**Гастроинтестинальные гормоны**

**I. Введение.**

Функционирование пищеварительной системы, сопряжение моторики, секреции и всасывания регулируются сложной системой нервных и гуморальных механизмов. Выделяют три основных механизма регуляции пищеварительного аппарата: центральный рефлекторный, гуморальный и локальный. Центральные рефлекторные влияния в большей мере выражены в верхней части пищеварительного тракта. По мере удаления от ротовой полости их участие снижается, однако возрастает роль гуморальных механизмов. Особо выражено это влияние на деятельность желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, желчеобразование и желчевыведение. В тонкой и особенно толстой кишке проявляются преимущественно локальные механизмы регуляции (за счет механических и химических раздражений). [7]

Большую роль в гуморальной регуляции пищеварительными функциями играют гастроинтестинальные гормоны. Эти вещества продуцируются эндокринными клетками слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и представляют собой пептиды и амины. Гастроинтестинальные гормоны оказывают регуляторные влияния на клетки-мишени различными способами: эндокринным (доставляются к органам-мишеням общим и региональным кровотоком) и паракринным (диффундируют через интерстициальную ткань к рядом или близко расположенной клетке). [4]

Некоторые из этих веществ продуцируются нервными клетками и играют роль нейротрансмиттеров. Гастроинтестинальные гормоны участвуют в регуляции секреции, моторики, всасывания, трофики, высвобождения других регуляторных пептидов, а также оказывают общие эффекты: изменения в обмене веществ, деятельности сердечно-сосудистой и эндокринной систем, пищевом поведении. [4]

16 января 1902 г. Bayliss и Starling показали, что даже после перерезки всех нервных связей между органами введение кислоты в тонкий кишечник стимулирует секрецию поджелудочной железы. Сделав правильный вывод относительно возможной природы этого "ненервного" механизма, они приготовили экстракт слизистой оболочки тонкого кишечника и показали, что при внутривенном введении он стимулирует панкреатическую секрецию, тогда как при введении экстракта толстого кишечника этого эффекта не наблюдается. Bayliss и Starling поняли, что они открыли не только новое вещество - секретин, но и ввели новое понятие о регуляции деятельности организма посредством "химической информации из крови", т. е. гормонами. Таким образом родилась эндокринология, в частности, эндокринология пищеварения. В результате исследования неочищенных экстрактов, помимо секретина, были выделены и химически охарактеризованы следующие пептиды: гастрин - Edkins, холецистокинин - Ivy, вещество Р - Euler и Gaddum, панкреозимин (позднее была выявлена его идентичность холецистокинину) - Harper, мотилин - Brown, желудочный ингибиторный пептид (GIP - gastric inhibitory peptide) - Brown, вазоактивный кишечный пептид (VIP - vasoactive intestinal peptide) - Said и Mutt. В 1964 г. Gregory и сотр. представили аминокислотную последовательность гастрина, а затем появились сообщения о последовательности аминокислот в молекулах секретина (Mutt, 1970), холецистокинина (Mutt, 1971), вещества Р (Chang, 1973), GIP (Brown, 1971), мотилина (Brown, 1973) и VIP (Mutt, 1974). На основании гомологичной последовательности аминокислот гастрин и холецистокинин были отнесены к одному химическому семейству, а секретин, GIP, VIP и панкреатический глюкагон - к другому.[5]

С появлением радиоиммунологических методов стало возможным выявление клеток, продуцирующих и накапливающих различные пептиды. В 1968 г. McGuigan идентифицировал гастринсодержащие или G-клетки в слизистой оболочке антрального отдела желудка. Начиная с этого времени, Pearse, Polak, Solcia и соавт. обнаружили клетки, которые реагируют с антителами к каждому из пептидов, экстрагированных из кишечника. Оказалось, что для каждого пептида есть отдельные клетки, продуцирующие и накапливающие этот пептид, причем эти клетки определенным образом распределены по длине кишечника: одни - в ограниченных участках, другие - на всем его протяжении. Было также показано, что не только кишечник, но и другие органы содержат клетки, реагирующие с антителами к кишечным пептидам; и наоборот, в кишечнике есть клетки, которые реагируют с антителами к пептидам, выделенным из других органов (глюкагону поджелудочной железы, бомбезину из кожи лягушки, соматостатину и нейротензину гипоталамуса; в головном мозге и в кишечнике выявляются вещество Р (Euler и Gaddum, 1931) , гастрин, VIP, энкефалин).[5]

Гастроинтестинальные гормоны, таким образом, в настоящее время рассматриваются как часть единой системы гуморальной регуляции организма, осуществляемой единой системой клеток химической информации, в которой одни и те же или сходные пептиды или амины могут использоваться для нейрокринной, паракринной и эндокринной передачи.[1]

**II. Характеристика эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта.**

Большую роль в развитии учения об интестинальных гормонах сыграли работы A. Pearse (1968-1972), посвященные своеобразной системе клеток, названной APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Эти клетки (апудоциты) имеют общую цитохимическую характеристику, связанную с синтезом, накоплением, секрецией полипептидов и аминов и характеризуются, в первую очередь, высоким содержанием аминов, способностью к усвоению (Uptake) предшественников (Precursor) аминов из окружающей среды и наличием фермента декарбоксилазы (Decarboxylase). Эмбриологические исследования позволили предположить, что первичные клетки системы APUD происходят из нервного гребешка и вторично внедряются в соответствующие органы - переднюю долю гипофиза, щитовидную железу, желудочно- кишечный тракт и бронхиальную систему.[1]

Эндокриноподобные клетки, разбросанные среди эпителиальных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, во многом отличаются от клеток, сконцентрированных в эндокринных железах. В отличие от последних, эти клетки не имеют никаких специальных или предпочтительных взаимоотношений с капиллярами, а неспособность желудочных А-клеток реагировать на стимуляторы, активизирующие А-клетки поджелудочной железы, свидетельствует также и о различии в их иннервации. Большинство эндокриноподобных клеток слизистой оболочки пилорической части желудка и тонкого кишечника непосредственно контактирует с просветом своим рецепторным полюсом, в котором находятся также супрануклеарный пластинчатый комплекс Гольджи и базальные секреторные гранулы (диаметром 100-300 нм), т. е. видна четкая морфологическая полярность. Содержимое просвета желудочно-кишечного тракта может служить для этих клеток источником информации о количестве, природе, состоянии пищи и продуктов ее переваривания. В слизистой оболочке дна желудка эндокринные клетки не соприкасаются с содержимым просвета и поэтому не реагируют на стимуляторы, активные в отношении эндокринных клеток пилорического отдела. Секреторные гранулы выделяются на базальной поверхности апудоцита или вдоль нижней части его боковой поверхности. Выделению секреторных продуктов в просвет желудочно-кишечного тракта препятствует тот факт, что интерстициальные пространства и канальцы (образованные внедряющимися над базальной пластинкой клетками), через которые осуществляются местные эндокринно-экзокринные, а также межэндокринные корреляции, в верхней (юксталюминальной) части боковой поверхности эпителиальных клеток закрыты соединительными комплексами. Активные пептиды и амины, выделяемые эндокриноподобными клетками, могут, не поступая в кровь (не осуществляя истинно эндокринного влияния), взаимодействовать с некоторыми мишенями, в том числе с нервными окончаниями, гладкомышечными клетками, стенкой сосудов, осуществляя местную (паракринную) регуляцию.[5],[4] Общими характеристиками клеток APUD также являются: 1) флюрогеннные амины (катехоламины, 5-гидрокситриптамин), усвоение предшественников аминов (ДОФА), декарбоксилирование аминокислот; 2) боковые цепи карбоксильных групп (маскированная метахромазия); 3) аргирофилия; 4) ?-глицерофосфатдегидрогеназы, неспецифические эстеразы, холинэстеразы; 5) специфическая иммунофлюоресценция. [1]

В настоящее время используется классификация эндокриноподобных клеток, принятая на Международном симпозиуме по гастродуоденальной патофизиологии в Болонье в марте 1973 г. Эта классификация предусматривает выделение в желудке 6 типов эндокринных клеток: ЕС - энтерохромаффинные, G - вырабатывают гастрин (и незначительное количество АКТГ), ECL (энтерохромаффиноподобные), А-подобные (напоминающие А-клетки поджелудочной железы, вырабатывающие глюкагон), D и D1; в тонкой кишке - ЕС, S (вырабатывают секретин), EG - вырабатывают энтероглюкагон, G, I, D, D1. Дальнейшие исследования позволили довести число клеток, принадлежащих к APUD, до 36, из которых 18 определенно являются производными нейральной или специализированной (placodal) эктодермы (A. Pearse, T. Takor Takor, 1976) (источник остальных 18 остается неизвестным), что свидетельствует о том, что клетки APUD представляют собой третье подразделение нервной системы (помимо соматического и автономного).[1] Один из более поздних вариантов классификации эндокринных клеток кишечника (Varese, 1977), приведен в следующей таблице: [5]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Поджелудочная железа | желудок | Тонкий кишечник | Толстый кишечник | Продукт, предполагаемый или установленный |
| Окисляющая часть | Пилорическая часть | Верхний отдел | Нижний отдел |
| Р | Р | Р | Р | Р | Р | Бомбезин? допамин? вещество Р - ЕС1  |
| ЕС | ЕС | ЕС | ЕС1-2 | ЕС | ЕС | 5ГТ, мотилин – ЕС2, другие? |
| D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | VIP или VIP-подобный пептид |
| F | (F) | F | (F) | F | F | Панкреатический пептид |
| D | D | D | D | (D) | (D) | Соматостатин |
| B |   |   |   |   |   | Инсулин |
| A | A |   | (?) |   |   | Глюкагон |
| (X) | X | (X) |   |   |   | Неизвестный |
|   | ECL |   |   |   |   | НЕ или 5ГТ, пептид? |
| (G) |   | G | (G) |   |   | Гастрин |
|   |   |   | S | (S) |   | Секретин |
|   |   |   | I | I |   | Холецистокинин |
|   |   |   | K | K |   | GIP |
|   |   |   | (N) | N |   | Нейротензин |

Большой интерес представляет проблема апудом - поражений клеток системы APUD типа гиперплазии или неоплазии (аденомы, аденоматозная гиперплазия, карциноид, карцинома). В настоящее время цитологическое изучение опухолей из эндокриноподобных клеток кишечника или опухолей APUD в целом не завершено.

Карциноидные опухоли и карциномы клеток системы APUD пищеварительного тракта часто атипичны, медленно растут. Апудомы секретируют гуморальные факторы, как и их праклетки. Секреторная способность клеток системы APUD велика и весьма вариабельна как в качественном, так и в количественном отношении. Злокачественные апудомы могут продуцировать необычные гормоны, имеющие иные свойства, чем нормальные гормоны. Нередко опухоли синтезируют несколько гормонов, происходящих из клеток различных типов, что свидетельствует о родстве APUD-клеток и продуцируемых ими гормонов. Однако с клинической точки зрения картина чаще всего определяется влиянием одного гормона, остальные определяются биохимически или же вступают в далеко зашедшей стадии заболевания. Индивидуальные апудомы описываются по выделяемым ими факторам: инсулинома, глюкагонома, гастринома, випома и т.д. Если апудомы секретируют ряд факторов, их название оказывается более сложным, например, апудомы, секретирующие АКТГ (МСГ, гастрин). [2]

При наличии той или иной апудомы в организме возникает избыток активности продуцируемого ее клетками гормона, приводящий к развитию определенного синдрома: гастринома - синдром Золлингера-Эллисона, випома - Вернера-Моррисона, апудома, продуцирующая АКТГ - синдром Кушинга, АДГ - Швартца-Бартера и т.д.[2]

Проблема диагностики апудом достаточно сложна. Ниже приводится контрольный список клинических состояний, характерных для различных апудом, происходящих из пищеварительного тракта.[1]

|  |  |
| --- | --- |
| Клиническое состояние | Возможная апудома |
| Язвенная болезнь (пептическая) | Паратиреоидная аденома Гастринома |
| Диарея | Карциноидная опухоль Випома Гастринома Медуллярная карцинома |
| Обстипация | Паратиреоидная аденома Энтероглюкагонома |
| Гипогликемия | Инсулинома |
| Гипергликемия | Глюкагонома Энтероглюкагонома Гастринома Кортикотрофинома Феохромоцитома |
| Гипокалиемия | Випома |
| Ацидоз | Эктопическая кортикотрофинома |
| Мигрирующий дерматит | Глюкагонома |

Клиническое состояние Возможная апудома Язвенная болезнь (пептическая) Паратиреоидная аденома Гастринома Диарея Карциноидная опухоль Випома Гастринома Медуллярная карцинома Обстипация Паратиреоидная аденома Энтероглюкагонома Гипогликемия Инсулинома Гипергликемия Глюкагонома Энтероглюкагонома Гастринома Кортикотрофинома Феохромоцитома Гипокалиемия Випома Ацидоз Эктопическая кортикотрофинома Мигрирующий дерматит Глюкагонома

**III. Характеристика гастроинтестинальных гормонов.**

Практически все гастроинтестинальные пептиды характеризуются множественностью (гетерогенностью) своих структурных форм, циркулирующих в кровеносном русле. Они состоят из фрагментов с различной длиной полипептидной цепочки белков-предшественников (прогормонов). В наиболее изученной ситуации с гастрином показано, что обе его основные структурные формы (Г-17 и Г-34) обнаруживаются в одной и той же инкреторной клетке, обе выделяются в кровь и обе биологически активны, хотя и в разной степени. "Период полужизни" для всех гастроинтестинальных гормонов измеряется минутами. Продукты элиминации с мочой большинства желудочно-кишечных гормонов биологически неактивны (исключением является урохолецистокинин, действие которого на изолированный желчный пузырь морской свинки аналогично эффекту циркулирующего в крови холецистокинина-панкреозимина).[2] Ниже приведена характеристика основных гастроинтестинальных гормонов.

Гастрин. Синтезируется G-клетками, расположенными в слизистой оболочке антральной части желудка (в средней зоне пилорических желез) и в криптах, ворсинках, бруннеровых желез двенадцатиперстной кишки. Антральные G-клетки образуют преимущественно 17-аминокислотную молекулу гастрина, биологически наиболее активную, а дуоденальный гастрин у человека - это главным образом Г-34 с его значительно меньшим, чем у Г-17 биологическим эффектом. Еще две молекулярных формы гастрина (Г-13 и гастрин с числом аминокислотных групп более 34) синтезируются G-клетками в небольших количествах и существенного физиологического значения не имеют. [1]

В катаболизме гастрина значительную роль играют тонкая кишка и почки, существенно меньшее значение для деградации натурального гастрина имеет печень. Наряду с основным типом действия гастрина на секреторную активность желудка - путем прямого стимулирования обкладочных и главных клеток после связывания с их рецепторами - в последние годы обсуждается опосредованное центральной нервной системой влияние гастрина на функции желудка. Практически все исследователи не сомневаются в превалирующей роли эндокринного типа механизма действия гастрина, т.е. прямого влияния синтезированного G-клетками и поступившего в кровь гастрина на ткани-мишени (желудок, поджелудочную железу). Повышение интрагастрального рН - физиологический стимул инкреции гастрина.[2]

Гастрин и его синтетический пентапептид (пентагастрин, воспроизводящий по существу все эффекты антрального гормона) значительно усиливают функциональную активность массы обкладочных и главных клеток фундальной слизистой оболочки, вызывают зависящий от скорости инкреции эндогенного гормона или дозы вводимого извне гастрина (пентагастрина) прирост дебита соляной кислоты и пепсина. Поскольку кровоснабжение слизистой оболочки желудка в существенной мере обеспечивает ее функциональную активность, следует отметить выявленное не только в опытах на животных, но и в исследованиях у человека закономерное усиление пентагастрином кровотока в фундальной части слизистой оболочки желудка.[2]

Гастрин и пентагастрин повышают у человека включение 3Н-тимидина в ДНК-синтезирующие эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка, что указывает на реальное трофическое влияние антрального гормона на эту слизистую оболочку. Показано усиление поступления простагландина Е2 в желудочный сок как у животных, так и у человека после введения гастрина или пентагастрина. Этот факт дополняет сведения о трофическом действии гастрина на слизистую желудка, так как простагландины обладают цитопротекторными свойствами по отношению к гастродуоденальной слизистой оболочке.[2]

Гастрин и пентагастрин повышают тонус нижнепищеводного сфинктера, усиливая барьерную функцию этой преграды для желудочно-пищеводного заброса.[2]

Было показано трофическое влияние гастрина на экзокринную ткань поджелудочной железы. При внутривенном введении гастрина и пентагастрина животным и человеку отмечается значительное повышение концентрации и дебита панкреатических бикарбонатов и ферментов.[2] Кроме того, описано потенцирование гастрином стимулирующего действия панкреозимина на секрецию панкреатических ферментов и секретина - на панкреатическое бикарбонатовыделение.[1]

По данным Днепропетровского НИИ гастроэнтерологии (1977) гастрин и пентагастрин (а также секретин и панкреозимин) обладают анальгетическим и антиастеническим морфиноподобным действием при заболеваниях органов пищеварения, продолжающимся от 5 ч до 2-3 суток после внутривенного, внутримышечного, интраназального или сублингвального введения препарата.[1]

При гипергастринемии (гастринома и антральная гиперплазия G-клеток) развивается синдром Золлингера-Эллисона, включающий в себя в качестве основных признаков небетаклеточную опухоль островков Лангерганса поджелудочной железы, резкое увеличение секреции желудком соляной кислоты, диарею (обусловленную образованием в двенадцатиперстной кишке кислой среды, неблагоприятной для действия панкреатических и кишечных ферментов; ингибиторным влиянием гастрина на всасывание в тонкой кишке воды и солей; желудочной метаплазией в слизистой оболочке тонкой кишки) и тяжелого течения множественные гастродуоденальные (в трети случаев - еюнальные) язвы, часто ослжняющиеся геморрагиями, перфорацией, пенетрацией в соседние органы, склонные к рецидивированию после операции резекции желудка.[2]

Нарушение инкреции гастрина отмечается при хроническом гастрите, хроническом дуодените, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, демпинг-синдроме и некоторых других заболеваниях желудочно-кишечного тракта.[2],[3]

Секретин. Одноцепочечный полипептид, состоящий из 27 аминокислот, расположение 14 из которых аналогично глюкагону. Молекулярная масса секретина - 3035. В отличие от других гастроинтестинальных гормонов, биологической активностью обладает лишь нативная молекула секретина, фрагменты молекулы биологически неактивны.[1] У человека наибольшее количество секретина вырабатывается в S-клетках двенадцатиперстной кишки, в меньшей мере синтезируется он такими же клетками, локализованными в тощей кишке и антральном отделе желудка. Физиологическим стимулом инкреции секретина является снижение рН в полости двенадцатиперстной кишки менее 4,5, что наблюдается после интрадуоденального поступления желудочного сока. Глюкоза, жиры и белки инкрецию секретина не стимулируют. Для секретина строго доказан эндокринный тип действия, наиболее специфичные рецепторы его - в клетках мелких протоков экзокринной ткани поджелудочной железы.[2]

Основное действие секретина - увеличение объема жидкой части панкреатического секрета, концентрации и количества бикарбонатов в нем, что наблюдается у человека уже через 2-3 минуты после внутривенной инъекции или начала внутривенной инфузии секретина. Следствием является увеличение интрадуоденального рН - создание щелочного оптимума для активности панкреатических ферментов.[2]

Секретин не является адекватным возбудителем панкреатического ферментовыделения, однако способствует "вымыванию" накопившихся в панкреатических протоках ферментов обильным жидким панкреатическим секретом.[2]

Среди прочих эффектов секретина:

1. некоторое стимулирование инкреции инсулина ?-клетками островковой ткани поджелудочной железы;[2]

2. закономерное торможение секреции соляной кислоты и усиление выделения пепсиногена в составе желудочного сока;[2]

3. усиление выделения гликопротеидов желудочной слизи;[2]

4. снижение внутриполостного давления в желудке, замедление эвакуации желудочного сока в двенадцатиперстную кишку;[2]

5. повышение тонуса пилорического [2] и кардиального [1] сфинктеров;

6. увеличение желчевыделительной активности гепатоцитов (холеретический эффект);[2]

7. потенцирование стимулирующего действия панкреозимина на сокращение гладкой мускулатуры желчного пузыря;[1]

8. ингибирование моторики тонкого кишечника и абсорбции воды и натрия в кишечнике;[2]

9. стимуляция моторики толстого кишечника;[1]

10. снижение уровня гастринемии (парадоксальный эффект секретина в виде повышения еще более исходно увеличенной гастринемии - один из важнейших диагностических признаков синдрома Золлингера-Эллисона).[2]

Доказан ряд эффектов секретина у человека, выходящих за рамки влияний на органы пищеварения. Так, секретин усиливает выработку околощитовидными железами паратгормона, усиливает почечную гемодинамику и проявляет свойства диуретика, влияет на газовый состав крови, повышая парциальное давление кислорода [2], стимулирует липолиз.[1]

Нарушение инкреции секретина играет роль в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического дуоденита.[2],[3]

Холецистокинин-панкреозимин (ХКП). Еще в 1928 г. Айви (Ivy) и Олдберг (Oldberg) обозначили термином "холецистокинин" экстрагируемый из слизистой оболочки кишечника гормональный фактор, вызывающий сокращение желчного пузыря. Спустя 15 лет Харпер (Harper) и Рейпер (Raper) сообщили о стимулировании экстрактом из тонкокишечной слизистой оболочки секреции панкреатических ферментов и назвали ответственный за этот эффект гормон панкреозимином. Классические исследования по очистке препаратов холецистокинина и панкреозимина, проведенные в 1964 г. (Jorpes, Mutt), выявили структурную идентичность их: это привело к обозначению "холецистокинин-панкреозимин".[1]

Гормон обнаружен в инкреторных I-клетках дуоденальной, еюнальной и, значительно в меньшей мере, илеальной слизистой оболочки, закономерно выявляется и головном мозгу. Его молекула состоит из 33 аминокислот. Последующим воздействием трипсина на эту молекулу был получен СООН-терминальный октапептид ХКП, обладающий активным действием на мышцу желчного пузыря и панкреатическую секрецию ферментов. Нейротрансмиттерная роль ХКП изучена значительно меньше, чем эффекты гормонального типа (имеются данные о роли ХКП в регуляции аппетита).[2]

Ведущими эффектами ХКП являются мощное усиление моторики желчного пузыря и значительное стимулирование панкреатической секреции ферментов. Синхронное с сокращением желчного пузыря расслабление сфинктера Одди способствует после введения ХКП внутривенно или интрадуоденального введения реализаторов инкреции эндогенного ХКП (жировые и пептидные компоненты пищи, а также желчные кислоты) поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку. Туда же выделяются стимулированные эндогенным или экзогенным ХКП панкреатические ферменты, создаются оптимальные условия для расщепления пищевых продуктов.[2]

Не влияя сам по себе на панкреатическое выделение бикарбонатов, ХКП у человека потенцирует (хотя и умеренно) специфическое стимулирующее действие секретина на этот процесс. Являясь одним из главных медиаторов функционирования "энтеропанкреатической оси", ХКП повышает инкрецию поджелудочной железой инсулина и панкреатического полипептида.[2]

Гастротропные эффекты ХКП не во всем совпадают с действием секретина. Выделение соляной кислоты, внутрижелудочное давление и скорость опорожнения желудка оба кишечных гормона однотипно снижают. Содержание пепсина в желудочном соке ХКП, в отличие от секретина, уменьшает. На тонус кардиального сфинктера секретин влияет, как отмечалось выше, стимулированием, а ХКП расслабляет мышцу этого сфинктера, снижая тонус его.[2]

Нарушение инкреции ХКП и секретина (например, при атрофическом дуодените) приводит к развитию синдрома инкреторной дуоденальной недостаточности ("болезнь дуоденальной недостаточности", "дисгормональная пищеварительная астения", "интестинальная эндокринопатия"), характеризующегося уменьшением интрадуоденального выделения панкреатических ферментов и бикарбонатов, а также снижением моторной активности желчного пузыря и желчевыводящих путей, в связи с чем появляется следующий симптомокомплекс: связанные с приемами пищи общая слабость, потливость, повышенное чувство голода, диарея, изменения настроения и раздражительность, неприятные ощущения в области сердца, гиперемия лица после еды, тахикардия и лабильность сердечной деятельности, артериального давления.[2]

Мотилин. Состоящий из 22 аминокислотных остатков гормональный полипептид был выделен в 1978 г. из дуоденальной слизистой оболочки, биосинтез его связан с одним из типов энтерохромаффинных клеток (ЕС2). У человека инкреция мотилина стимулируется жирами, а перорально или интрадуоденально введенная глюкоза тормозит выделение гормона. Получены данные об усилении инкреции мотилина растяжением желудка, а также после ацидификации двенадцатиперстной кишки.[2]

Единственной доказанной функцией мотилина является регулирование им желудочно-кишечной моторики путем непосредственного воздействия полипептида на стимулирующие рецепторы в/на мышечных клетках. Мотилин увеличивает тонус нижнепищеводного сфинктера, ускоряет опорожнение желудка и усиливает сократительную активность толстого кишечника.[2]

В литературе отражены единичные исследования (S. Konturek) о влиянии мотилина на секрецию соляной кислоты и пепсина. Мотилин вызывает зависящее от доз повышение базальной секреции соляной кислоты и пепсина, секреции поджелудочной железой бикарбонатов; при введении постоянной дозы мотилина на фоне стимуляции пентагастрином, гистамином или пептоном мотилин, напротив, тормозит секрецию соляной кислоты и пепсина и секрецию панкреатических бикарбонатов, стимулированную секретином. Считается, что, поскольку мотилин высвобождается при подкислении двенадцатиперстной кишки, он вовлекается в механизм, действующий по типу обратной связи, контролирующий желудочную и панкреатическую секрецию.[2]

Гастроингибиторный пептид (ГИП, GIP). Гормональный полипептид с 43 аминокислотными остатками, молекулярной массой около 5100.[1] Подавляющее большинство синтезирующих ГИП эндокринных клеток (К-клеток) локализовано в двенадцатиперстной и начальном отделе тощей кишок у человека. Жиры и углеводы пищи - основной физиологический стимул инкреции ГИП.[2]

Впервые выделенный по признаку торможения желудочной секреции соляной кислоты у собак и у человека (Pederson, Brown, 1972), гормон получил название гастроингибиторного. В последующем было выяснено, что это не единственный и не основной его физиологический эффект. Наиболее существенно усиление им инкреции инсулина (поэтому аббревиатура "ГИП" иногда расшифровывается как "глюкозозависимый инсулинотропный полипептид"). Известно, что скорость и степень инкреции инсулина больше в случае поступления глюкозы в кишечник, чем после внутривенного введения глюкозы. ГИП - главный гуморальный фактор, ответственный за этот так называемый инкретиновый эффект. Кроме того, ГИП стимулирует высвобождение иммунореактивного глюкагона. Таким образом ГИП играет роль в патогенезе сахарного диабета. Также увеличение уровня ГИП может быть частично причиной поздней гипогликемии у некоторых больных с демпинг-синдромом.[2]

ГИП тормозит секрецию соляной кислоты желудка, стимулируемую пентагастрином, гастрином, инсулином, гистамином и приемом пищи, а также секрецию пепсина. Имеются данные об усилении секреции в подвздошной кишке и тощей кишке под действием ГИП, а также о торможении моторики желудка в области дна желудка и его антрального отдела.[1]

Уровень ГИП оказывается повышенным у больных хроническим панкреатитом, при некоторых формах ожирения, связанных с гиперинсулинизмом. Дефицит ГИП в патологических условиях наблюдается при целиакии.[1]

Энтероглюкагон. Образующие кишечный глюкагон эндокринные клетки (EG) относятся, в отличие от ?-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы (вырабатывающих панкреатический глюкагон), к открытому типу: их ворсинки обращены в просвет кишки. Контакт с растворами глюкозы, особенно гиперосмолярными, является наиболее мощным стимулятором для инкреции этими клетками энтероглюкагона. Слабее, чем глюкоза, усиливают инкрецию энтероглюкагона другие моносахариды - фруктоза, манноза, ксилоза. Показано усиление инкреции энтероглюкагона также поступающими в полость кишечника эстерифицированными триглицеридами. Если все ранее рассмотренные гормоны синтезируются в проксимальном отделе кишечника (двенадцатиперстной и тощей кишках) и лишь в незначительной степени - в подвздошной кишке, то энтероглюкагон - "дистальный кишечный гормон", он образуется почти исключительно в апудоцитах, локализованных в слизистой оболочке подвздошной кишки (немного энтероглюкагона обнаруживается в еюнальной слизистой и в илеальном сегменте и начальном отделе толстой кишки). Поступивший в кровь гормон по своим метаболическим эффектам близок к панкреатическому глюкагону и способствует усилению глюконеогенеза в печени.[2]

Панкреатический полипептид. Состоит из 36 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 4200.[1] У человека этот гормональный пептид обнаруживается только в поджелудочной железе - эндокринных клетках (F), расположенных и в островках Лангерганса, и в экзокринной ткани железы (79% всего количества гормона образуется инкреторными клетками зоны островков Лангерганса, 19% - в зоне ацинарной ткани и 2% - в мелких протоках). Подавляющее большинство клеток, синтезирующих панкреатический полипептид, расположено в области головки поджелудочной железы.[2] С возрастом содержание панкреатического полипептида в крови человека увеличивается.[1] В наибольшей степени усиливают из пищевых продуктов инкрецию панкреатического полипептида белки. Из гастроинтестинальных гормонов наибольшим действием, усиливающим инкрецию панкреатического полипептида, обладает холецистокинин-панкреозимин.[2]

Панкреатический полипептид тормозит внешнюю секрецию поджелудочной железы: после начала внутривенной инфузии панкреатического полипептида у здоровых людей отмечается уменьшение объема панкреатической секреции, концентраций и общего количества трипсина в дуоденальном аспирате, а также снижение содержания билирубина и желчи в нем. Снижает панкреатический полипептид не только базальное, но и стимулированное ХКП панкреатическое ферментовыделение (что является одним из примеров действия механизма обратной связи, если принять во внимание вышеописанный факт стимуляции инкреции панкреатического полипептида холецистокинином-пнкреозимином), а также стимулированное секретином желчевыделение.[2] На стимулированную секретином панкреатическую секрецию панкреатический полипептид оказывает двоякое действие: стимулирует при малых дозах секретина и тормозит при высоких.[1]

J. Polak и соавт. (1976) указали на то, что у многих больных с апудомами поджелудочной железы наблюдается повышение уровня панкреатического полипептида в крови, что может использоваться в диагностике панкреатических апудом и оценке реакций этих опухолей на лечение.[1]

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП, VIP). Состоит из 28 аминокислот.[1] Основная часть этого регуляторного пептида выделяется пептидергическими нервными окончаниями нервных ганглиев и сплетений (субмукозного - Мейсснеровского, и мышечного - Ауэрбаховского) пищеварительного тракта (преимущественно - в зоне толстой кишки). В то же время со всей определенностью доказана инкреция вазоактивного интестинального пептида специфическими эндокринными клетками (D1), расположенными не только в дуоденальной слизистой оболочке (откуда ВИП впервые был извлечен), но и в более дистальных отделах кишечника, а также в поджелудочной железе. Значительное количество ВИП синтезируется за пределами пищеварительной системы, в головном мозгу. Показано наличие мембранных рецепторов ВИП в гепатоцитах, ацинарных клетках поджелудочной железы, эпителиальных клетках кишечной слизистой оболочки. ВИП быстро инактивируется, срок "полужизни" гормона в крови измеряется двумя минутами. Важную роль в процессах его деградации играет печень. Стимулами для инкреции ВИП эндокринными кишечными клетками являются интрадуоденальное вливание человеку растворов соляной кислоты, растяжение кишечника.[2]

Эффекты ВИП могут быть представлены следующим образом:[2]

1. Сосудорасширяющее действие с артериальной гипотензией и умеренным инотропным влиянием на миокард.

2. Бронхорасширяющее влияние с усилением легочной вентиляции.

3. Расслабление мышцы нижнепищеводного сфинктера и мышцы фундальной части желудка.

4. Умеренное торможение секреции соляной кислоты и пепсина.

5. Секретиноподобное действие на внешнюю панкреатическую секрецию (увеличение жидкой части пнкреатического секрета и содержания бикарбонатов в нем).

6. Ускорение желчевыделения - холеретический эффект.

7. Умеренное торможение стимулированного ХКП сокращения желчного пузыря.

8. Торможение процессов всасывания в тонкой кишке воды.

9. Расслабление мышцы толстой кишки.

10. Усиление инкреции инсулина, глюкагона и соматостатина.

11. Возбуждение нейронов кортикального слоя головного мозга и нейронов спинного мозга.

В реальных физиологических условиях пептидергическая (ВИП-ергическая) иннервация кишечника и инкреторная активность локализованных в слизистой оболочке кишечника и поджелудочной железе D1-клеток выявляются в разной степени в зависимости от состава поступившей пищи, уровня функциональной активности органов пищеварения и согласуются во времени и выраженности с активностью других клеток, выделяющих гастроинтестинальные регуляторные пептиды. Эта сложная функциональная взаимосвязь является наглядным примером синхронных и последовательных реакций адаптации системы пищеварения, в которых посредниками служат желудочно-кишечные и панкреатические гормоны, а также нейротрансмиттеры. Применительно к ВИП нейротрансмиттерный способ действия выражен у человека намного больше, чем чисто гормональный.[2]

При образовании в организме випомы (островковоклеточной опухоли, продуцирующей ВИП) развивается синдром Вернера-Моррисона, описанный в 1958 г. как "панкреатическая холера" (синонимом является аббревиатура WDHA - по начальным буквам английских слов, характеризующих основные признаки заболевания: водная диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия). Если в случаях поноса у больных синдромом Золлингера-Эллисона стул, как правило, с большей или меньшей примесью жира вследствие инактивации кислотой панкреатической липазы в дуодено-еюнальном содержимом, то у больных синдромом Вернера-Моррисона характерна чисто водная диарея без примеси жира. Основой этой массивной водной диареи и вторичной по отношению к ней тяжелой гипокалиемии является нарушение всасывания в тонкой кишке воды и электролитов.[2]

ВИП может выделяться в повышенных количествах из пептидергических нервных окончаний в некоторых случаях опухолей нервной ткани типа ганглионевромы, что клинически протекает с синдромом водной диареи и требует дифференциации с панкреатическим синдромом Вернера-Моррисона.[2]

Соматостатин (GHIF - growth hormone inhibiting factor, SRIF - somatotropin-release inhibiting factor). Полипептид, состоящий из 14 аминокислот.[1] Концентрация соматостатина в островках Лангерганса поджелудочной железы превышают уровень его в тканях гипоталамической зоны головного мозга, из которых он впервые был экстрагирован (1973, P. Brazeau). Много соматостатина также в антральной слизистой оболочке желудка, существенно меньше - в кишечной слизистой оболочке. В целом 3/4 всего иммунореактивного соматостатина вырабатывается расположенными в органах пищеварения D-клетками, остальное количество вырабатывается в головном мозгу. В отличие от других полипептидных гормонов, молекула-предшественник соматостатина обладает определенной биологической активностью, которая в то же время во много раз менее выражена, чем у молекулы гормона. Срок "полужизни" гормона в крови измеряется 3-4 минутами.[2]

Можно выделить следующие стороны действия соматостатина у человека:[2]

1. Торможение базальной и стимулированной инкреции соматотропного гормона.

2. Торможение инкреции пролактина и АКТГ.

3. Торможение базальной и стимулированной инкреции инсулина, глюкагона и панкреатического полипептида путем прямого влияния на образующие их клетки поджелудочной железы.

4. Торможение инкреции всех изученных желудочно-кишечных гормонов: гастрина, секретина, ХКП, ГИП, ВИП, мотилина и энтероглюкагона.

5. Торможение инкреции кальцитонина.

6. Торможение выделения почками ренина.

7. Торможение желудочной секреции соляной кислоты и пепсина, секреции панкреатических бикарбонатов и ферментов.

8. Торможение гастродуоденальной и билиарной моторики.

Паракринные эффекты соматостатина непосредственно в зоне инкреции его (преимущественно в антральном отделе желудка и в поджелудочной железе) доказаны со всей определенностью, но значительно уступают по своему удельному весу эндокринным влияниям гормона - действию на органы и ткани после всасывания в кровь.[2]

**Список литературы.**

1. Гастроинтестинальные гормоны: научный обзор. - под. ред. проф. В. В. Меньшикова. Москва, 1978. - 123 с.

2. Геллер Л. И. - Основы клинической эндокринологии системы пищеварения. Владивосток: Издательство Дальневосточного университета, 1988. - 152 с.

3. Геллер Л. И., Глинская Т. П., Петренко В. Ф. - Кишечные гормоны при болезнях органов пищеварения (под. ред. проф. Л. И. Геллера). Хабаровск, 1977. - 107 с.

4. Данилов Р. К., Клишов А. А., Боровая Т. Г. - Гистология человека в мультимедиа - версия 2.13. СПб.: ЭЛБИ, 2003.

5. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы: Пер. с англ./ Под ред. М. Гроссмана.- М.: Медицина, 1981. - 272 с.

6. Курцин И. Т. - Гормоны пищеварительной системы. Ленинград, 1962. - 308 с.

7. Лекции проф. Г. Е. Данилова по физиологии пищеварения и физиологии эндокринной системы.

8. Частная гистология. Учебно-методическое пособие. - Составители: Г. В. Шумихина, Ю. Г. Васильев, А. А. Соловьев, В. М. Кузнецова, С. А. Соболевский, Т. Г. Глушкова, И. В. Титова, С. В. Кутявина. Ижевск, 2001. - 90 с.