

Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции

Г.Г.Варванина, Л.В.Винокурова, М.А.Агафонов, Е.В.Ткаченко, Е.А.Дубцова
ГБУЗ Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Анатомо-физиологические особенности поджелудочной железы

Одним из наиболее многофункциональных органов пищеварительной системы является поджелудочная железа (ПЖ). ПЖ является чрезвычайно сложноорганизованной и функционирующей железой. Секреторная активность ПЖ играет важную роль в пищеварении и гомеостазе глюкозы [1–3]. Эти процессы регулируются множеством нервных и гормональных сигнальных путей, которые модулируют не только секрецию, но и клеточную целостность железы [1, 4, 5].

Железистые клетки ПЖ собраны в дольки, из которых выходят разветвления выводного протока. Основа дольки – экзокринная ткань, представленная ацинарными клетками. В дольке помимо ацинусов обнаружены островки, содержащие эндокринные клетки, отделенные от ацинусов соединительной тканью, – так называемые островки Лангерганса. Кровеносная система ПЖ устроена таким образом, что кровь из островков омывает ацинарные клетки, что позволяет эндокринной паренхиме железы локально влиять на экзокринные клетки.

Экзокринная (внешнесекреторная, или экскреторная) функция ПЖ заключается в секреции в двенадцатиперстную кишку панкреатического сока, содержащего набор ферментов, гидролизующих все основные группы пищевых сложных молекул. Наиболее активными являются липаза, α -амилаза, трипсин и химо-трипсин [2].

Панкреатические островки эндокринной части ПЖ диаметром около 0,3 мм имеют преимущественно округлую форму, количество островков нарастает от головки к хвосту, общее их число составляет приблизительно 1 млн. С помощью гистохимических методов исследования и электронной микроскопии выделены эндокриноциты, продуцирующие гормоны: α -клетки (10–30%) вырабатывают глюкагон, β -клетки (60–80%) – инсулин, δ - и δ_1 -клетки (5–10%) – соматостатин и вазоинтестинальный пептид, PP-клетки (2–5%) – панкреатический полипептид, энтерохромаффинная клетки – серотонин, G-клетки – гастрин. Появление и исчезновение определенных типов клеток ПЖ связаны с этапами эмбриогенеза и имеют видовую специфичность.

β -Клетки располагаются преимущественно в центральной зоне островка Лангерганса, в то время как α -, δ -, δ_1 - и PP-клетки – по его периферии (последние также между панкреатическими ацинусами и эпителиоцитами протоков). В ПЖ обнаружен также особый тип клеток – ациноостровковые (смешанные, или переходные) клетки, вырабатывающие одновременно гранулы зимогена и гормоны; они располагаются главным образом вблизи панкреатических островков [6].

Как эндокринная, так и экзокринная секреция ПЖ обеспечивается воздействием регуляторных молекул на многочисленные рецепторы, располагающиеся на клеточной поверхности. Взаимодействие между рецептором и его лигандом активирует разные сигнальные пути и приводит к изменению проницаемости ионных каналов, уровня внутриклеточного кальция, активации киназ и регуляции экспрессии генов [1, 2, 7, 8].

Основные биологические свойства гастроинтестинальных гормонов

Для нормального функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) необходимо скоординированное взаимодействие между разными клетками, составляющими его ткани и органы [9]. С помощью межклеточных взаимодействий осуществляется согласованная регуляция метаболизма, дифференцировки, пролиферации и физиологических функций данной системы [10]. Основная роль в обеспечении взаимодействия клеток принадлежит гормонам (так называемым молекулам сигнальной системы, или первичным мессенджерам). Основным источником этих соединений в ЖКТ являются эндокринные клетки слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, ПЖ и толстой кишки [11]. В отличие от клеток эндокринных желез эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя вдоль большей части ЖКТ.

В настоящее время открыто более 30 гормонов и множество биологически активных веществ, что делает ЖКТ крупнейшим эндокринным органом. Секретин, гастрин и холецистокинин (ХЦК) были первыми открытыми гастроинтестинальными гормонами [11]. Эндокринные клетки слизистой оболочки ЖКТ, синтезирующие разные гастроинтестинальные пептиды, локализованы преимущественно вокруг нервных окончаний и сосудов слизистой оболочки, имеют нейроэндокринное происхождение, и это позволяет говорить о нейроэндокринном комплексе [9]. Значительное число пептидов, синтезируемых в нейронах, выступает в качестве нейромодуляторов, т.е. веществ, способных существенно повлиять на характер действия «классических» сигнальных веществ (медиаторов), – таких как ацетилхолин, серотонин и гистамин [9, 12].

ПЖ участвует в переваривании всех основных видов пищевых веществ. Наиболее изученная фаза секреции панкреатического сока – кишечная: она имеет гуморальную природу и зависит от высвобождения двух кишечных гормонов – секретина и ХЦК.

Система регуляции нейроэндокринных биологически активных веществ

Островки Лангерганса являются ключевыми регуляторами гомеостаза глюкозы. Физиологическое значение инсулина заключается в регуляции углеводного обмена и поддержании необходимого уровня глюкозы в крови путем его снижения.

Глюкагон обладает противоположным действием. Его основная физиологическая роль – регуляция уровня глюкозы в крови путем его увеличения.

Соматостатин ингибирует освобождение гастрина, инсулина и глюкагона, секрецию соляной кислоты желудком и поступление ионов кальция в клетки панкреатических островков. Панкреатический полипептид, более 90% которого продуцируется PP-клетками панкреатических островков и экзокринной частью ПЖ, по своему эффекту является антагонистом ХЦК [3, 4, 13, 14].

Секретин

Секретин – пептидный гормон, выделяемый эндокриноцитами слизистой оболочки верхнего отдела

тонкой кишки под действием соляной кислоты желудка, стимулирует секрецию большого количества насыщенного бикарбонатами и содержащего небольшое количество хлоридов и ферментов панкреатического сока. Кроме того, он обеспечивает создание нейтральной среды, что необходимо для активации панкреатических ферментов [15]. Изучение секретина является уникальным как для физиологии, так и для эндокринологии. Он является первым открытым гормоном ЖКТ. Секретин был открыт английскими физиологами Уильямом Бейлиссом и Эрнестом Старлингом в 1902 г.

Секретинпродуцирующие клетки локализованы преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке и носят название S-клеток. Они расположены в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тощей кишки (и в значительно меньшем количестве в дистальной части тонкой кишки) и секретируют полипептидпросекретин, неактивный предшественник секретина, превращающийся в секретин под действием соляной кислоты желудочного сока [11].

Секретин является важным физиологическим регулятором секреции соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в ПЖ [16]. Связавшись с рецепторами, находящимися преимущественно на мембране клетки и имеющих G-пептидное типичное строение, с током крови секретин достигает ПЖ. Далее он усиливает секрецию воды и электролитов, преимущественно бикарбонатов в ПЖ, обеспечивает соку тягучесть, вязкость и способность нейтрализовать биологические субстраты длительное время.

Основной эффект, вызываемый секретинном, – стимуляция эпителием желчных, панкреатических протоков и бруннеровских желез продукции бикарбонатов и обеспечение таким образом до 80% секреции бикарбонатов в ответ на поступление пищи. Секретин играет ключевую роль в отрицательных и положительных регуляторных механизмах экзокринной секреции ПЖ. Синтез и действие секретина и секретин-релизинг-пептидов являются частично опосредованными через ваго-вагальные механизмы с рефлекторным участием афферентных сенсорных нейронов в проксимальных отделах тонкой кишки и эфферентных холинергических нейронов в ПЖ. Кроме ацетилхолина многие нейромедиаторы или нейромодуляторы могут влиять на синтез секретина [15].

Действие секретина тесно связано с системой других гастроинтестинальных гормонов. Например, активность секретина в ПЖ зависит от активности системы инсулина, который также способен подавлять местное высвобождение соматостатина и панкреатического полипептида и таким образом опосредованно влиять на активность секретина по типу так называемой прямой-обратной местной связи. Синтетические препараты секретина используют для исследования экзокринной секреции ПЖ, при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в сочетании с экзокринным тестом функции ПЖ и диагностики синдрома гастриннома Золлингера–Эллисона [1, 15, 17, 18].

Холецистокинин

ХЦК – полипептидный гормон верхнего отдела тонкой кишки, стимулирует секрецию панкреатического сока, богатого пищеварительными ферментами и обедненного бикарбонатами. Секретин и ХЦК взаимодействуют между собой и усиливают конечный результат, потенцируя влияние друг друга.

ХЦК является наиболее распространенным нейротрансмиттером в центральной и периферической нервной системе. В слизистой оболочке тонкой кишки выявлены три молекулярные формы ХЦК, различающиеся по числу аминокислотных остатков: ХЦК-8, ХЦК-12 и ХЦК-33. На ХЦК-8 приходится 60–70% от общего пула гормона. Имеются данные, свидетельствующие об увеличенной экспрессии предшественника

ХЦК при определенных нейроэндокринных опухолях и саркомах, а также о нарушении секреции ХЦК при целиакии и булимии [13, 14].

ХЦК стимулирует экзокринную секрецию ПЖ посредством активации рецептора к ХЦК-1 [1, 2]. ХЦК связывается с рецепторами, которые экспрессированы на ацинарных клетках ПЖ. Эти рецепторы соединены с гетеротримерными G-белками, такими как G_{α_d} и $G_{\alpha_{12/13}}$ [19], которые активируют фосфолипазу С и небольшие ГТФазы [20, 21]. Действие ХЦК может быть прямым, через рецепторы, или косвенным – через эфферентные волокна блуждающего нерва, присутствующие в ПЖ.

ХЦК выступает медиатором в разнообразных процессах, происходящих в организме, в том числе в пищеварении [22]. Он является регулятором поведенческих физиологических актов, обладает свойствами антидепрессантов, имеет отношение к эмоциям страха и патогенезу шизофрении и влияет на пищевое поведение человека, вызывая чувство сытости, контролируя аппетит. ХЦК тормозит моторику ЖКТ и секрецию кислоты в желудке [12, 14]. Другой важнейшей функцией ХЦК является стимулирование сокращения желчного пузыря. Эта функция гормона позволяет одновременно согласовывать действие желчных кислот с липолитическими ферментами [16]. В органах ЖКТ ХЦК продуцируется I-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. Кроме того, ХЦК обнаружен в панкреатических островках и разных кишечных нейронах [11].

В настоящее время появились доказательства того, что ХЦК может непосредственно действовать на нейроны, расположенные в ганглиях блуждающего нерва [23], активировать их и стимулировать экзокринную секрецию ПЖ [24]. P.Phillips и соавт. [25] выявили новый механизм действия ХЦК на ПЖ. Было установлено, что звездчатые клетки ПЖ крыс и людей через рецепторы к ХЦК-1 и ХЦК-2 могут синтезировать и выделять ацетилхолин. В результате серии экспериментов было обнаружено, что в совместной культуре звездчатых и ацинарных клеток ХЦК-8 стимулировал высвобождение ацетилхолина из звездчатых клеток, которое приводило к синтезу амилазы ацинарными клетками. Блокада мускариновых рецепторов на ацинарных клетках предотвращала высвобождение амилазы в смешанной культуре.

Было показано, что экзогенный и эндогенный ХЦК предотвращает повреждение желудка, что позволило предположить, какую именно роль высвобождение играет в защите слизистой желудка [22, 26]. В настоящее время показано, что ХЦК также может оказывать защитное действие на β -клетки ПЖ. Однако точные механизмы этого процесса окончательно не изучены [5, 27].

Показано, что синтез и секреция гастроинтестинальных гормонов может значительно нарушаться при разных заболеваниях ПЖ, и особенно при осложненном течении [28].

Гастрин

Гастрин – это гормон, вырабатываемый в первую очередь G-клетками в желудке, где он функционирует, чтобы стимулировать секрецию кислоты париетальными клетками. Наибольшая концентрация этих клеток находится в области пилорических желез антрального отдела желудка, однако их выявляют в эндокринных клетках дна желудка и верхних отделах тонкой кишки [11].

Показано, что в ПЖ у человека гастрин экспрессируется в эмбриональном периоде в островковых клетках и исчезает после рождения через 3 мес. Появление гастрина в более поздний период связывают с развитием гастринсекретирующих нейроэндокринных опухолей (гастрином), большинство из которых является злокачественными [6, 14].

Гастрин увеличивает секрецию ХЦК, соматостатина и ряда других гастроинтестинальных гормонов, а так-

же секрецию кишечных и панкреатических ферментов [29]. Его основное действие связано с тем, что он создает условия для перехода кислой среды в щелочную по механизму прямой-обратной связи.

Высокий уровень соляной кислоты ингибирует синтез гастрин в желудке. Простагландин Е, эндогенные опиоиды – эндорфин, кальцитонин способны снижать уровень этого гормона. Соматостатин угнетает секрецию гастрин, так же как и других панкреатических и кишечных пептидов [11, 30].

Грелин

Грелин – пептид, который в основном секретируется в клетках слизистой оболочки желудка. Развитие методов молекулярной биологии позволило выявить в островках Лангерганса клетки, способные продуцировать грелин [31].

Биологическая активность грелина связана с приемом пищи – его концентрация увеличивается до приема пищи, а затем быстро падает. Показано, что в дополнение к регулированию потребления пищи грелин модулирует гомеостаз глюкозы [32, 33]. При внутривенном введении производных грелина в разных дозах секреция инсулина снижается, так же как и уровень С-пептида. Механизм снижения грелин-индуцированной секреции инсулина еще не ясен. Однако в экспериментальных условиях выявлено, что грелин действует через разобщение сигнальных AMPK–UCP2 путей [34].

Инкретины

Глюкагон-подобный пептид-1 и глюкозо-инсулино-тропный полипептид относятся к инкретинам. Они контролируют секрецию инсулина, глюкагона, соматостатина и снижают уровень глюкозы. Действие этих гормонов прекращается путем ферментативного расщепления специфическим ферментом дипептидил-пептидазой-4 [3].

При исследовании инкретинов было показано, что эти гормоны увеличивают количество β-клеток, уменьшают массу α-клеток и подавляют секрецию глюкагона. Изучение диабета позволило предположить, что существует взаимосвязь уровня экспрессии и локализации рецепторов к данному пептиду на клетках ПЖ. Однако полученные данные противоречивы, и исследования пока находятся в самом начале [35].

Резюмируя изложенное, необходимо отметить многообразие функций и тесные межорганные взаимосвязи ПЖ, тонкой кишки и центральной нервной системы. Секреция ПЖ контролируется комплексом нервных, паракринных и эндокринных путей, поэтому важно понять, как контролируются и интегрируются эти сигналы в здоровом организме и при патологии, что может быть использовано при разработке новых лекарственных препаратов для лечения таких заболеваний, как панкреатит, диабет, ожирение и их осложнений.

Литература

1. Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29 (5): 517–22.
2. Husain S, Thrower E. Molecular and cellular regulation of pancreatic acinar cell function. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 466–71.
3. Lee YS, Jum HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* 2014; 63 (1): 9–19.
4. Malaisse WJ. Paracrine control of glucagon release by somatostatin (Review). *Int J Mol Med* 2014; 33 (3): 491–8.
5. Lavine JA, Raess PW, Stapleton DS et al. Cholecystokinin is up-regulated in obese mouse islets and expands β-cell mass by increasing β-cell survival. *Endocrinology* 2010; 151: 3577–88.
6. Suissa Y, Magenbeim J, Stolovich-Rain M et al. Gastrin: a distinct fate of neurogenin 3 positive progenitor cells in the embryonic pancreas. *PLoS One* 2013; 8 (8): e70397.
7. Sancho V, Nuñez-Berenguer B, Jensen RT. The Src-kinase Yes is activated in pancreatic acinar cells by gastrointestinal hormones/ne-

- urotransmitters, but not pancreatic growth factors, which stimulate its association with numerous other signaling molecules. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823 (8): 1285–94.
8. Mizuno N, Itoh H. Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways. *Neurosignals* 2009; 17: 42–54.
9. Ахмаев ИГ. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений. *Клин. медицина*. 1997; 2: 28–30.
10. Пальцев МА, Иванов АА, Северин СЕ. Межклеточные взаимодействия. М., 2003.
11. Уголев АМ, Радбиль ОС. Гормоны пищеварительной системы. М.: Наука, 1995.
12. Ткаченко ЕВ, Варванина ГГ. Гормональная составляющая патогенеза желудочно-кишечных заболеваний. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 2: 27–30.
13. Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G183–8.
14. Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Goetze JP, Hansen TV. The biology of cholecystokinin and gastrin peptides. *Curr Top Med Chem* 2007; 7 (12): 1154–65.
15. Chey WY, Chang TM. Secretin: historical perspective and current status. *Pancreas* 2014; 43 (2): 162–82.
16. Mössner J. New advances in cell physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas. *Dig Dis* 2010; 28 (6): 722–8.
17. Iannicelli E, Carbonetti F, Di Pietropaolo M et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography with secretin-stimulation in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm: a paradigmatic case report. *Case Rep Radiol* 2014; 13: 820359.
18. Poitras P, Gingras MH, Rehfeld JF. Secretin-stimulation test for gastrin release in Zollinger–Ellison syndrome: to do or not to do? *Pancreas* 2013; 42 (6): 903–4.
19. Yule DI, Baker CW, Williams JA. Calcium signaling in rat pancreatic acinar cells: a role for Gaq, Ga11, and Ga14. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999; 276: G271–9.
20. Mizuno N, Itoh H. Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways. *Neurosignals* 2009; 17: 42–54.
21. Williams JA, Chen X, Sabbatini ME. Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E405–14.
22. West SD, Mercer DW. Cholecystokinin-induced gastroprotection: a review of current protective mechanisms. *Dig Dis Sci* 2004; 49 (3): 361–9.
23. Mussa BM, Sartor DM, Verberne AJM. Dorsal vagal preganglionic neurons: differential responses to CCK1 and 5-HT3-receptor stimulation. *Auton Neurosci* 2010; 156: 36–43.
24. Ouyang C, Logsdon CD. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology* 2004; 127: 957–69.
25. Phillips PA, Yang L, Shulkes A et al. Pancreatic stellate cells produce acetylcholine and may play a role in pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 17397–402.
26. Abdalla EE. Gastrin, Secretin, GIP and VIP Alter Levels of IL-2 and IFN-gamma in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells under Various Culture Conditions. *Iran J Immunol* 2008; 2: 107–14.
27. Williams JA. Receptor-mediated signal transduction pathways and the regulation of pancreatic acinar cell function. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 573–9.
28. Винокурова ЛВ, Дроздов ВН, Ткаченко ЕВ. и др. Этиология и патогенез повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите. *Терапевт. арх.* 2009; 2: 65–71.
29. Asburt HL, Varro A, Dimaline R. Regulation of mammalian gastrin/CCK receptor (CCK2R) expression in vitro and in vivo. *Exp Physiol* 2008; 93 (2): 223–36.
30. Dockray GJ. Clinical endocrinology and metabolism. *Gastrin Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18 (4): 555–68.
31. Wierup N, Sundler F, Heller RS. The islet ghrelin cell. *J Mol Endocrinol* 2013; 52 (1): R35–49.
32. Granata R, Baragli A, Settanni F et al. Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas. *J Mol Endocrinol* 2010; 45: 107–18.
33. Tong J, Prigeon RL, Davis HW et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes* 2010; 59: 2145–51.
34. Wang Y, Nishi M, Doi A et al. Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK–UCP2 pathway in β-cells. *FEBS Lett* 2010; 584: 1503–8.
35. Kamo K, Shinozaki Y, Furukawa K, Sasaki H. Potential correlation between plasma total GIP levels and body mass index in Japanese patients with types 1 or 2 diabetes mellitus. *Endocrin J* 2012; 59 (4): 353–63.