

## ЭНТЕРОИНСУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЧАСТЬ II. СЕКРЕЦИЯ ЖЕЛЧИ И ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ГОРМОНОВ

Л.А. Можейко

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В обзоре представлены данные о взаимодействии между гастроинтестинальными гормонами, секрецией желчи и секрецией инсулина. Приведены результаты исследований, направленных на создание лекарственных веществ, способных продлить биологическую активность инкретиннов.*

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

### Об участии желчи в регуляции эндокринной функции поджелудочной железы

Еще в 1939 г. R.Leriche и A.Young [19] заметили у собак при отведении желчи в мочевой пузырь снижение концентрации плазменной глюкозы и уменьшение гликемического ответа на внутривенное введение глюкозы. Эти же авторы наблюдали женщину с тяжелым диабетом, у которой гипергликемия и глюкозурия значительно уменьшились после полного наружного отведения желчи. Метаболическое улучшение сохранялось постоянно на протяжении года, и было быстро потеряно при восстановлении нормального дренажа желчи. Появились сообщения и о других аналогичных наблюдениях [24]. Объяснение феномена, предложенное R.Leriche и A.Young, заключалось в том, что отведение желчи вызывает дегенеративные изменения в экзокринной части поджелудочной железы и гиперплазию эндокринной части. Однако в таком случае должны были быть значительные изменения пищеварения и всасывания. Наблюдаемые результаты не подтверждали выдвинутую версию. Интерес к детальному изучению вопроса снизился, и только после того, как был описан так называемый «инкретиновый эффект» [15, 20], количество исследователей резко возросло. Инкретиновый эффект – это отношение между суммарной секрецией инсулина в ответ на нагрузку глюкозой внутрь и его секрецией после внутривенного введения глюкозы в такой концентрации, при которой кривая концентрации глюкозы в крови соответствует кривой после приема глюкозы внутрь (изогликемический режим) [12]. В эксперименте было установлено, что оральное введение глюкозы вызывает более раннее и значительное выделение инсулина, чем внутривенное [15, 20]. По данным М.А. Медведева и соавторов [9], у собак внутривенная инъекция глюкозы вызывала увеличение инсулиновой активности на 40-50% через 15 мин., в то же время, пероральный прием увеличивал ее на 100-120%, а введение в тощую кишку – на 60-70%. Аналогичные результаты получены и на людях [4,21]. Становилось очевидным существование в кишечнике инсулиноподобных гормонов. Предположение о функциональной связи между кишечником и эндокринной частью поджелудочной железы, получившей название «энтероинсулярной оси» [25], способствовало идентификации, очищению и выделению кишечных гормонов, действующих на метаболизм глюкозы [22]. Установлено, что эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта функционируют не самостоятельно, а образуют гастроэнтеропанкреатическую систему, регуляция которой по принципу обратных связей осуществляется на нескольких уровнях [10].

В настоящее время почти все гастроинтестинальные гормоны исследованы на способность стимулировать выделение инсулина. Многие из них обладают этим свойством, но не в абсолютно чистом виде и не в концентрациях, сравнимых с их уровнями после приема пищи. Кроме того, некоторые из них не высвобождаются под действием глюкозы, а именно это необходимое условие для

утверждения гормона в качестве инкретина [12]. Показано, что «роль» инкретиннов могут играть такие гастроинтестинальные гормоны, как секретин, гастрин, холецистокинин, энтероглюкагон, но только гастроингибирующий пептид или глюкозависимый инсулиноподобный белок (ГИП), и глюкагоноподобный пептид типа I (ГПП-I) относятся к истинным инкретинам, поскольку только они отвечают вышеперечисленным требованиям. Так, доказано, что концентрация ГИП в крови увеличивается после приема глюкозы, тогда как внутривенное введение не сопровождается изменением содержания ГИП в сыроворотке крови. Необходимо подчеркнуть, что если концентрация глюкозы в крови поддерживается на постоянном (базальном) уровне, то освобождаемый ГИП не оказывает инсулиноподобного влияния. Изменение содержания глюкозы в крови хотя бы на 1,11 ммоль (20 мг%) уже способствует реализации инсулиноподобного действия ГИП [3]. Уровень секреции ГИП после приема пищи зависит от качественного ее состава. Пища, содержащая большое количество волокон, незначительно стимулирует высвобождение ГИП, тогда как прием углеводов в виде моно- и дисахаридов и их абсорбция слизистой оболочкой кишечника приводит к повышенной секреции ГИП [8]. Простое присутствие питательных веществ в кишечнике не индуцирует выделение гормона. Обязательным условием освобождения ГИП под действием сахаров является активный транспорт последних в клетку и их внутриклеточный метаболизм. Нетранспортируемые сахара не стимулируют секрецию ГИП. Триглицериды – другой активный стимулятор высвобождения ГИП – должны предварительно гидролизироваться, поскольку на секрецию гормона влияют только длинноцепочечные жирные кислоты. Уровень ГИП в сыроворотке крови натощак составляет  $237 \pm 98$  пг/мл, повышаясь через 40-45 мин. после приема пищи до 1200 пг/мл [3].

Поскольку желчь омывает слизистую наиболее активных участков кишечника, вырабатывающих инсулиноподобные гормоны, появились работы по изучению влияния желчи на гомеостаз глюкозы. В серии работ M.Ermini и G.Manfredini с соавт. [16, 17] было установлено, что при отведении тока желчи из двенадцатиперстной в тощую кишку у собак наблюдается гиперплазия островков, увеличение процентного содержания В-клеток и их способности освобождать инсулин. В аналогичных острых и хронических опытах у крыс выявлено повышение толерантности к орально и внутривенно введенной глюкозе, которая демонстративно снижалась при различных физиологических условиях и в течение длительного времени [18]. М.А. Медведевым и сотр., изучавшими влияние потери желчи на активность инсулина и содержание сахара в крови у собак с интактной, удаленной и изолированной двенадцатиперстной кишкой, показано, что частичная потеря желчи приводит к изменениям гликемической кривой и уменьшению инсулиновой активности после перорального приема глюкозы, особенно резко выраженным у дуоденэктомированных животных [9].

Авторы предполагают, что низкий уровень желчных кислот у дуоденэктомированных собак уменьшает стимулирующий эффект глюкозы на секрецию инсулина при потере желчи. Экспериментально подтверждено, что желчные кислоты регулируют не только метаболизм липидов, главным образом, холестерина, но и глюкозы [14]. В качестве механизма рассматривается возможность желчных кислот изменять секрецию гормонов кишечника или химический состав двенадцатиперстной кишки, которые затем действуют на гомеостаз глюкозы через влияние на секрецию В-клеток или непосредственно на печень и периферические ткани. Оценивая результаты, полученные у дуоденэктомированных собак с потерей желчи, следует иметь в виду, что сама операция снижает секрецию желчи и ее ингредиентов – билирубина, электролитов и желчных кислот [5], да еще потеря желчи является веской причиной нарушения компенсаторного образования и выделения интестинальных гормонов в оставшихся участках тонкого кишечника.

В опытах на собаках с билиарно-панкреатическими фистулами удалось обнаружить, что интрадуоденальная инфузия секвестранта желчных кислот – холестирамина (2,4 и 8 г/час) приводила к дозозависимому усилению освобождения холецистокинина 33/39 в ответ на интрадуоденальную инфузию аминокислот. Аналогичный эффект получен при полном отведении желчи [23]. При изучении эндокринной функции поджелудочной железы у больных холелитиазом установлено, что нарушение толерантности к глюкозе встречается чаще, базальная гиперинсулинемия и уровень базального инсулина превышают этот показатель в контрольной группе, т.е. поддержание нормального уровня глюкозы у таких пациентов достигается, по мнению автора, за счёт функционального напряжения В-клеток [6]. Гиперинсулинемия, стимулируемая глюкозой у этих больных, также встречается чаще, однако уровень её ниже, чем в контрольной группе. Авторы предполагают, что это можно объяснить начинающимся истощением инсулярного аппарата [7]. Однако нельзя отрицать, что нарушения углеводного обмена у больных холелитиазом могут быть следствием хронического билиарного панкреатита, а не нарушением тока желчи.

Результаты наших исследований также свидетельствуют о существовании активных отношений между секрецией желчи и инсулярным аппаратом поджелудочной железы. В условиях желчной недостаточности, вызванной отведением желчи через фистулу общего желчного протока, у крыс наблюдается возрастание эндокринной ткани как за счет гипертрофии – увеличения размеров островков, так и гиперплазии – количественного увеличения популяции островков через неогенез, т.е. формирование новых анатомо-функциональных единиц [11]. Изменения морфологических показателей и цитохимической характеристики В-клеток свидетельствуют об усилении инсулино-выделительной активности органа. Не исключено, что определенную роль в этих изменениях играет нарушение связи между желчной секрецией и эндокринными клетками кишечника.

#### **Использование терапевтического эффекта инкретинов для лечения сахарного диабета 2 типа**

Механизм инсулинотропного действия инкретинов кишечника пока полностью не выяснен. Однако несомненно, то, что сегодня не до конца понятно, будет распознано завтра. И уже сегодня многое из познанного можно использовать в практических целях.

По современным оценкам только 36% пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, достигают целевых показателей гликемии. Сахарный диабет 2 типа возникает главным образом из-за сочетания В-клеточной недостаточности и периферической невосприимчивос-

ти к инсулину. Количество В-клеток снижено и проблемой является не только способность синтезировать и освобождают инсулин, но и критическая масса этих клеток поджелудочной железы. Известно, что к моменту установления диагноза сахарного диабета функция В-клеток уже может быть снижена на 50%, и далее она может продолжать снижаться примерно на 4% в год, несмотря на проводимую терапию [2]. В связи с этим, в последние годы большое внимание уделяется разработке новых подходов к лечению сахарного диабета 2 типа с использованием эффектов эндогенных инсулинотропных пептидов, в частности ГПП-1.

Однако ГПП-1 не может использоваться для терапии сахарного диабета 2 типа из за короткого периода полураспада. Период полураспада ГПП-1 при циркуляции у человека составляет около 2 мин., что свидетельствует, что только часть секретируемого гормона достигает тканей-мишеней посредством циркуляции. Исследования, проведенные на изолированной перфузируемой тонкой кишке крыс, доказали, что 50-70% секретируемого гормона метаболизируется уже до того, как ГПП-1 покидает кишечник, и преимущественно катализируется ферментом дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4), который осуществляет отщепление 2 аминокислот от интактного пептида, в результате чего образуются 2 укороченных пептида, которые выводятся из организма главным образом почками. Данные укороченные пептиды не активируют соответствующие рецепторы и не влияют на выброс инсулина и уровень глюкозы крови. ДПП-4 располагается на мембранах щеточной каемки кишечного и почечного эпителия, на поверхности капилляров и присутствует в кровотоке в растворимой форме. Учитывая, что ДПП-4 взаимодействует с ГПП-1 за несколько минут, терапию нативным ГПП-1 невозможно использовать для продолжительного лечения СД2. Поэтому исследования направлены на создание лекарственных веществ, способных продлить биологическую активность ГПП-1. А.А. Спасов с соавторами выделили три приоритетных направления этих работ [13]:

А. Создание аналога ГПП-1, обладающего более длительным периодом полураспада.

Примером может быть эксенатид. Это миметик ГПП-1, который является экзогенным функциональным аналогом экседина-4, полученного из слюны ящера-ядозуба, и первым представителем нового класса антидиабетических средств. У эксенатида отмечается 53% совпадение аминокислотной последовательности с ГПП-1, но он является продуктом отдельного гена, отличного от гена проглюкагона, экспрессирующего ГПП-1 у ящера-ядозуба. Соединяясь с рецептором ГПП-1 в поджелудочной железе и других органах и тканях, эксенатид оказывает разнообразные антигипергликемические и глюкозорегляторные эффекты, сходные с действием ГПП-1.

Резюме клинических зарубежных исследований, проведенных по терапии больных эксенатидом, свидетельствуют о том, что использование его даёт клиницистам уникальное средство лечения пациентов с недостаточным контролем гликемии [2]. Очевидно, настало время приобретения собственного опыта по внедрению препарата в практику отечественного здравоохранения.

Б. Разработка соединений – ингибиторов ДПП-4.

Например: вилдаглиптин и ситаглиптин. Единственны

м представителем данного класса, рекомендованным FDA, является ситаглиптин (Янувия), производства компании «Мерк Шарп и Доум Идеа, Инк». Ситаглиптин является мощным, полностью обратимым ингибитором фермента ДПП-4, приводящим к повышению уровня активности эндогенных инкретинов. Действие ситаглиптина состоит в усилении глюкозозависимого инсулинового ответа и одновременное подавление глюкозозависимой секреции глюкагона на фоне повышения

уровня глюкозы крови [1]. Эффективность ситаглиптина доказана многочисленными международными исследованиями.

В. Поиск соединений, в том числе и растительного происхождения, влияющих на усиление синтеза ГПП-1.

Например, различные препараты на основе *Gymnema sylvestre* (тропической лианы, произрастающей в Юго-Восточной Азии, Индии, Китае):

- на основе одной из фракций гимнемы лесной (GS) в США был запатентован препарат ProBeta и проводятся его клинические испытания;

- в России проводятся исследования нового антидиабетического препарата «Диа-□»; по полученным экспериментальным данным, применение препарата способствует повышению регенерации □-клеток и препятствует развитию апоптоза в эндокриноцитах панкреатических островков [4, 13].

Таким образом, есть надежда, что в недалеком будущем мы сможем обеспечить более хороший гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, уменьшая суточные колебания глюкозы, снижая риск развития гипогликемий и, наконец, действительно обеспечивая достойное качество жизни больных, реально управляя этим тяжелым и пока неизлечимым заболеванием с помощью новой группы сахароснижающих препаратов.

#### Список использованной литературы

1. Аметов, А.С. Первый ингибитор дипептилдипептидазы-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 управлении 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. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство / М.И. Балаболкин, Е.М., Клебанова, В.М. Кремнинская. – М: ООО Медицинское информационное агентство, 2008. – 752 с.
4. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М.И. Балаболкин, В.М. Кремнинская, Е.М. Клебанова. – М., 2005. – 130 с.
5. Борисова, Н.А. Желчеобразовательная функция печени при выключении из пищеварения двенадцатиперстной кишки: автор. ... дисс. канд. мед. наук / Н.А. Борисова. – Томск, 1976. – 156 с.
6. Горгун, Ю.В. Компьютерно-томографическая характеристика инсулинопродуцирующей функции поджелудочной железы у больных холестазом: автор. ... дисс. канд. мед. наук: 14.00.05-внутр. болезни / Ю.В. Горгун. – Мн., 2000. – 20 с.
7. Горгун, Ю.В. Состояние эндокринной функции поджелудочной железы при желчекаменной болезни / Ю.В. Горгун // Здравоохранение. 2000. – №4. – С. 10-11.

8. Гоу, В.Л. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции функций желудочно-кишечного тракта после приема пищи и в межпищеварительный период / В.Л. Гоу, Дж. Миллер // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.]. – М.: Медицина, 1989. – С. 164-172.

9. Двенадцатиперстная кишка и гомеостаз / М.А. Медведев [и др.]. – Томск: Изд-во Томского университета, 1985. – 23 с.

10. Кветной, И.М. Диффузная эндокринная система / И.М. Кветной, В.В. Южаков // Руководство по гистологии: Учебное пособие / под ред. Д.К. Данилова, В.Л. Быкова, И.А. Одинцова. – СПб., 2001. – С. 509-541.

11. Можейко, Л.А. Морфофункциональное исследование эндокринного аппарата поджелудочной железы в условиях желчной недостаточности // Л.А. Можейко, А.А. Туревский, Т.И. Шалада // Докл. Академии наук БССР. – 1989. – т. 33, № 10. – С. 951-954.

12. Нарушения в энтероинсулярной оси / В.Крейтцфельдт [и др.] // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.]. – М.: Медицина, 1989. – С. 134-144.

13. Спасов, А.А. Иноретины (физиология, патология, фармакология) / А.А. Спасов, М.П. Самохина, А.Е. Буланов // Вopr. биол., мед. и фармац. химии. – 2009. – №4. – С. 3-7.

14. Chiang, G.Y. Regulation of bile synthesis pathway, nuclear receptor and mechanisms / G.Y. Chiang // G. Hepatol. – 2004. – №10. – P. 539-551.

15. Dupre, J. Stimulation of release of insulin by an extract of intestinal mucosa / Y. Dupre, Y.C. Beck // Diabetes. – 1960. – №15. – P. 555-559.

16. Ermini, M. Functional modification of endocrine after internal biliary fistula (experimental research) / M. Ermini, C. Magaluso, P. Massiello // Acta Diabetol. Lat. – 1978. – №15. – P. 303-309.

17. Ermini M. Modifications of pancreatic islet tissue after internal biliary fistula / M. Ermini, M. Seccia, G. Evangelista // Acta Diabetol. Lat. – 1975. – №12. – P. 150-159.

18. Internal biliary diversion improves glucose tolerance in the rat / G. Manfredini [et al.] // Amer. G. Physiol. – 1985. – V.249, №1. – P. 519-527.

19. Leriche R., Essai sur le traitement chirurgical du diabete par la derivation biliare: documents experimentaux et cliniques / R. Leriche, .....Joung // Ann. Endocrinol. – 1939. – P. 3-10.

20. McInture, N. New interpretation of oral glucose tolerance / N. McInture, C.D. Holdworth, D.S. Turner // [ancet.]. – 1964. – № 2, – P. 20-21.

21. Mintz, D. Effect of angiotension II on immunoreactive insulin / D. Mintz, J. Finster, M. Staepf // J. Clin. Endocrinol. and Metabol., – 1967. – V. 27, № 5. – P. 671-688.

22. Moody, A.G. Insulin releasing polypeptides of the gut / A.G. Moody // Excerpta Med. Int. Congr. – 1976. – V. 413. – P. 76-82.

23. Regulation of the release of cholecystokinin by bile salts in dogs and humans / G. Guilermo [et al.] // Gastroenterology. – 1988. – № 4, – P. 1036-1046.

24. Togni, G. Contributo alla conoscenza dei rapporti tra deviazione biliare e diabete / G. Togni // Mineroa Med. – 1942. – № 2. – P. 43-45.

25. Unger, R.H. Entero-insular axis / R.H. Unger, A.M. Eisentraut // Arch. Intern. Med. – 1969. – № 123. – P. 261-266.

## Enteroinsular interactions Paert II. Bile secretion and glucose homeostasis. Therapeutic effects of gastrointestinal hormones

L.A. Mozheiko

EE «Grodno State Medical University»

*The data on the interactions between the gastrointestinal hormones and secretion of bile and secretion of insulin are reviewed. The research results aimed at the creation of medicinal substances capable to prolong incretins biological activity are shown.*

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

Поступила 02.12.2011