**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ГОРМОНЫ**

**План.**

1. Введение
2. Характеристика эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта

III. Характеристика гастроинтестинальных гормонов

Гастрин

Секретин

Холецистокинин-панкреозимин

Мотилин

Гастроингибиторный пептид (ГИП, GIP)

Энтероглюкагон

Панкреатический полипептид

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП, VIP)

Соматостатин (GHIF, SRIF)

Список литературы

**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) α-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 |

( ) = лишь небольшое количество клеток, или только на стадии плода

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 |

**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 β-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 α-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.