

## ЭНТЕРОИНСУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

## Часть I. Гастроинтестинальные гормоны и секреция инсулина

Л.А. Можейко, к.м.н., доцент

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В обзоре кратко проанализированы и обобщены данные литературы о взаимодействиях между гастроинтестинальными гормонами и секрецией эндокринной части поджелудочной железы.*

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные гормоны, поджелудочная железа, инсулин, диабет.

*In the review the literature data on the interactions between the gastrointestinal hormones and endocrine pancreatic secretion have been shortly analyzed and summarized.*

**Key words:** gastrointestinal hormones, pancreas, insulin, diabetes.

Еще в 1906 г. была опубликована информация о том, что двенадцатиперстная кишка вырабатывает «химический возбудитель внутренней секреции поджелудочной железы». Задолго до открытия инсулина выдвинуто предположение, что диабет может быть следствием «отсутствия в кишечнике вещества, стимулирующего внутреннюю секрецию поджелудочной железы». Со времени экспериментов La Barre [22] гуморальный фактор кишечника, который высвобождает или потенцирует выделение инсулина в ответ на глюкозу, стали называть «инкретином». В последующем было установлено, что пероральный прием углеводов вызывает значительно более сильную секрецию инсулина, чем парентеральное введение, несмотря на одинаковую концентрацию углеводов в обоих случаях [17, 25]. Явление получило название «инкретиновый эффект». На основе наблюдений в потенцировании секреции инсулина в ответ на подъем глюкозы, всосавшейся в кишечнике, был впервые применен термин «энтероинсулярная ось» [30], который подразумевает гормональные взаимодействия между желудочно-кишечным трактом и эндокринной частью поджелудочной железы. Эта ось довольно сложна, и вопрос о природе гуморальных факторов, влияющих на уровень сахара в крови, весьма запутанный и противоречивый в ранний период, остается в центре внимания и в наши дни [26]. Учение о кишечных гормонах развивается быстрыми темпами. Несомненный прогресс в этой области связан, прежде всего, с идентификацией типов эндокриноцитов, установлением роли выделяемых ими веществ, определением значения структурно-функциональных нарушений эндокриноцитов в патогенезе ряда заболеваний пищеварительной и других систем организма.

Инкреторную функцию в кишечнике выполняют эндокриноциты, рассеянные среди эпителиального пласта слизистой оболочки. Обнаружено, что при становлении эндокринных структур общим признаком является их концентрация в рамках отдельного органа, которая позволяет более совершенно выполнять их функции [8]. Эндокриноциты желудочно-кишечного тракта выходят за рамки отмеченной закономерности, хотя общепризнано, что двенадцатиперстная кишка может рассматриваться как эндокринный орган [10]. В целом тонкая кишка не уступает по массе эндокринных клеток таким органам, как щитовидная железа или надпочечники [7]. Морфологические исследования по выявлению эндокринных клеток кишечника, начатые Р. Гейденгайном, Н.К. Кульчицким, благодаря скачку методических возможностей в 50-60-х гг. XX века, продолжились совершенно на новом уровне и позволили получить данные по ультрамикроскопической организации периферических эндокринных клеток. 60-е годы можно считать переломными для

их изучения. В это время Э.Пирс сформулировал гипотезу о существовании в организме клеток системы APUD (по первым буквам английских слов «Amine Precursor Uptake and Decarboxylation», обозначающих способность поглощать предшественники биогенных аминов, подвергать их декарбокслированию с последующим образованием, соответственно, серотонина и дофамина) [28].

В последующем появление радиоиммунологических и иммуногистохимических методов привело к установлению совершенно нового и неожиданного факта – идентификации одних и тех же физиологически активных пептидов в эндокринных клетках и нейронах. Перечень активных пептидов быстро увеличивался. Становилось очевидным, что ряд пептидных гормонов представляет собой единую группу физиологически активных веществ, вырабатываемых как в клетках диффузной эндокринной системы, объединяющей эндокриноциты желудочно-кишечного тракта и всех остальных органов, так и нейронах центрального и автономного отделов нервной системы [11]. Предполагается, что именно двойное их распределение, а также высокая концентрация эндокриноцитов в диффузной эндокринной системе определяют их значимость. В международном плане указанной терминологии для обозначения отдельных клеток, относящейся к диффузной эндокринной системе, не существует. Имеется только договоренность группы специалистов из Великобритании, США, Италии, Японии и Швеции о номенклатуре (буквенном обозначении) клеток, синтезирующих гормоны. Последний пересмотр номенклатуры был проведен в 1980 г. в Санта-Моника [20].

К настоящему времени известно более 20 гастроинтестинальных гормонов и биологически активных веществ, осуществляющих контроль и координацию различных звеньев процесса пищеварения и участвующих в регуляции общего гомеостаза. Все известные гормоны желудочно-кишечного тракта исследованы на способность стимулировать высвобождение инсулина. По химической природе они олигопептиды (17-43 аминокислотных остатка). Среди них можно выделить ряды или семейства. Рассмотрим основные из них.

**Семейство секретина.** В связи со сходством структуры и вызываемых эффектов секретин и глюкагон, а также вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и гастроингибирующий пептид (ГИП) объединены в семейство секретина. Обозначение «гормон» впервые было введено в употребление именно применительно к секретину, который был так назван Бейлиссом и Старлингом еще на заре XX века [13]. В молекулу гормона входят 27 аминокислотных остатков 11 различных аминокислот, которые сочетаются последовательно. Биологическая активность секретина не связана с каким-либо одним

фрагментом молекулы или с С-терминальной полипептидной группировкой, а обусловлена молекулой в целом. Уже вскоре после открытия секретина было установлено, что освобождение гормона происходит из слизистой двенадцатиперстной кишки и проксимального участка тощей кишки, а в 1971 г. J. Polak с соавт. [11] сообщили, что секретин вырабатывается S-клетками, расположенными преимущественно в зоне между криптами и ворсинками указанных отделов кишечника. Со всей неоспоримостью было показано действие секретина как мощного стимулятора внешней секреции поджелудочной железы (жидкой части панкреатического сока и содержания бикарбонатов) [6]. Вместе с тем, все шире обсуждается вопрос и о возможном влиянии секретина на содержание в крови гормонов, вырабатываемых эндокринными элементами поджелудочной железы. В ряде работ, выполненных на людях и некоторых животных с помощью иммунореактивной техники, было установлено, что внутривенное введение высокоочищенных препаратов секретина вызывает быстрое и значительное повышение уровня инсулина в крови без изменения содержания глюкозы [30]. В то же время при действии эндогенного секретина многие исследователи не получали такого эффекта: после интрадуоденального вливания соляной кислоты инсулиновая иммунореактивность сыворотки либо не изменялась, либо повышалась очень незначительно [24]. На этом основании роль секретина как стимулятора инсулиновой секреции в физиологических условиях подвергалась сомнению. Однако при использовании радиоиммунологической методики удалось обнаружить существенное увеличение уровня инсулиновой иммунореактивности в сыворотке человека после введения в двенадцатиперстную кишку раствора соляной кислоты. Следует подчеркнуть, что в этих условиях, а также после нагрузки глюкозой подъему инсулина предшествовало увеличение в крови уровня эндогенного секретина [15]. Изложенные сведения дали основание полагать, что секретину в известной мере присуща роль физиологического стимулятора секреции В-клеток. Однако было замечено, что как у животных, так и у человека влияние секретина на эндокринный аппарат поджелудочной железы осуществляется только при здоровой экзокринной части поджелудочной железы, что полностью согласуется с результатами исследований, проведенных на изолированных эндокринных островках [14]. Изучалось также влияние секретина на инкрецию глюкагона, но выраженных изменений концентрации глюкагона обнаружено не было [27].

**Энтеро-глюкагон.** Помимо поджелудочной железы глюкагоноподобная иммунореактивность обнаружена в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Эти пептиды называют энтеро-глюкагоны и глицентин (от GLI – glucagon-like immunoreactivity). Кишечные глюкагон-продуцирующие клетки (L-клетки) идентифицированы в кишечнике большинства изученных видов, особенно в дистальных отделах тонкой кишки и ободочной кишке [11]. Несмотря на иммунологическую кросс-реакцию с панкреатическим глюкагоном, энтеро-глюкагон отличается от последнего более высоким молекулярным весом и некоторыми физиологическими свойствами. Тем не менее кишечный глюкагон, как и панкреатический, оказывает стимулирующее действие на секрецию инсулина. Освобождение энтеро-глюкагона и значительное повышение его концентрации в плазме наблюдается только в ответ на поступление глюкозы в кишку. Поэтому полагают, что энтеро-глюкагон является кишечным фактором, участвующим в регуляции гликемии во время всасывания глюкозы.

**Глюкагоноподобный пептид типа 1 (ГПП-1)**, образующийся из энтерального проглюкагона, в настоящее время рассматривается как самый сильный эндогенный стимулятор секреции инсулина, так как принимает непосредственное участие в регуляции биосинтеза инсулина. Он секретируется L-клетками тонкого кишечника после приема пищи и способен стимулировать секрецию инсулина только при условии гипергликемии [2]. В отличие от других гормонов эффективно стимулирует секрецию инсулина при сахарном диабете 2 типа. Повышение им периферической утилизации глюкозы, являясь антидиабетогенным фактором, способствует улучшению гомеостаза глюкозы и, в частности, уменьшает уровень гликемии как натощак, так и после приема пищи у больных сахарным диабетом. Установлено, что ГПП-1 не только стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина, усиливает транскрипцию гена инсулина, повышает чувствительность В-клеток к глюкозе, но и способствует неогенезу и пролиферации клеток панкреатических островков, снижая при этом скорость апоптоза, которая повышена при сахарном диабете. Одним из направлений восстановления нарушенного каскадного механизма действия инсулина, сопровождающегося инсулинорезистентностью, является регуляция количества инкретина. Считается, что ГПП-1 способствует увеличению в В-клетках  $Ca^{2+}$ , что служит важным пусковым механизмом для экзотического инсулина. Влияние инкретина проявляется также в прямой стимуляции входа  $Ca^{2+}$  через катионный канал. Его активация ГПП-1 вместе с уменьшением в деятельности каналов К-АТФ приводит к мембранной деполаризации и стимуляции секреции инсулина [9].

**Глюкозозависимый инсулино-тропный белок-ГИП** является вторым важным инкретином, который вместе с ГПП-1 влияет почти на 60% секреции инсулина, определяемого в постпрандиальный период. Вырабатывается этот инкретин К-клетками тонкого кишечника. Структура представлена 43 аминокислотными остатками, 15 из которых во фрагменте 1-26 с N конца почти одинаковы с глюкагоном, а 9 – с секретинем [3]. Высвобождение пептида происходит под влиянием моносахаридов, при этом длинноцепочечные триглицериды стимулируют процессы секреции и высвобождения ГИП, а неметаболизированные моносахариды не влияют на эти процессы. ГИП обладает способностью угнетать липолитический эффект глюкагона, уменьшать выход глюкозы из печени. Кроме того, способствует замедлению поступления пищи из желудка в кишечник и возникновению чувства сытости [5]. Выяснено, что гиперинсулинемия, наблюдаемая при ожирении, является следствием повышенной секреции ГИП, что, очевидно, зависит от скорости прохождения пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку. При ожирении увеличение объема желудка, как правило, сочетается с его быстрым опорожнением, что приводит к увеличению секреции ГИП с последующим увеличением освобождения инсулина [3]. Как и ГПП-1, он стимулирует секрецию инсулина только при условии гипергликемии, но в отличие от ГПП не способен к этому влиянию при сахарном диабете 2 типа даже в высоких концентрациях.

**Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)** широко представлен в желудочно-кишечном тракте от пищевода до прямой кишки [8]. Гистохимически ВИП идентифицирован в Н-клетках. По своему физиологическому действию его относят к числу регуляторных пептидов, обладающих мощным сосудотропным действием. ВИП – 28-аминокислотный пептид, имеющий сходную с секретинем последовательность аминокислот, что объясняет

ет сходный спектр их биологической активности. Ацинарные клетки поджелудочной железы имеют рецепторы к ВИП так же, как и к секретину. Связывание ВИП с этими рецепторами приводит к 10-кратному повышению цАМФ в клетке и соответствующему усилению синтеза ферментов. Нам не удалось найти данные в отношении влияния ВИП на эндокринную секрецию поджелудочной железы.

**Семейство гастрин.** Группа кишечных гормонов, которые включают гастрин, холецистокинин и их молекулярные варианты. Работы шведских ученых по очистке этих гормонов показали, что гормональный фактор слизистой оболочки тонкой кишки, названный в 1928 году холецистокинином [21], и гормональный фактор, обнаруженный 15 лет спустя и названный панкреозимином [19], одно и то же вещество [11].

Эффекты, вызываемые пептидами семейства гастрин, и значение этих гормонов в регуляции функций желудка, поджелудочной железы и желчного пузыря давно и хорошо известны. Однако исследования, выполненные в последние годы, показали, что их физиологическая роль более сложная, чем полагали ранее. Структуры гастринов и родственных пептидов могут различаться в наборе аминокислотных остатков. Олигопептид желудка состоит из 17 аминокислотных остатков, стимулирующих секрецию пепсина и HCl. Первоначально выделенный из тонкой кишки холецистокинин (ХЦК) содержал 33 аминокислотных остатка. Его N-концевой октапептид обладает полной активностью всего гормона, а C-концевой пентапептид способен воспроизводить эффекты гастрина. С помощью иммуногистохимических и электронно-микроскопических исследований показана локализация ХЦК в I-клетках тощей кишки. Выделено минимум 4 молекулярные формы холецистокинина – ХЦК-4, ХЦК-8, ХЦК-33, ХЦК-39. Все изученные к настоящему времени аналоги холецистокинина так же эффективны, как холецистокинин, но действуют с разной силой. Главной молекулярной формой в островках поджелудочной железы оказывается ХЦК-8 [18]. Идентифицировали мРНК ХЦК в островках и двенадцатиперстной кишке крыс. Выявлено, что ХЦК-8 не влияет на формирование и утилизацию глюкозы, но стимулирует активность пентозофосфатного шунта и способствует увеличению уровня НАДФН в островковом аппарате поджелудочной железы крыс и повышение инсулина в сыворотке крови [31]. С помощью методов электронной радиоавтографии установлено прямое регулирующее влияние ХЦК на эндокринные островковые клетки (В-клетки), а также возможность опосредованного влияния гормона на эти клетки через сосудистый эндотелий [23]. Показано также, что стимуляция секреции инсулина различными молекулярными формами ХЦК зависит от пути введения. Так, после в/в введения интактным крысам ХЦК-33 и ХЦК-8 вызывали двухфазную секрецию инсулина. При внутривенном введении ХЦК-8 не вызывал значительных изменений инсулина крови, а ХЦК-33 стимулировал секрецию. Однократное прохождение через печень инактивировало даже высокие дозы ХЦК-8, а ХЦК-33 оставался частично активным [29]. Отмечается, что в то время как гастрин оказывает заметное влияние на рост клеток в слизистой оболочке желудка, ХЦК стимулирует пролиферацию клеток в двенадцатиперстной кишке и желчном пузыре, а также эндокринной части поджелудочной железы [23]. По данным L. Suarez-Pinzon Wilma и соавт. [16], применение гастрина в сочетании с глюкагоноподобным пептидом 1 восстанавливает нормогликемию, повышает содержание инсулина в поджелудочной железе и массу

В-клеток, снижает их апоптоз и уровень аутоантител к инсулину у мышей с диабетом. Отдельное введение этих пептидов не имело такого эффекта.

Дальнейшее изучение гастроэнтеринальных гормонов и их связи с эндокринной секрецией поджелудочной железы позволит глубже понять механизмы регуляции органа и открывает перспективы для клинической эндокринологии.

### Литература

1. Аметов, А.С. Первый ингибитор дипептидилпептидазы-4 ситаглиптин: достижение цели в лечении сахарного диабета / А.С. Аметов, Е.В. Карпова // Эндокринология столицы: мат. VI Московского городского съезда эндокринологов. – Москва, 18-19 марта 2008. – С. 28-33.
2. Аметов, А.С. Роль и место глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции сахарного диабета 2 типа / А.С. Аметов, О.П. Пьяных, А.В. Ильичева // Эндокринология столицы: мат. VI Московского городского съезда эндокринологов. – Москва, 18-19 марта 2008. – С. 34-39.
3. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М.И. Балаболкин, В.М. Кремская, Е.М. Клебанова. – М., 2005. – 130 с.
4. Геллер, Л.И. Секретин и его физиологическое влияние на поджелудочную железу / Л.И. Геллер // Успехи физиол. наук. – 1977. – №3. – С. 128-143.
5. Двенадцатиперстная кишка и гомеостаз / М.А. Медведь [и др.] // Двенадцатиперстная кишка и гомеостаз. – Томск: Изд-во Томского университета, 1985. – 234 с.
6. Климов, П.К. Физиология поджелудочной железы / П.К. Климов, А.А. Фокина. – Л.: Наука, 1987. – 151 с.
7. Можейко, Л.А. Морфофункциональное исследование эндокринного аппарата поджелудочной железы в условиях желчной недостаточности / Л.А. Можейко, А.А. Туревский, Т.И. // Докл. Академии наук БССР. – 1989. – Т. 33, № 10. – С. 951-954.
8. Пузырев, А.А. Закономерности цитогенеза эндокринной гастринотропной панкреатической системы в позвоночных / А.А. Пузырев, В.Ф. Иванова, С.В. Костюкевич // Морфология. – 2003. – Т. 124, № 4. – С. 11-19.
9. Спасов, А.А. Инретины (физиология, патология, фармакология) / А.А. Спасов, М.П. Самохина, А.Е. Буланов // Вопр. биол., мед. и фармац. химии. – 2009. – № 4. – С.3-7.
10. Уголев, А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функции: Элементы современного функционализма / А.М. Уголев. – Л.: Наука, 1985. – 119 с.
11. Южаков, В.В. Диффузная нейроэндокринная система: общепатологические и гастроэнтерологические аспекты / В.В. Южаков, И.М. Кветной, Н.Д. Яковлева. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 1986. – С. 3-50.
12. Ballan, B. Stimulation of insulin secretion by cholecystokinin 8 and cholecystokinin 33 is dependent on the route of administration / B. Ballan, A.B. Steffens, G.H. Strubbe // Diabetologia. – 1989. – V. 32, № 4. – P. 463-464.
13. Bayliss, W. The mechanism of pancreatic secretion / W. Bayliss, E. Starling // J. Physiol. – 1902. – V. 28. – P. 325-353.
14. Buchanan, K. Insulin and glucagon release from isolated islets of Langerhans / K. Buchanan, G. Vane // Diabetes. – 1969. – V. 18. – P. 381-386.
15. Chisholm, D. The gastrointestinal stimulus to insulin release / D. Chisholm, J. Young, L. Lazarus // J. Clin. Invest. – 1969. – V. 48. – P. 1453-1460.
16. Combination therapy with glucagon-like peptide-1 and gastrin restores normoglycemia in diabetic NOD mice / Suarez-Pinzon Wilma L. [et. al.] // Diabetes [КЭ]. – 2008. – № 57, № 12. – P. 3281-3288.
17. Dupre, J. Stimulation of release of insulin by an extract of intestinal mucosa / J. Dupre, J.C. Beck // Diabetes. – 1960. – № 15. – P. 555-559.
18. Evidence for the existence of CCK-producing cells in rat pancreatic islets / K. Shimizu [et. al.] // Endocrinology. – 1998. – V. 139, № 4. – P. 389-396.

19. Harper, A.A. Pancreozymin, a stimulant of secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine / A.A. Harper, H.S. Raper // *J. Physiol. (Gr. Brit.)* – 1943. – V. 102. – P. 115-125.
20. Human gastroenteropancreatic endocrine-paracrine cells: Santa Monica 1980 classification / E. Solcia [et al.]. – New York, San Francisco, London: Academic Press, 1981. – P. 159-165.
21. Ivy, A.C. A hormone mechanism for gall-bladder contraction and evacuation / A. Ivy, E. Oldberg // *Amer. J. Physiol.* – 1928. – V. 86. – P. 599-613.
22. La Barre, J. La secretin. Son role physiologique. Les proprietes therapeutiques / J. La Barre. – Paris, 1936. – 78 p.
23. Localization of saturable CCK binding sites in rat pancreatic islets by light and electron microscope autoradiography / Sakomoto Choitsu [et. al.] // *Diabetes*. – 1985. – V. 34, № 4. – P. 390-394.
24. Mahler, R. Failure of endogenous stimulation of secretin and pancreaticozymin release to influence serum-insulin / R. Mahler, H. Weisberg // *Lancet*. – 1968. – V. 1. – P. 448-451.
25. McInture, N. New interpretation of oral glucose tolerance / N. McInture, C.D. Holdworth, D.S. Turner // *Lancet*. – 1964. – № 2. – P. 20-21.
26. Morgan, Linda M. The role of entero-insular axis in unsular secretion / Linda M. Morgan // *Biochem. Soc. Trans.* – 1990. – V. 18, № 1. – P. 101-102.
27. Oheneda, A. Plasma glucagons response to blood glucose fall gastrointestinal hormones and arginine in man / A. Oheneda, M. Sato // *Tokushima J. Exper. Med.* – 1972. – V. 107. – P. 241-251.
28. Pearse, A.G.E. The diffuse neuroendocrine system: peptides, amines, placodes and the APUD theory / A.G.E. Pearse // *Progr. Brain Res.* – 1996. – V. 68. – P. 25-31.
29. Polak, J.M. The diffuse neuroendocrine system. Studies of this newly discovered controlling system in health and disease / J.M. Polak, S.R. Bloom // *J. Histochem. Citochem.* – 1979. – V. 27. – P. 1398-1400.
30. Unger, R.H. Entero-insular axis / R.H. Unger, A.M. Eisentraut // *Arch. Intern. Med.* – 1969. – № 123. – P. 261-266.
31. Verspohl, E.G. Effect of CCK-8 on pentose phosphate shunt activity pyridine nucleotides, and glucokinase of rat islet / E.G. Verspohl, J. Breuning, H.P.T. Ammon // *Amer. J. Physiol.* – 1989. – V. 256, № 1. – P. 68-73.

*Поступила 02.12.2011*