует тонус кровеносных сосудов, играя относительно меньшую роль в секреции органа. Он взаимодействует с а-адренергическими рецепторами, экспрессированными на мембранах ацинарных клеток и В-эндокриноцитов, оказывая тормозящее влияние [44].

С помощью специальных иммуногистохимических методов в пептидергических нервных волокнах обнаружены ВИП, субстанция Р, холецистокинин

и другие нейропептиды. ВИП иммунореактивные нервные окончания идентифицированы на эпителиальных клетках ацинусов, протоков и артериол [33]. Установлено, что ВИП функционирует как вагусный нейротрансмиттер. Связываясь со своими низко-аффинными рецепторами на панкреатических ацинарных мембранах, он вызывает подъем ц-АМФ и усиливает выделение амилазы [35]. Предполагается, что обнаруженное при этом одновременное нарастание уровня инсулина может свидетельствовать также о возможности опосредованного действия ВИП. Другие пептидные нейротрансмиттеры, как продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и/или *in vivo*, также оказывают влияние на секрецию поджелудочной железы [11, 31]. Вышеизложенное убеждает, что наряду с центральными механизмами регуляции поджелудочной железы большое значение имеют и местные (паракринные) – с участием нейронов интрамуральных ганглиев, выполняющих нервные и эндокринные функции.

Эти механизмы могут нарушаться у пациентов с сахарным диабетом, особенно при длительном его течении, когда развивается автономная нейропатия, занимающая лидирующее положение среди осложнений данного заболевания. Повреждение вегетативной нервной системы, и в первую очередь блуждающего нерва, вызывает специфические изменения в поджелудочной железе, секреторная

функция которой в значительной мере зависит от холинергического тонуса, модулируемого в свою очередь через влияние на рецепторы нейропептидов, расположенные в парасимпатических нервах. Клинические наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, осложненным автономной нейропатией, показали нарушения реакции панкреатической секреции на холецистокинин и его аналоги. В частности, у пациентов с сахарным диабетом типа 2 отмечается пониженная продукция ферментов поджелудочной железы в ответ на стимуляцию холецистокинином и введение аминокислот [6]. К сожалению, в настоящее время практически нет простых и надежных исследований для диагностики нарушений функций поджелудочной железы, обусловленных именно автономной диабетической нейропатией.

### Выводы

1. Экзокринная секреция поджелудочной железы в значительной мере определяется паракринными влияниями, которые осуществляются как через кровеносные сосуды и непосредственные клеточные контакты, так и с помощью нервных путей.
2. Нарушения структурных основ регуляции при сахарном диабете могут привести к изменениям паракринных адаптационно-трофических влияний инсулина и других гормонов, а также нейротрансмиттеров на экзокринную секрецию, в финале которых развивается экзокринная панкреатическая недостаточность.

### Литература

1. Губергриц, Н. Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, В. Я. Колкина // РЖГГН. – 2009. – № 5. – С. 61-67.
2. Можейко, Л. А. Сравнительная характеристика внутриостровковых связей поджелудочной железы человека и животных / Л. А. Можейко // Новости медико-биологических наук. – 2015. – Т.11, №1. – С. 94-98.
3. Можейко, Л. А. Эндокринно-экзокринные взаимоотношения поджелудочной железы / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – № 13. – С. 7-11.
4. Ткач, С. М. Экзокринная панкреатическая недостаточность при сахарном диабете: частота, механизмы развития, диагностика и лечение / С. М. Ткач // Гастроэнтерология. – 2015. – Т. 55, № 1. – С. 11-15.
5. Яглов, В. В. Роль нарушений структурных основ нейроэндокринной (паракринной) регуляции поджелудочной железы в патогенезе панкреатита / В. В. Яглов, И. А. Михайлюк // Акт. вопросы морфологии. – Черновцы, 1990. – С. 368-369.
6. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis / E. Schäfer [et al.] // Pancreatology. – 2006. – Vol. 6. – P. 375.
7. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus Pancreatic disease: Basic science and clinical management / J. Keller [et al.] / London. – 2004. – P. 267-278.
8. Adler, G. Regulation of exocrine pancreatic secretory process by insulin / G. Adler, H. F. Kern // Hormone and Metabolic Research. – 1975. – Vol. 7, № 4. – P. 290-296.
9. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities / M. R. Hayden [et al.] // J

### Literatura

1. Gubergic, N. B. Vneshnesekretornaya nedostatochnost' podzheludochnoj zhelezy' pri saxarnom diabete / N. B. Gubergic, P. G. Fomenko, V. Ya. Kolkina // RZhGGN. – 2009. – № 5. – S. 61-67.
2. Mozhejko, L. A. Sravnitel'naya charakteristika vnutriostrovkovy'x svyazej podzheludochnoj zhelezy' cheloveka i zhivotny'x / L. A. Mozhejko // Novosti mediko-biologicheskix nauk. – 2015. – T.11, №1. – S. 94-98.
3. Mozhejko, L. A. E'ndokrinno-e'kzokrinny'e vzaimootnosheniya podzheludochnoj zhelezy' / L. A. Mozhejko // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2007. – № 13. – S. 7-11.
4. Tkach, S. M. E'kzokrinnyaya pankreaticheskaya nedostatochnost' pri saxarnom diabete: chastota, mexanizmy' razvitiya, diagnostika i lechenie / S. M. Tkach // Gastroenterologiya. – 2015. – T. 55, № 1. – S. 11-15.
5. Yaglov, V. V. Rol' narushenij strukturny'x osnov nejro'ndokrinnoj (parakrinnoj) regulyacii podzheludochnoj zhelezy' v patogeneze pankreatita / V. V. Yaglov, I. A. Mixajlyuk // Akt. voprosy' morfologii. – Chernovcy', 1990. – S. 368-369.
6. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis / E. Schäfer [et al.] // Pancreatology. – 2006. – Vol. 6. – P. 375.
7. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus Pancreatic disease: Basic science and clinical management / J. Keller [et al.] / London. – 2004. – P. 267-278.
8. Adler, G. Regulation of exocrine pancreatic secretory process by insulin / G. Adler, H. F. Kern // Hormone and Metabolic Research. – 1975. – Vol. 7, № 4. – R. 290-296.
9. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities / M. R. Hayden [et al.] // J Cardiometa. – 2008. – Vol. 3. – P. 234-243.

Cardiometab Syndr. – 2008. – Vol. 3. – P. 234-243.

10. Bendayan, M. Morphometrical and immunocytochemical characterization of peri-insular and teleinsular acinar cells in the rat pancreas / M. Bendayan // *Eur. J. Cell. Biol.* – 1985. – Vol. 36. – № 2. – P. 263-268.

11. Bombesin / J. A. Williams // *The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – 2015. – 10.3998/panc.2015.10.10.

12. Circulating somatostatin. Physiological regulator of pancreatic function / K. Gyr [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – 1987. – Vol. 79. – P. 1595–1600.

13. Cyclic AMP accelerates calcium waves in pancreatic acinar cells / A.U. Shah [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P.1328–1334.

14. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo / R. Ferrer [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 2000. – Vol. 28. – P. 67–75.

15. Folsch, U. R. Effect of somatostatin on basal and stimulated pancreatic secretion in the rat / U. R. Folsch, P.G. Lankisch, W. Creutzfeldt // *Digestion* 17. – 1978. – P. 194–203.

16. Foulis, A. K. Histology of the islet in insulin-dependent diabetes mellitus: a positive sequence of events / A. K. Foulis, J. C. Pickup, G. Williams // *Textbook of diabetes.* – 2nd ed. – Oxford, 1997. – Vol. 15. – P. 24–29.

17. Henderson, J. R. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland / J.R. Henderson, P. M. Daniel, P. A. Fraser // *Gut.* – 1981. – Vol. 22, № 2. – P. 158-167.

18. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt [et al.] // *Pancreatology.* – 2003. – Vol. 3. – P. 395-402.

19. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion / W. P. Dyck [et al.] // *Gastroenterology.* – 1969. – Vol. 56, № 3. – P. 531–537.

20. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man / W. P. Dyck [et al.] // *Gastroenterology.* – 1970. – Vol. 58. – P. 532–539.

21. Inhibition of exocrine pancreatic secretion by somatostatin in dogs / C. Susini [et al.] // *Digestion.* – 1978. – Vol.18. – P.384-393.

22. Insulin action in pancreatic acini from streptozotocin-treated rats. II. Binding of 125I-insulin to receptors / H. Sankaran [et al.] // *Am J Physiol.* – 1981. – 240. – P.63-68.

23. Insulin and other stimulants have nonparallel translational effects on protein synthesis / Y. Okabayashi [et al.] // *Diabetes.* – 1987. – Vol. 36. P. 1054–1060.

24. Insulin, via its own receptor, regulates growth and amylase synthesis in pancreatic acinar AR42J cells / J. Mossner [et al.] // *Diabetes.* – 1985. – Vol. 34. – P. 891–897.

25. Insulinlike growth factors bind to specific receptors in isolated pancreatic acini / J. A. Williams [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol.246. – P.96-99.

26. Konturek, S. J. Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagons / S. J. Konturek, J. Tasler, W. Obulowicz // *Digestion.* – 1974. – Vol. 10. – P. 138–149.

27. Korc, M. Pancreatic islet-acinar cell interaction: amylase messenger RNA levels are determined by insulin / M. Korc [et al.] // *Science.* – Vol. 213. – P 351–353.

28. L'ohr, M. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type I (insulin dependent) diabetes mellitus and microangiopathy / M. L'ohr, G. Kl'oppel // *Diabetologia.* – 1987. – Vol. 30, № 10. – P. 757–762.

29. Mechanism of action of insulin on pancreatic exocrine secretion in perfused rat pancreas / K.Y. Lee [et al.] // *Am J Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P.207-212.

10. Bendayan, M. Morphometrical and immunocytochemical characterization of peri-insular and teleinsular acinar cells in the rat pancreas / M. Bendayan // *Eur. J. Cell. Biol.* – 1985. – Vol. 36. – № 2. – P. 263-268.

11. Bombesin / J. A. Williams // *The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – 2015. – 10.3998/panc.2015.10.10.

12. Circulating somatostatin. Physiological regulator of pancreatic function / K. Gyr [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – 1987. – Vol. 79. – R. 1595–1600.

13. Cyclic AMP accelerates calcium waves in pancreatic acinar cells / A.U. Shah [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – R.1328–1334.

14. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo / R. Ferrer [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 2000. – Vol. 28. – P. 67–75.

15. Folsch, U. R. Effect of somatostatin on basal and stimulated pancreatic secretion in the rat / U. R. Folsch, P.G. Lankisch, W. Creutzfeldt // *Digestion* 17. – 1978. – P. 194–203.

16. Foulis, A. K. Histology of the islet in insulin-dependent diabetes mellitus: a positive sequence of events / A. K. Foulis, J. C. Pickup, G. Williams // *Textbook of diabetes.* – 2nd ed. – Oxford, 1997. – Vol. 15. – P. 24–29.

17. Henderson, J. R. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland / J.R. Henderson, P. M. Daniel, P. A. Fraser // *Gut.* – 1981. – Vol. 22, № 2. – P. 158-167.

18. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt [et al.] // *Pancreatology.* – 2003. – Vol. 3. – P. 395-402.

19. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion / W. P. Dyck [et al.] // *Gastroenterology.* – 1969. – Vol. 56, № 3. – R. 531–537.

20. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man / W. P. Dyck [et al.] // *Gastroenterology.* – 1970. – Vol. 58. – P. 532–539.

21. Inhibition of exocrine pancreatic secretion by somatostatin in dogs / C. Susini [et al.] // *Digestion.* – 1978. – Vol.18. – R.384-393.

22. Insulin action in pancreatic acini from streptozotocin-treated rats. II. Binding of 125I-insulin to receptors / H. Sankaran [et al.] // *Am J Physiol.* – 1981. – 240. – R.63-68.

23. Insulin and other stimulants have nonparallel translational effects on protein synthesis / Y. Okabayashi [et al.] // *Diabetes.* – 1987. – Vol. 36. R. 1054–1060.

24. Insulin, via its own receptor, regulates growth and amylase synthesis in pancreatic acinar AR42J cells / J. Mossner [et al.] // *Diabetes.* – 1985. – Vol. 34. – R. 891–897.

25. Insulinlike growth factors bind to specific receptors in isolated pancreatic acini / J. A. Williams [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol.246. – P.96-99.

26. Konturek, S. J. Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagons / S. J. Konturek, J. Tasler, W. Obulowicz // *Digestion.* – 1974. – Vol. 10. – P. 138–149.

27. Korc, M. Pancreatic islet-acinar cell interaction: amylase messenger RNA levels are determined by insulin / M. Korc [et al.] // *Science.* – Vol. 213. – R 351–353.

28. L'ohr, M. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type I (insulin dependent) diabetes mellitus and microangiopathy / M. L'ohr, G. Kl'oppel // *Diabetologia.* – 1987. – Vol. 30, № 10. – R. 757–762.

29. Mechanism of action of insulin on pancreatic exocrine secretion in perfused rat pancreas / K.Y. Lee [et al.] // *Am J Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – R.207-212.

30. Mulholland, M.W. Inhibition of rat pancreatic exocrine

30. Mulholland, M.W. Inhibition of rat pancreatic exocrine secretion by neuropeptide Y: studies in vivo and in vitro / M.W. Mulholland, K. Lally, G. J. Taborsky // *Pancreas*. – 1991. – Vol.6. – P.433-440.
31. Pancreatic elastase 1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual -cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic patients / F. Cavalot [et al.] // *Diabetes care*. – 2004. – Vol. 27, № 8. – P. 2052–2054.
32. Patel, J. Y. Increased somatostatin content of islets from streptozotocin-diabetic rats / J. Y. Patel, G. C. Weir // *Clinical Endocrinology*. – 1976. – Vol.5, № 2. – P. 191–194.
33. Peptidergic (VIP) nerves in normal human pancreas and in pancreatitis: an immunohistochemical study / L. Marongiu [et al.] // *Histol Histopathol*. – 1993. – Vol. 8. – P.127-132.
34. Radke R. B cell and peri-insular acinar cells of canine pancreas have nerves in common? / R. Radke, W. Do. Stach // *Acta anat*. – 1986. – Vol. 127. - № 1. – P. 65–68.
35. Receptors for vasoactive intestinal peptide and secretin on rat pancreatic acini / B. M. Bissonnette [et al.] // *Am J Physiol*. – 1984. – Vol. 246. P.710-717.
36. Regulation of Pancreatic Secretion / R. A. Liddle [et al.] // In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, edited by Leonard R. Johnson FKG, Jonathan D. Kaunitz, Juanita L. Merchant, Hamid M. Said, and Jackie D. Wood London: Academic Press. – 2012. – P. 1425-1460.
37. Role of endogenous insulin in pancreatic secretion in rats / C. Iwabe [et al.] // *Pancreatol*. – 2001. – Vol. 1. – P. 300–305.
38. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects / R. H. Unger [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1970. – Vol. 49, № 4. – P. 837–848.
39. The role of insulin in the interaction of secretin and cholecystokinin in exocrine secretion of the isolated perfused rat pancreas / Y. L. Lee // *Pancreas*. – 1996. – Vol. 12. – P. 58–63.
40. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function / O. Cabrera [et al.] // *Proc natl acad sci USA*. – 2006. – Vol.103. – P.2334-2339.
41. Ultrastructural islet study of early fibrosis in the Ren2 rat model of hypertension. Emerging role of the islet pancreatic pericyte-stellate cell / M. R. Hayden [et al.] // *JOP*. – 2007. – Vol.8, №6. – P. 725-738.
42. Ultrastructure of islet microcirculation, pericytes and the islet exocrine interface in the HIP rat model of diabetes / M.R. Hayden [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2008, Jul 18. – P.504-509.
43. Unique arrangement of and cells in human islets of langerhans / D. Bosco [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P.1202-1210.
44. Varga, G. Cholinergic and adrenergic control of enzyme secretion in isolated rat pancreas / G. Varga, M. Papp, E. S.Vizi // *Dig Dis Sci*. – 1990. – Vol.35. – P.501-507.
45. Williams, J. A. The insulin-pancreatic acinar axis / J. A. Williams, I. D. Goldfine // *Diabetes*. – 1985. – Vol. 34. – P. 980-986.
46. Yang, Y. K. Effect of insulin on the function of the exocrine pancreas / Y. K. Yang, W. Y. Zhu // *Sheng Li Xue Bao*. – 1995. – Vol. 47. – P. 238-244.
- secretion by neuropeptide Y: studies in vivo and in vitro / M.W. Mulholland, K. Lally, G. J. Taborsky // *Pancreas*. – 1991. – Vol.6. – R.433-440.
31. Pancreatic elastase 1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual -cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic patients / F. Cavalot [et al.] // *Diabetes care*. – 2004. – Vol. 27, № 8. – R. 2052–2054.
32. Patel, J. Y. Increased somatostatin content of islets from streptozotocin-diabetic rats / J. Y. Patel, G. C. Weir // *Clinical Endocrinology*. – 1976. – Vol.5, № 2. – R. 191–194.
33. Peptidergic (VIP) nerves in normal human pancreas and in pancreatitis: an immunohistochemical study / L. Marongiu [et al.] // *Histol Histopathol*. – 1993. – Vol. 8. – R.127-132.
34. Radke R. B cell and peri-insular acinar cells of canine pancreas have nerves in common? / R. Radke, W. Do. Stach // *Acta anat*. – 1986. – Vol. 127. - № 1. – P. 65–68.
35. Receptors for vasoactive intestinal peptide and secretin on rat pancreatic acini / B. M. Bissonnette [et al.] // *Am J Physiol*. – 1984. – Vol. 246. R.710-717.
36. Regulation of Pancreatic Secretion / R. A. Liddle [et al.] // In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, edited by Leonard R. Johnson FKG, Jonathan D. Kaunitz, Juanita L. Merchant, Hamid M. Said, and Jackie D. Wood London: Academic Press. – 2012. – R. 1425-1460.
37. Role of endogenous insulin in pancreatic secretion in rats / C. Iwabe [et al.] // *Pancreatol*. – 2001. – Vol. 1. – R. 300–305.
38. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects / R. H. Unger [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1970. – Vol. 49, № 4. – R. 837–848.
39. The role of insulin in the interaction of secretin and cholecystokinin in exocrine secretion of the isolated perfused rat pancreas / Y. L. Lee // *Pancreas*. – 1996. – Vol. 12. – R. 58–63.
40. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function / O. Cabrera [et al.] // *Proc natl acad sci USA*. – 2006. – Vol.103. – P.2334-2339.
41. Ultrastructural islet study of early fibrosis in the Ren2 rat model of hypertension. Emerging role of the islet pancreatic pericyte-stellate cell / M. R. Hayden [et al.] // *JOP*. – 2007. – Vol.8, №6. – R. 725-738.
42. Ultrastructure of islet microcirculation, pericytes and the islet exocrine interface in the HIP rat model of diabetes / M.R. Hayden [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2008, Jul 18. – R.504-509.
43. Unique arrangement of and cells in human islets of langerhans / D. Bosco [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P.1202-1210.
44. Varga, G. Cholinergic and adrenergic control of enzyme secretion in isolated rat pancreas / G. Varga, M. Papp, E. S.Vizi // *Dig Dis Sci*. – 1990. – Vol.35. – R.501-507.
45. Williams, J. A. The insulin-pancreatic acinar axis / J. A. Williams, I. D. Goldfine // *Diabetes*. – 1985. – Vol. 34. – R. 980-986.
46. Yang, Y. K. Effect of insulin on the function of the exocrine pancreas / Y. K. Yang, W. Y. Zhu // *Sheng Li Xue Bao*. – 1995. – Vol. 47. – R. 238-244.

INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS ON EXOCRINE ACTIVITY OF THE PANCREAS  
PART 2. ROLE OF DISTURBANCES IN PARACRINE REGULATION IN PATHOGENESIS  
OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY

*Mozheiko L. A.*

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

---

*The present literature review discusses possible mechanisms of paracrine regulation of the exocrine pancreas and the role of their disturbances in the development of exocrine insufficiency in diabetes mellitus. The influence of basic islet hormones and neurotransmitters on this process is demonstrated.*

*Keywords: pancreas, diabetes mellitus, paracrine regulation, exocrine insufficiency.*

---

*Поступила: 26.04.2016*

*Отрецензирована: 05.05.2016*

---