DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-173-185

Современные возможности лабораторной диагностики нарушений функций желудочно-кишечного тракта

Хавкин А.И.¹, Гурина О.П.², Деметьева Е.А.², Блинов А.Е.², Варламова О.Н.²¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ (125412, Москва, ул. Талдомская, 2)² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» МЗ РФ (194100 Санкт-Петербург ул. Литовская д. 2 Литера Ж)

Modern possibilities of laboratory diagnosis of disorders of the gastrointestinal tract

A. I. Khavkin¹, O. P. Gurina², E. A. Dementieva², A. E. Blinov², O. N. Varlamova²¹ Research and Clinical Institute of Pediatrics at the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation)² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (194100 St. Petersburg, Lithuanian Str., b.2, Letter F)

Для цитирования: Хавкин А. И., Гурина О. П., Деметьева Е. А., Блинов А. Е., Варламова О. Н. Современные возможности лабораторной диагностики нарушений функций желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 173–185. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-173-185

For citation: Khavkin A. I., Gurina O. P., Dementieva E. A., Blinov A. E., Varlamova O. N. Modern possibilities of laboratory diagnosis of disorders of the gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 173–185. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-173-185

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии
Гурина Ольга Петровна, к.м.н., с.н.с. лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»
Блинов Александр Евгеньевич, н.с. лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»
Варламова Ольга Николаевна н.с. лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»
Деметьева Елена Александровна м.н.с. лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»

✉ **Corresponding author:**

Хавкин Анатолий Ильич
 Anatoly I. Khavkin
 gastropedclin@gmail.com

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSci, professor, senior researcher of the department of gastroenterology, Academician
 Yu. E. Veltishchev; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Olga P. Gurina, candidate of medical sciences, senior researcher Laboratory "Medical and Social Problems in Pediatrics";
 ORCID: 0000-0002-10665423

Aleksandr E. Blinov, Researcher of Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; ORCID: 0000-0002-28957379

Olga N. Varlamova, Researcher of Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; ORCID: 0000-0002-21950756

Elena A. Dementieva, Researcher of Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; ORCID: 0000-0002-0467-9597

Резюме

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека представляет собой сложней по своему строению и объёму выполняемых функций орган, а точнее, систему органов. Кроме того, в процесс реализации задач ЖКТ включена и кишечная микробиота, являющаяся, в свою очередь, частью оси мозг-кишка-микробиота. В этой связи актуальны не только инструментальные, такие как, радио-рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические, (с последующим изучением биопсийного материала) и пр. методы исследования, но и лабораторные, направленные на получение информации о микробиоме и сигнальных молекулах, участвующих в процессах регуляции деятельности ЖКТ. Настоящий обзор литературы посвящен анализу современных методов исследования нейротрансмиттеров, синтезирующихся органами пищеварительного тракта и имеющих диагностическое значение.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, регуляторные пептиды, нейропептиды, нейротрансмиттеры, лабораторная диагностика

Summary

The human gastrointestinal tract is more complex in its structure and volume of its functions, an organ, or rather, a system of organs. In addition, the intestinal microbiota, which, in turn, is part of the brain-intestine-microbiota axis, is also included in the process of implementing the tasks of the gastrointestinal tract. In this regard, not only instrumental, such as radio-radiological, ultrasound, endoscopic (with subsequent study of biopsy material) and other research methods are relevant, but also laboratory ones aimed at obtaining information about the microbiome and signal molecules involved in regulatory processes gastrointestinal tract. This literature review is devoted to the analysis of modern research methods for neurotransmitters synthesized by the digestive tract and of diagnostic value.

Keywords: gastrointestinal tract, regulatory peptides, neuropeptides, neurotransmitters, laboratory diagnostics

Нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является отражением любого патологического процесса, протекающего в этом сложном по своему анатомическому строению и многогранному по стоящим перед ним задачами органом, а точнее, системе органов. Особую группу патологических состояний ЖКТ составляют, так называемые, функциональные нарушения, в основе которых дисбаланс в системе мозг-кишка-микробиота. Они включают изменение моторной функции, соматической чувствительности, секреторной, всасывающей функций, композиции микрофлоры и иммунного ответа [1–6].

Исследования показали, что ряд функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ФНЖКТ) связан с проблемами саморегуляции кишечника – собственной нервной и эндокринной системами [7–9].

Эндокринная регуляция осуществляется клетками или скоплениями клеток ЖКТ, которые секретируют целый ряд гормонов и гормоноподобных веществ – регуляторных пептидов. Некоторые из них также являются и нейротрансмиттерами. Изолировано и описано более 30 пептидов этой группы [10–13]. Эндокринные железы ЖКТ секретируют гастрин, гастрин-высвобождающий пептид, секретин, холецистокинин, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид, субстанцию Р, мотилин, галанин, пептиды гена глюкагона (глицентин, ксинтомодулин, глюкагоноподобный пептид 1 и 2), нейротензин, нейромедин N, пептид YY, панкреатический полипептид, нейропептид Y, хромогранины (A, B и C) и др. (табл. 1).

Эти вещества регулируют моторику желудочно-кишечного тракта (мотилин, энтероглюкагон,

холецистокинин, панкреатический полипептид, пептид тирозин-тирозин), секреторную активность (гастрин, секретин, холецистокинин, панкреатический полипептид, желудочный ингибирующий пептид, нейротензин), болевую чувствительность (субстанция Р, опиоидные пептиды), пролиферацию эпителия кишечника (энтероглюкагон), а также осуществляют регуляцию выработки других гормональных веществ (соматостатин, бомбезин) [14–16].

В желудочно-кишечном тракте постоянно регулируется и поддерживается определенный баланс провоспалительных (субстанция Р – SP, вазоинтестинальный пептид – VIP, нейротензин – NT и др.) и противовоспалительных (CGRP, соматостатин, бомбезин и др.) пептидов [17–19].

В нервной регуляции функций ЖКТ основную роль играет собственная нервная система кишечника или висцеральная нервная система (НСК) [20–23]. Аfferентные и эfferентные (внешние и внутренние) нейроны кишечника содержат множество нейропептидов, которые посредством сложных взаимодействий модулируют защитные процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта – воспаление и восстановление в ответ на повреждение. Наличие множества нейропептидов в одном нейроне и интегральные взаимодействия с иммунной системой, которая сама по себе обладает способностью к синтезу нейропептидов, предоставляют большие возможности для идентификации и описания биологических свойств и функций каждого нейропептида [21–26].

Нейропептиды – это пептиды, высвобождаемые из нервных окончаний, которые служат межклеточными сигнальными молекулами. В этой

Таблица 1.

Регуляторные пептиды кишечника (A. Aynsley-Green, 1990)

Примечание:

* гормон,
нейротрансмиттер

Пептид	Источник	Эффект
Гастрин*	Анtrum	Стимулирует секрецию кислоты в желудке
Холецистокинин *#	ЦНС, верхние отделы ЖКТ (выброс при ваго-вагальных рефлекссах)	Сокращение желчного пузыря и секреция панкреатических ферментов
Секретин*	верхние отделы ЖКТ	Повышает секрецию бикарбонатов поджелудочной железой
Панкреатический глюкагон*	Поджелудочная железа	Стимулирует распад гликогена в печени
Энтероглюкагон*	Тощая кишка и толстая кишка	Стимулирует пролиферацию слизистой кишечника, моторику
Панкреатический полипептид*	Поджелудочная железа	Угнетает секрецию энзимов поджелудочной железы и сокращения желчного пузыря
Желудочный ингибирующий пептид*	верхние отделы ЖКТ	Усиление секреции инсулина
Мотилин*	верхние отделы ЖКТ	Усиление моторики ЖКТ
Вазоактивный интестинальный пептид#	Все ткани	Нейротрансмиттер в секретомоторных нейронах, стимулирует вазодилатацию и расслабление гладких мышц
Бомбезин *#	Кишечник ЦНС, легкие	Стимулирует высвобождение гормонов кишечника
Соматостатин*#	Кишечник, ЦНС (выброс при ваго-вагальных рефлекссах)	Угнетает высвобождение гормонов кишечника
Нейротензин*#	Тощая кишка, ЦНС	Задерживает опорожнение желудка, снижает секрецию кислоты
Субстанция Р#	Кишечник, ЦНС, кожа	Передача болевых импульсов
Leu-энкефалин # met-энкефалин#	Кишечник, ЦНС	Опиатоподобное вещество
PYY (пептид тирозин тирозин)*	Кишечник, ЦНС	Угнетает моторику и секрецию кислоты в желудке

Амины	Ацетилхолин
	Норадреналин
	Серотонин (5-гидрокситриптамин 5-НТ)
Аминокислоты	γ-аминобутировая кислота
Пурины	АТФ
Газы	Оксид азота (NO)
	Моноксид углерода (CO)
Пептиды	Кальцитонин-ген связанный пептид
	Холецистокинин
	Галанин
	Гастрин-высвобождающий пептид
	Нейромедин U
	Нейропептид Y
	Нейротензин
	Пептид YY
	Пептид-активатор аденилат-циклазы гипофиза
	Соматостатин
	Субстанция P
	Тиротропин-релизинг фактор
	Эндотелин
	Вазоактивный интестинальный полипептид (VIP)
Опиоиды	Динорфин
Энкефалины	Эндорфины

Таблица 2.
Нейротрансмиттеры висцеральной нервной системы
(Epstein F.H. 1996)

сложной системе на секрецию нейропептида могут влиять другие нейропептиды, нейротрансмиттеры, цитокины, гормоны и лекарственные препараты. Высвобождающиеся из нервных окончаний нейропептиды связываются с соответствующими рецепторами мышечных волокон, эпителия, эндотелия и иммунных клеток. Поэтому органы с высокой плотностью рецепторов к нейропептидам, как, например, кишечник, особенно чувствительны к их эффектам [27–31].

В настоящее время идентифицировано более 20 веществ, играющих роль нейротрансмиттеров. Основные нейротрансмиттеры кишечника представлены в таблице 2.

Использование современных технологий в лабораторной диагностике функциональных нарушений ЖКТ позволяет количественно определять содержание нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов желудочно-кишечного тракта в плазме и сыворотке крови человека, а также в биоптатах ткани органов ЖКТ. Производители предлагают готовые наборы реагентов для иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA), основанного на специфической реакции антиген-антитело с использованием высокоочищенных моноклональных антител. Выявление образовавшегося комплекса проводят с помощью фермента в качестве метки для регистрации сигнала.

Ниже приведены краткие характеристики готовых иммуноферментных тест-систем лучших мировых производителей для исследования уровня нейропептидов и нейротрансмиттеров в образцах крови пациентов с подозрением на функциональные нарушения ЖКТ. Большая часть тест-систем пока используется только для научных целей. Идет накопление опыта и анализ полученных материалов. Дальнейшая цель – внедрение этих

лабораторных маркеров диагностики в медицинскую практику.

Гастрин. Определение гастрина в сыворотке крови проводится с использованием диагностической панели, которая включает в себя 4 тест-системы для определения сывороточного уровня: Пепсиногена I, Пепсиногена II, Гастрина-17, Антител к *Helicobacter pylori*.

Пепсиногены (PG) – предшественники протеолитического фермента пепсина. PGI секретируется главными клетками тела желудка (в отличие от PGII, который вырабатывается во всех отделах желудка и в 12-перстной кишке). Уровень PGI в крови коррелирует с количеством главных клеток в слизистой тела желудка. То есть, снижение концентрации в крови PGI (менее 25 мкг/л) является индикатором атрофических изменений этой области желудка. Пепсиноген II (PGII) относится к группе аспарагиновых протеиназ проферментов (неактивная форма), которые активируются в кислой среде желудка и становятся активным ферментом-пепсином. PGII секретируется главными и шеечными клетками слизистой оболочки желудка, пилорическими железами антральной части желудка, а также Бруннеровыми железами проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Концентрация PGII в норме приблизительно в 6 раз выше, чем концентрация PGI. При гастрите уровень PGII остается неизменным или слегка снижается, соотношение пепсиногена I к пепсиногену II снижается. Соотношение PGI/PGII менее 2,5 свидетельствует о выраженных атрофических изменениях в теле желудка, а также о повышенном риске развития рака желудка [12, 13, 15, 16].

Гастрин-17 (G-17) секретируется исключительно G-клетками антрального отдела желудка, уровень его снижается при атрофии слизистой в этом отделе. Гастрин стимулирует секрецию и выделение

Таблица 3

Интерпретация показателей уровня пепсиногенов и гастритна

Параметр	Норма	Патология
Пепсиноген-1	40–130 мг/л	< 25 мг/л – тяжелая атрофия слизистой тела желудка 25–40 мг/л – атрофия слизистой тела желудка > 130 мг/л – высокая кислотность, пищевод Баррета, высокий риск развития язвы 12-перстной кишки
Гастрин-17 стимулированный	6–45 пмоль/л	< 5 пмоль/л – атрофический гастрит антрального отдела желудка
Антитела к <i>H. Pylori</i> IgG	< 30 Ед	>=30 Ед – положительный

пепсина желудочными клетками, возбуждает моторику расслабленного желудка и двенадцатиперстной кишки, а также желчного пузыря. Для диагностики изменений необходимо провести тест с белковой нагрузкой. Через 20 мин. при атрофических изменениях уровень G-17 не увеличится, у здорового человека уровень стимулированного G-17 будет в 2–4–5 раз выше. Пробу применяют также для того, чтобы дифференцировать пациентов с атрофическим гастритом антрального отдела от тех, у которых низкий уровень гастрин-17 связан с высокой кислотностью (в данном случае гиперхлоргидрия подавляет секрецию гастрин-17 по принципу отрицательной обратной связи). С увеличением тяжести патологического процесса в теле желудка, снижаются концентрации PG I и PG II, а также их соотношения в анализе крови. Соответственно, с увеличением тяжести атрофического гастрита в антральном отделе желудка, снижается концентрация гастрин-17 [32–37]. Сывороточные уровни PG (I и II) и гастрин-17 количественно отражают состояние всей слизистой оболочки желудка, ее функциональную активность и тяжесть атрофических изменений (Табл. 3).

Холецистокинина октапептид. Холецистокинин-панкреозимин (ССК) вырабатывается I-клетками тонкого кишечника. Возбуждает выход ферментов и в слабой степени стимулирует выход бикарбонатов поджелудочной железой, тормозит секрецию соляной кислоты в желудке, усиливает сокращение желчного пузыря и желчевыделение, усиливает моторику тонкой кишки. ССК, подобно гастрину, существует в нескольких различающихся по м.м. формах. В отличие от гастрин ССК обычно встречается в сульфатированной форме, которая нужна для проявления его биологической активности. ССК – это один гормон с двойным действием. Период полураспада ССК составляет 2,5–7 мин. ССК вызывает сокращение желчного пузыря и секрецию ферментов поджелудочной железы (ПЖЖ). Его уровень значительно повышен у пациентов с поражением экзокринной функции ПЖЖ и целиакией. Уровень ССК в плазме может быть повышен у больных язвой 12-перстной кишки и диабетом [35, 38, 39].

Секретин в основном вырабатывается в 12-перстной кишке, однако S-клетки, продуцирующие гормон, обнаруживаются в желудке и в тонкой кишке на протяжении 140–160 см от привратника. Основным стимулом к выделению секретина является увеличение концентрации H⁺. Торможение секреции гормона осуществляется по механизму обратной связи при защелачивании содержимого 12-перстной кишки секретом ПЖЖ. Главным местом действия секретина являются клетки

выводных протоков ПЖЖ. Если pH дуоденального содержимого становится выше 4,5, то стимуляции секреции ПЖЖ секретин не отмечается. В желудке секретин стимулирует секрецию пепсина и функцию пилорического сфинктера, ингибирует секрецию гастрин, прекращает его секрецию под влиянием пищи и ингибирует моторику желудка. В клинической практике определение секретина в крови необходимо для диагностики синдрома Вернера-Моррисона. Его уровень может быть значительно повышен у больных, страдающих язвенной болезнью 12-перстной кишки. Для проведения дифференциальной диагностики между этими заболеваниями иногда используют пробу с секретин. Введение больному секретина при синдроме Вернера-Моррисона вызывает увеличение содержания гастрин в крови, тогда как уровень гастрин в крови здоровых людей и больных язвенной болезнью снижается [35, 36, 39].

Глюкагон – пептидный гормон, синтезируемый α-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ). Глюкагон является одним из антагонистов инсулина, способствует образованию глюкозы в печени. Нормальная секреция гормона обеспечивает надежный контроль поддержания постоянства уровня глюкозы крови. Недостаток инсулина при СД сопровождается избытком глюкагона, который, собственно, и является причиной гипергликемии. Значительное увеличение концентрации глюкагона в крови является признаком глюкагономы – опухоли α-клеток. Почти во всех случаях нарушается толерантность к глюкозе и развивается СД. Диагностика заболевания основана на обнаружении в плазме крови очень высокой концентрации глюкагона. У новорожденных, если мать больна СД, нарушена секреция глюкагона, что может играть важную роль в развитии неонатальной гипогликемии. Гипогликемическая стимуляция выброса глюкагона отсутствует у больных СД I типа. Дефицит глюкагона может отражать общее снижение массы ткани ПЖ, вызванное воспалением, опухолью или панкреатэктомией. При дефиците глюкагона обнаруживают отсутствие подъема его уровня в тесте стимуляции аргинином. Кроме того, глюкагон тормозит секрецию желудка и поджелудочной железы, тормозит моторику желудка и кишечника [35, 38, 40].

Энтероглюкагон (глюкагоноподобный пептид-1, GLP-1) – пептидный гормон слизистой оболочки кишечника, который продуцируется из своего предшественника проглюкагона путем посттрансляционной модификации. У млекопитающих проглюкагон синтезируется в нейроэндокринных L-клетках кишечника и альфа-клетках поджелудочной железы. Энтероглюкагон тормозит

секреторную активность желудка, снижает в желудочном соке содержание K^+ и повышает содержание Ca^{++} , тормозит моторику желудка и тонкой кишки. В своей структуре он содержит последовательности глюкагона и два глюкагоноподобных пептида (GLP-1 и GLP-2), последовательно присоединенных сбоку их N- и C-концами через двухосновные остатки. GLP-1 представляет собой пептид из 37 аминокислотных остатков, продуцируемый в тонком кишечнике и поджелудочной железе человека в форме с амидированным C-концом или глицин – расширенной форме. Амид GLP-1 (7–36) и его рецептор присутствуют в нескольких отделах головного мозга и могут быть задействованы в физиологическом контроле питания. Амиды GLP-1 (7–36) и (7–37) известны как одни из самых сильных стимуляторов секреции инсулина. Предполагалось, что GLP-1 (7–36) амид усиливает контроль уровня глюкозы в крови у больных диабетом 2-го типа, повышая секрецию инсулина, при этом скорее замедляя секрецию глюкагона и эвакуацию содержимого желудка, а не изменяя экстрапанкреатический метаболизм глюкозы. Введенные внутривенно амиды GLP-1 (7–36) и (7–37) могут нормализовать гипергликемию натощак у больных диабетом 2-го типа. При парентеральном питании гипергликемию можно контролировать количеством экзогенного GLP-1, в то время как при продолжительной терапии диабета 2-го типа требуются производные GLP-1, обладающие более продолжительным периодом действия. Недавно было показано, что рекомбинантный амид GLP-1 (7–36) способствует значительному снижению массы тела у больных диабетом 2-го типа при проведении продолжительных подкожных инфузий в течение 6 недель; после 5-дневного курса лечения указанных больных с избыточной массой тела большими дозами GLP-1 в виде прандиальных подкожных инфузий эвакуация желудка сразу замедлилась, что, возможно, является механизмом действия растущего чувства насыщения, уменьшения чувства голода и сокращения объемов потребляемой пищи с последующим снижением массы тела. Сопряженный с G-белком рецептор GPR120, который в большом количестве экспрессируется в кишечнике, функционирует как рецептор для ненасыщенных длинноцепочечных свободных жирных кислот FFA. Стимуляция GPR120 свободными жирными кислотами способствует секреции GLP-1 *in vitro* (измерен с помощью YK160, Yanaihara Institute Inc) и *in vivo*, и повышает количество циркулирующего инсулина. Этот факт свидетельствует о том, что опосредованная GPR120 секреция GLP-1, индуцируемая свободными жирными кислотами, поступающими из пищи, играет важную роль в лечении диабета. Все обозначенные подходы продемонстрировали высокую эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях. Таким образом, лечение диабета 2-го типа, основанное на GLP-1, представляет собой новый альтернативный подход. Yanaihara Institute Inc разработал набор для количественного определения GLP-1 с высокими специфичностью и чувствительностью [35, 38, 39].

Панкреатический полипептид (ПП вырабатывается D2-клетками поджелудочной железы. Более 90%

панкреатического полипептида (ПП) обнаруживается в поджелудочной железе. Этот пептид является антагонистом холецистокинин-панкреозимина, усиливает пролиферацию слизистой оболочки тонкой кишки, поджелудочной железы и печени, участвует в регуляции обмена углеводов и липидов. Концентрация белка в плазме крови резко повышается после приема пищи и гипогликемии, вызванной введением инсулина. Метаболизм ПП происходит главным образом в печени и почках. Основная роль ПП в организме – регуляция скорости и количества экзокринной секреции ПЖ и желчи. При СД в стадии декомпенсации уровень белка в крови повышается, а при компенсации углеводного обмена концентрация его в крови нормализуется. Повышение уровня ПП выявляется при доброкачественных и злокачественных опухолях, исходящих из островков ПЖ, а также при карциноидном синдроме [35, 39–41].

Гастроингибирующий полипептид – GIP-1. Гастроингибирующий полипептид – гормональный полипептид с 42 аминокислотными остатками. Синтезируется K-клетками, располагающимися в слизистой оболочке двенадцатиперстной и тощей кишки, а также β -клетками поджелудочной железы.

GIP играет роль в нейтрализации желудочной кислоты для защиты тонкого кишечника от повреждения кислотой, снижая скорость, с которой пища передается через желудок, и ингибируя моторику желудка и секрецию кислоты. Кроме того, этот пептид возбуждает секрецию толстой кишки. В последнее время считается, что функция GIP заключается в индуцировании секреции инсулина, которая в первую очередь стимулируется гиперосмолярностью глюкозы в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, было сообщено, что GIP оказывает значительное влияние на метаболизм жирных кислот путем стимуляции активности липопротеиновой липазы в адипоцитах. Высвобождение GIP было продемонстрировано у жвачных животных и может играть роль в распределении питательных веществ в производстве молока (липидный обмен). GIP также имеет клинические применения. Сообщалось, что диабетики 2 типа не реагируют на GIP. Кроме того, исследования с нокаутированными мышами показали, что отсутствие рецепторов GIP коррелирует с устойчивостью к ожирению [36, 39, 40].

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

Мотилин – белок-прокинетик, входящий в группу гастроинтестинальных гормонов – регуляторов пищеварения. Мотилин – один из самых важных гормонов, который отвечает за движение пищи по ЖКТ, то есть контролирует тонус нижнего сфинктера пищевода (привратника желудка), регулирует перистальтику гладкомышечной мускулатуры желудка и в большей степени тонкого кишечника, а также усиливает моторику толстой кишки.

Секреция гормона происходит не в железах эндокринной системы, а в периферийных клетках (Мо-клетках), расположенных в толще слизистой антрального отдела желудка (нижнего отдела

желудка), двенадцатиперстной, тощей кишки, сигмовидной кишки.

В большинстве функциональных кишечных расстройств просматривается связь с нарушениями (усилением или снижением) секреции мотилина. Некоторые гормоны могут блокировать секрецию мотилина, что вызывает дисфункции кишечника (половые гормоны, адреналин).

Так гормон ответственен за развитие атонии кишечника, появление колик, метеоризма, диареи, запора, абдоминальных болей. Отвечает за выработку пепсиногена в желудке, соматостатина, панкреатического полипептида, инсулина.

У мотилина есть и другие особенности. Он влияет на пролиферацию (разрастание) преадипоцитов – предшественников жировых клеток, нарушение секреции мотилина объясняет развитие дискинезии желчевыводящих путей [35, 37, 39, 42].

Вазоинтестинальный пептид (VIP) образуется D-клетками во всех отделах желудочно-кишечного тракта. Он состоит из 28 аминокислот и относится к группе гастроинтестинальных гормонов. По химической структуре входит в семейство секретина-глюкагона. Впервые VIP был выделен из стенки толстой кишки. Максимальное его количество экстрагируется из тонкой и толстой кишки. VIP обладает наиболее выраженным среди гастроинтестинальных гормонов сосудорасширяющим и гипотензивным действием. Обнаружен VIP также в нервах кишечника, в нейронах ЦНС, в нервных образованиях легких, мочеполовой системы, что указывает на роль этого пептида в нейротрансмиссивных процессах, помимо его основной роли в регуляции деятельности ЖКТ. В пищеварительной системе VIP ингибирует секрецию HCl, вызванную гастрином и гистамином; ингибирует секрецию пепсина и способствует релаксации мускулатуры желудка. Он также стимулирует секрецию воды и электролитов в поджелудочной железе (ПЖЖ) и образование желчи. Концентрация его в спинномозговой жидкости в 10 раз выше, чем в плазме. Определение содержания VIP в плазме имеет важное значение для диагностики синдрома Вернера-Моррисона (WDHA-синдром, панкреатическая холера) – тяжелой, иногда смертельной диареи с потерей жидкости, достигающей 10 л. в день, с гипокалиемией и ахлоргидрией. Опухоль ПЖЖ, дающая клиническую картину этого заболевания, состоит из VIP-продуцирующих клеток. 25% опухолей, продуцирующих большое количество VIP, располагается вне ПЖЖ и имеет морфологические признаки ганглионейробластомы. Измерение концентрации VIP используется для скрининга VIP-секретирующих опухолей, для выявления скрытых метастазов и для повышения эффективности хирургического или лекарственного лечения. Повышение уровня VIP в плазме может быть обнаружено и при болезни Крона, однако степень его повышения значительно ниже.

Установлена причастность VIP к механизмам воспаления путем индукции иммунных клеток. Этот пептид индуцируется Т-хелперами 2 типа в ответ на антигенную стимуляцию и подавляет ответы Т-хелперов 1 типа посредством стимуляции синтеза цитокинов соответствующими

клетками-эффекторами. VIP подавляет миграцию лейкоцитов и лимфоцитов, уменьшает активность NK – клеток, способен индуцировать продукцию иммуноглобулина A1 и A2 и модулировать продукцию иммуноглобулина A лимфоцитами собственной пластинки слизистой кишечника [36, 43–47].

Бомбезин (гастринвысвобождающий пептид) продуцируется Р-клетки желудка и проксимального отдела тонкого кишечника. Наряду с этим бомбезин выявлен в легких, в нервной ткани интрамуральных сплетений, головного мозга, таламуса, гипоталамуса, в телах нервных клеток и их волокнах. По своему действию бомбезин является пептидергическим нейротрансмиттером и гормоном с паракринным механизмом действия. Гормон стимулирует панкреатическое соко- и ферментовыделение, вызывает сокращение желчного пузыря, гладких мышц желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок. Усиливает высвобождение гастрина (являясь для него релизинг-гормоном). Это свойство бомбезина послужило основанием для использования его в клинике с целью определения чистоты резекции антральной части желудка. Вызывает секрецию кислого желудочного сока. Вместе с тем он повышает кровяное давление, принимает участие в терморегуляции. У человека в слизистой оболочке ЖКТ бомбезиноподобная иммунореактивная субстанция обнаружена преимущественно в двенадцатиперстной кишке. Предполагается, что данный полипептид играет роль releasing- фактора для других гастроинтестинальных гормонов [35, 38–40].

Соматостатин продуцируется D-клетками желудка, проксимального отдела тонкой кишки, поджелудочной железы. Тормозит выделение инсулина и глюкагона, большинства известных желудочно-кишечных гормонов (секретина, гастроингибирующего пептида, мотилина, гастрина; тормозит активность париетальных клеток желудка и ацинарных клеток поджелудочной железы. Соматостатин, также известный как гормон роста ингибирующий гормон (GHIH), регулирует эндокринную систему и влияет на передачу нервного импульса и пролиферацию клеток через взаимодействие с G-протеин спаренными рецепторами соматостатина и ингибирование секреции многочисленных вторичных гормонов. Соматостатин регулирует секрецию инсулина и глюкагона. Соматостатин имеет две активные формы, образуемые альтернативным расщеплением одного препробелка: один состоит из 14 аминокислотных остатков, а другой из 28 аминокислотных остатков. У всех позвоночных существуют шесть различных генов соматостатина, которые были названы SS1, SS2, SS3, SS4, SS5 и SS6. Шесть различных генов наряду с пятью различными рецепторами соматостатина обеспечивают большой диапазон функций соматостатина. Люди имеют только один ген соматостатина SST. Соматостатин обнаружен в гипоталамусе, а также секретируется в различных участках слизистой пищеварительного тракта: в желудке, кишечнике и дельта-клетками поджелудочной железы. Соматостатин служит мощным ингибитором гипофизарных, панкреатических и желудочно-кишечных гормонов. В желудке соматостатин действует

на вырабатывающие кислоту париетальные клетки через G-спаренный рецептор, снижая ее секрецию. Соматостатин также напрямую снижает продукцию кислоты в желудке, предотвращая секрецию других гормонов, включая гастрин, секретин и гистамин, эффективно замедляя процесс пищеварения. В крови соматостатин быстро распадается, имея очень короткий период полужизни (1–4 минут). Время и частота выделения гормона роста регулируются соматостатином. Некоторые опухоли сочетаются с повышенными уровнями соматостатина в плазме. В клинической практике повышенная концентрация соматостатина наблюдается, в первую очередь, при опухоли D-клеток островков Лангерганса – соматостатиноме, а также при нарушениях секреции соматотропного гормона. Уровень белка повышен также при медулярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме и др. [35, 38–40].

Нейротензин (N) – нейропептид, обладающий гормональным действием. Пептид состоит из 13 аминокислот, синтезируется в больших количествах на протяжении всего кишечника, а в меньшем количестве – в головном мозге. Он присутствует в гипоталамусе, желудке, в слизистой тонкого кишечника и тимусе. В желудке и подвздошной кишке N синтезируется N-клетками APUD-системы. По своим физиологическим свойствам близок к кинину. Обладает сильным гипотензивным действием, вызывает сокращение гладкой мускулатуры (что сопровождается усилением моторики тонкой и толстой кишки), повышает содержание в крови глюкозы и глюкагона, подавляет высвобождение инсулина, обладает способностью связываться с рецепторами тучных клеток, подавляет секрецию соляной кислоты желудком.

Нейротензин является мощным нейроиммунномодулятором. Он способен индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов лейкоцитами, тучными клетками и макрофагами и активировать их хемотаксис.

При патологии кишечника экспрессия эпителиоцитами и иммунными нейротензина и его рецептора – NTR1 зависит от повреждающего агента. Например, в тонкой кишке больных целиакией происходит повышение секреции нейротензина. Нейротензин может влиять на процессы регенерации при колите.

При действии на гипофиз N стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. Секреция N стимулируется жирной пищей. Нарушение функции N может привести к развитию гастроэзофагеального рефлюкса, запоров и диареи, связанных с неадекватностью моторики ЖКТ. N участвует в терморегуляции – одновременно активирует и теплопродукцию и теплоотдачу. Нейротензин влияет на сердечный ритм и секреторную функцию поджелудочной железы [35, 38–40].

Субстанция Р (Вещество Р, SP) представляет собой пептид, состоящий из 11 аминокислот, полученный из белка-предшественника, про-таклинина-1. Это нейропептид, действующий как нейромедиатор и как нейромодулятор. SP выявлен в нейронах и нервных волокнах всего пищеварительного тракта, а также в вегетативных нервных образованиях поджелудочной железы. Этот

нейропептид обладает выраженным сосудорасширяющим действием, вызывает гипергликемию, тормозит выделение инсулина и глюкагона, стимулирует эндокринную функцию поджелудочной и слюнных желез, стимулирует сокращение гладкой мускулатуры всего ЖКТ. В кишечнике наблюдается очень высокое содержание SP – в нервном сплетении, в ганглиях задних корешков, внешних и внутренних сенсорных нейронах. Иммунные клетки (моноциты, макрофаги собственной слизистой, эозинофилы и лимфоциты) также способны экспрессировать субстанцию Р [48–50].

Этот нейропептид находится в головном и спинном мозге и связан с воспалительными процессами и болью. Его рецептор, NK1R, распределяется по цитоплазматическим и ядерным мембранам многих типов клеток (нейроны, глия, эндотелий капилляров и лимфатических узлов, фибробластов, стволовых клеток, лейкоцитов) во многих тканях и органах. Субстанция Р была обнаружена в качестве первого основного ответчика для большинства экстремальных стимулов (стрессоров). Вещество Р участвует во многих биологических событиях, таких как расширение сосудов, воспаление, боль, настроение, тревога, обучение, рвота, рост клеток, пролиферация, ангиогенез и миграция. Повышение содержания вещества Р и/или его рецептора (NK1R) в сыворотке, плазме или ткани связан со многими заболеваниями.

По многим функциональным признакам вещество Р следует отнести к семейству тахикининов: сходный спектр физиологических функций, общая система рецепторов, родственные признаки структуры предшественников. Этот НП обладает широким спектром физиологической активности: изменение артериального давления, капиллярной проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, секретогенное действие, высвобождение пролактина и пищеварительных гормонов. В последнее время интенсивно изучается роль вещества Р и его аналогов в регуляции центральных процессов – порога болевого воздействия, обучения, сна, устойчивости к стрессу. В головном мозге вещество Р участвует в процессах, связанных с функцией другого нейрорегулятора – допамина. При повреждении допаминэргических волокон выявлено снижение экспрессии мРНК, кодирующих образование вещества Р, энкефалинов, динарфина. В синовиальной жидкости при артрите отмечается высокий уровень вещества Р. Повышенный уровень вещества Р в синовиальной жидкости вызывает усиление продукции синовиоцитами коллагеназы и свободных радикалов кислорода. Такая местная секреция может быть достаточно интенсивна и приводить к локальному уменьшению вещества Р в нервных терминалах. Кроме того, микроокружение в синовиальной ткани содержит много молекул, способных стимулировать хемочувствительные нервы. К таким агентам относят брадикинин, гистамин, серотонин. Их действие усиливается веществом Р и воспалением. Эти прямые химические стимуляторы, возможно, ответственны за возникновение боли в покое. Воспалительные медиаторы (ИЛ-1, ФНО-α) приводят к выделению нейропептидов из сенсорных окончаний (увеличивается уровень

субстанции Р) и ускоряют деградацию хряща. Вещество Р стимулирует тучные клетки, которые в результате могут выделять вазоактивный интегральный пептид и фактор роста нервов [51–53].

Пептид YY (PYY) представляет собой 36 аминокислотный пептид, высвобождаемый клетками в подвздошной и толстой кишке в ответ на питание. Он также известен как PYY, пептидный тирозин тирозин или панкреатический пептид YY3–36. Существуют две основные формы пептида YY: PYY1–36 и PYY3–36, который является наиболее распространенной формой циркулирующего PYY. Пептид YY3–36 (PYY) представляет собой линейный полипептид, состоящий из 36 аминокислот со структурной гомологией к NPY и панкреатическому полипептиду. Концентрация циркулирующего PYY увеличивается постпрандиально и уменьшается при голодании. PYY оказывает свое действие через рецепторы NPY, ингибирует моторику желудка и увеличивает абсорбцию воды и электролитов в толстой кишке. PYY также может подавлять секрецию поджелудочной железы. PYY работает путем замедления опорожнения желудка и, следовательно, повышает эффективность переваривания и усвоения питательных веществ после еды. Было показано, что PYY играет важную роль в ожирении. Исследования на животных показали, что острое периферическое введение PYY3–36 ингибирует питание грызунов и приматов. Исследования показали, что тучные люди выделяют меньше PYY, чем люди без ожирения. Аноректический эффект PYY представляет собой возможную терапию против ожирения в будущем [35, 39, 41, 54].

Хромогранин А – кислый белок с м.м. 49 кДа, он состоит из 439 аминокислотных остатков, ген локализован на хромосоме 14. Хромогранин А выявляется во многих нормальных и неопластических эндокринных тканях. Было показано, что повышенный уровень хромогранина А в крови может быть использован как маркер опухолей нейроэндокринного происхождения, в том числе опухоли островковых клеток поджелудочной железы. Однако наиболее клинически значимым является использование хромогранина А в диагностике феохромоцитом [3, 35, 40].

Ниже приведены краткие рекомендации по использованию хромогранина А.

1. Очень чувствительный (83%) и высоко специфический (96%) маркер оценки уже диагностированной или предполагаемой феохромоцитомы. Препараты, обычно используемые в диагностике или лечении феохромоцитомы, оказывают очень незначительный эффект на уровень хромогранина А в плазме. Это означает большое преимущество измерения хромогранина А по сравнению с измерением катехоламинов.
2. Для подтверждения происхождения опухоли. Высокий уровень хромогранина А свидетельствует о нейроэндокринном происхождении опухоли.
3. При эндокринных опухолях, которые не продуцируют специфических для них маркеров, например, кальцитонин-негативной, но хромогранин А – положительной С-клеточной карциноме, карциноме паратиреоидной железы

Ацетилхолин образуется синтезом при участии фермента холинацетилтрансферазы из ацетил-коэнзима А и холина в качестве субстратов для образования ацетилхолина. Холин и фосфатидилхолин, поступающие с пищей, служат источниками свободного холина для синтеза ацетилхолина. При секреции ацетилхолин метаболизируется в холин и ацетат ферментом ацетилхолинэстеразой и другими неспецифическими эстеразами. Высвобождение ацетилхолина может обладать возбуждающим или ингибирующим действием в зависимости от типа ткани и природы рецептора, с которым он взаимодействует. Холинергические рецепторы могут быть разделены на два типа: мускариновые и никотиновые на основе фармакологического действия различных агонистов и антагонистов. Мускариновые рецепторы первоначально были выделены из никотиновых рецепторов благодаря свойству селективного действия агонистов мускарина и никотина, соответственно [20–23, 25, 26].

КАТ (адреналин, норадреналин, дофамин) – катехоламины синтезируются в мозговом веществе надпочечников, в симпатической нервной системе и в мозге. Они значительно влияют на все ткани организма, регулируя функции как гормональной, так и нервной систем в разнообразных физиологических процессах. Дофамин – нейромедиатор ЦНС, а также медиатор нервной локальной (паракриной) регуляции в ряде периферических органов (в том числе слизистой ЖКТ, почках). Увеличение содержания дофамина чаще наблюдается при злокачественных вариантах опухолей. Поскольку при различных заболеваниях катехоламины и их метаболиты метанефрин и норметанефрин секретируются в повышенных количествах, их можно использовать в диагностических целях. В этом смысле особое значение приобретают диагностика, а также наблюдение за развитием опухолей нервной системы. Эти соединения применяются главным образом при феохромоцитомах, а также нейробластомах и ганглионевромах. В 10% случаев феохромоцитомой наблюдается злокачественное перерождение опухоли. Кроме того, повышение уровня катехоламинов и их метаболитов метанефрина и норметанефрина можно наблюдать при карциноиде. Раздельное определение адреналина и норадреналина в моче позволяет получить ориентировочные данные о возможной локализации опухоли. Если опухоль происходит из мозгового вещества надпочечников, то более 20% выделяемых с мочой катехоламинов будет составлять адреналин. При преимущественной экскреции норадреналина возможна вненадпочечниковая локализация опухоли, наиболее часто речь идет о нейробластоме. Поскольку нейробластома гетерогенна и содержит как высоко-, так и низкодифференцированные клетки, определение степени «зрелости» опухоли по результатам соотношения катехоламинов и их метаболитов в моче имеет большое клиническое значение. Так, при относительно большом количестве «созревших» клеток уровень норадреналина и его метаболитов – норметанефринов в моче повышается, а при низкой степени дифференцирования клеток – снижается по отношению к содержанию адреналина и метанефринов. Снижение

концентрации катехоламинов в моче отмечается при падении фильтрационной способности почек; коллапсах; острых лейкозах из-за дегенерации хромоаффинной ткани (особенно у детей), симпатических кризах, вызванных поражением диэнцефальной области. Так как на первой стадии определения применяют процедуру экстракции, для анализа могут быть использованы образцы соответствующих биологических жидкостей любых животных. С помощью этого набора можно анализировать образцы, взятые у крыс, мышей и других животных [25, 55].

Серотонин является промежуточным продуктом метаболизма триптофана, образующегося в основном в энтерохромоаффинных клетках тонкого кишечника, в серотонинэргических нейронах мозга, в тромбоцитах крови. Серотонин считается нейротрансмиттером центральной нервной системы. Он является сильным вазоконстриктором, а также оказывает различные другие воздействия: тормозит выделение соляной кислоты в желудке, стимулирует выделение пепсина, активирует секрецию поджелудочной железы, желчевыделение, кишечную секрецию. Почти весь серотонин циркулирующей крови сконцентрирован в тромбоцитах. Изменение концентрации циркулирующего серотонина наблюдалось в некоторых физиологических условиях, включая хроническую головную боль напряжения, шизофрению, гипертензию, болезнь Хантингтона или наследственную хордотомию, мышечную дистрофию Дюшенна и раннюю стадию острого аппендицита. Измерение уровня серотонина используется при исследовании аномальной пролиферации энтерохромоаффинных клеток. Определение сывроточного серотонина имеет большое клиническое значение для диагностической оценки карциноидного синдрома. Небольшое повышение наблюдается при демпинг-синдроме, острой кишечной непроходимости, фиброзно-кистозной дегенерации, остром инфаркте миокарда. Большой интерес вызывает определение серотонина в тромбоцитах, включая кинетику поступления серотонина в тромбоциты и выброса из клеток [20–23, 25, 26].

А-кальцитонин-ген родственный пептид (α-CGRP) – нейропептид, маркер функции нервной ткани. Он широко представлен в центральной и периферической нервной системах. α-CGRP принадлежит семейству кальцитониновых белков, таких как аденомедуллин и амилин. Рецепторы к пептиду найдены во многих тканях, иннервированных тройничным нервом. α-CGRP играет важную роль в контроле воспаления и ноцицептивных реакциях. Он вовлечен в патогенез мигрени, повышаясь во время приступов и возвращаясь к норме после их окончания. В экспериментах с участием добровольцев было показано, что введение α-CGRP само по себе вызывает приступы мигрени. Основываясь на этих данных, α-CGRP рассматривается как мишень при терапии этого заболевания (блокирование CGRP-рецепторов антагонистами). α-CGRP обладает свойствами сильнейшего вазодилататора, освобождаясь из активированных сенсорных нейронов. Было показано, что α-CGRP участвует в опосредовании нитроглицерин-индуцированного снижения тонуса сосудов. Снижение

депрессирующего эффекта нитроглицерина ассоциировано со снижением секреции CGRP. Кроме того, α-CGRP оказывает хронотропный и инотропный эффекты на сердце [35, 39, 56].

Галанин – пептид, содержащий 30 аминокислотных остатков. Первоначально галанин был выделен из гипофиза и толстой кишки. Галанин – нейропептид, маркер функции нервной ткани. Синтезируется в центральной и периферической нервной системе, ингибирует секрецию трансммиттеров из нейронов, влияет на сокращение гладких мышц в ЖКТ и мочеполовой системе, контролирует функции оси гипоталамус-аденогипофиз, секрецию поджелудочной железы и желудка. Играет трофическую роль в нервной системе, улучшая выживаемость нейронов после повреждения, является нейропротектором. Галанин повышает пищевое потребление и усиливает анальгетические свойства опиатов [35, 39, 57].

Нейропептид Y (НПУ) является одним из наиболее распространенных нейропептидов (НП). Он состоит из 36 аминокислот. Высокие концентрации пептида обнаруживают в мозге и периферической нервной системе. НПУ обнаруживают, помимо постганглионарных симпатических волокон, также в мегакариocyтах и тромбоцитах. Действие НПУ связано с угнетением выделения трансммиттера из окончаний симпатических и парасимпатических нервов, а также с постсинаптическим действием (вазоконстрикция). Существует множество подтипов рецепторов к НПУ, в том числе пресинаптические Y1 и постсинаптические Y2 рецепторы. Центральные эффекты этого НП – гипотензия, гипотермия, угнетение дыхания. Периферические эффекты – сужение мозговых сосудов, гипертензия. НПУ.

Повышенные концентрации НПУ в воспалительной синовиальной жидкости свидетельствуют об активном вовлечении симпатического компонента. НПУ присутствует в некоторых секреторных нейронах нервной системы кишечника и может угнетать секрецию воды и электролитов в кишечнике [10, 41, 57–63].

Полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP-38), представляет собой плейотропный биоактивный пептид, который был впервые выделен из гипоталамуса овец в 1989 году, обнаружен в ЦНС, ЖКТ, мозговой части надпочечников, яичках. PACAP стимулирует секрецию гормона роста, инсулина, катехоламинов. По своему аминокислотному составу PACAP относится к суперсемейству секретина / глюкагона / вазоактивного кишечного полипептида (VIP). PACAP широко распространен в центральной и периферической нервной системах и действует как нейротрансмиттер, нейромодулятор и нейротрофический фактор через три основных рецептора (PAC1, VPAC1 и VPAC2). Рецепторы обнаружены в гипоталамусе, стволовой части головного мозга, гипофизе, поджелудочной железе, яичках. Кроме того, обнаружено нейропротективное действие PACAP [39, 55].

Эндотелин 1–21 (ЕТ-1) – пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, представляет собой плейотропную молекулу, наиболее известную своим мощным вазоконстрикторным действием. Первоначально выделенный из эндотелиальных

клеток аорты свиньи, ET-1 является членом семейства, состоящего из трех белков, кодируемых отдельными генами, и включающего эндотелин-2 (ET-2) и Эндотелин-3 (ET-3). ET-2 и ET-3 отличаются от ET-1 по 2 и 6 аминокислотным остаткам, соответственно. Все члены семейства эндотелинов содержат два основных дисульфидных мостика и шесть консервативных аминокислотных остатков на С-конце. Человеческий ET-1 синтезируется как препролипептид, состоящий из 212 аминокислотных остатков (212 aa). Он протеолитически расщепляется сигнальной пептидазой, при этом образуется про-ET-1, который далее расщепляется фуриноподобной протеазой, в результате образуется белок из 38 aa, так называемый Big ET-1. Затем Big ET-1 расщепляется мембраносвязанной металлопротеиназой – ферментом, конвертирующим эндотелин-1 (ECE-1). При этом образуется зрелая форма эндотелина-1 (эндотелин 1–21) из 21 aa. С другой стороны, после расщепления Big ET-1 химазой, ET-1 может существовать в активной форме, состоящей из 31 aa (ET-1 (aa 1–31)). Эндотелий сосудов является основным источником ET-1. Эндотелин-1 также может экспрессироваться лейкоцитами, гладкомышечными клетками, мезангиальными клетками, кардиомиоцитами и астроцитами. Синтез ET-1 в эндотелиальных клетках может индуцироваться многими факторами, такими как механическое действие, различные гормоны и провоспалительные цитокины. Синтез ингибируется оксидом азота (NO), простациклином и предсердным натрийуретическим пептидом (ANP). Были клонированы два рецептора для членов семейства эндотелина, обозначенных как ETA и ETB. ETA и ETB относятся к большому семейству рецепторов, связанных с семи-спиральным G-белком. ETA-рецептор обладает более высоким сродством к ET-1, нежели к ET-2, и низким сродством к ET-3, тогда как рецептор ETB имеет равное сродство к каждому из трех эндотелинов. ETA в первую очередь отвечает за вазоконстрикторные эффекты ET-1 и экспрессируется гладкомышечными клетками кровеносных сосудов. Рецептор ETB также присутствует в гладкомышечных клетках и эндотелии кровеносных сосудов, почек, легких и головного мозга. ET-1 может активировать ряд каскадных сигналов, включая классический путь превращения фосфатидилинозитола, приводящий к активации протеинкиназы C и мобилизации Ca²⁺. Другие потенциальные сигнальные медиаторы, активируемые или продуцируемые ET-1, включают PI 3-киназу/Akt, NO, FAK и RhoGTP. Передача сигналов ET-1 также может быть прямой при трансактивации EGF-рецептора, с последующей передачей сигналов с помощью Ras и MAP-киназ. Разовое введение дозы ET-1 приводит к первичному снижению системного артериального давления с последующим увеличением артериального давления. Блокада рецепторов эндотелина при системном введении антагониста ETA/ETB вызывает прогрессирующую вазодилатацию, а повышенные уровни ET-1 обнаруживаются при некоторых формах гипертонии у человека. ET-1 стимулирует сердечное сокращение и рост кардиомиоцитов, регулирует выделение вазоактивных веществ и стимулирует митогенез гладкомышечных

клеток. Он также является фактором выживаемости эндотелиальных клеток и регулирует секрецию клетками гипоталамуса и гипофиза. ET-1 может контролировать воспалительные реакции, способствуя адгезии и миграции нейтрофилов и стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов. Он также участвует в прогрессировании рака на нескольких уровнях, включая регуляцию пролиферации и миграции опухолевых клеток и действие в качестве проангиогенного фактора. Кроме того, предполагают, что ET-1 играет роль при других патологических состояниях, таких как септический шок, атеросклероз, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, легочная гипертензия и цереброваскулярные состояния, связанные с субарахноидальным кровоизлиянием [39, 56, 63].

Динорфин А в большинстве нейронов присутствует вместе с орексином. Он связан с регуляцией синапсов и кодируется одним из «немедленных ранних генов», которые быстро экспрессируются (активируются) в нейронах при повышении их метаболической активности. В числе прочих орексинергические нейроны проецируются на норадренергические клетки синего пятна, вызывая их деполаризацию-активацию и «подбуживание». При недостаточной активации нейронов синего пятна могут внезапно «замолкать» не только во время парадоксального сна (как им положено), но и при бодрствовании, вызывая приступы нарколепсии. Эндогенный опиоид – динорфин А, может активировать также неопиоидные брадикининовые рецепторы, вызывая возбуждение нервов. Было обнаружено, что уровни динорфина А повышены в спинном мозге в экспериментальных моделях хронической боли [25,47,55].

β-эндорфин. Эндорфины – нейропептиды, обладающие морфиноподобным действием. β-эндорфин, состоящий из 31 аминокислоты, является опиоидным пептидом. Образуется из проопиомеланокортина. Кроме того из этого предшественника образуются АКТГ, α-меланоцитстимулирующий гормон, β-липотропин и многие другие пептиды. Высокие концентрации β-эндорфина обнаружены в гипофизе и гипоталамусе. Уровни в плазме имеют циркадный ритм и синхронны с ритмом АКТГ. Будучи анальгетиком, β-эндорфин известен и как модулятор многих гормонов. Не выявлено четкой связи каких-либо болезней с изменением уровня β-эндорфина, однако его повышение может сопровождать гипофизарную болезнь Кушинга и депрессию. Эндорфины оказывают болеутоляющий и успокаивающий эффект, влияют на секрецию гормонов гипофиза. Эти пептиды обнаруживаются в повышенных концентрациях в воспаленных суставных тканях и синовиальной жидкости, что частично объясняет периферическое действие опиоидов. Обнаружено снижение уровня циркулирующих опиоидов, обратно коррелирующее с активностью ревматоидного артрита. В желудочно-кишечном тракте клетками-продуцентами эндорфина являются L-клетки проксимального отдела тонкой кишки и поджелудочной железы. Этот нейропептид тормозит секрецию ферментов поджелудочной железы, усиливает высвобождение гастрина, возбуждает моторику желудка [25, 47, 55].

Литература | References

1. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Приворотский В.Ф., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2020: 178–238.
Belmer S. V., Volynets G. V., Gorelov A. V., et al. Functional disorders of the digestive system in children. In the collection: Actual problems of abdominal pathology in children. Materials of the XXVII Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia and the CIS. 2020: 178–238.
2. Новикова В.П., Хавкин А.И., Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Крылова Ю.С. Диагностическая значимость дифферонов при хронических дуоденитах у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 1(161):124–128.
Novikova V. P., Khavkin A. I., Kalinina E. Yu., Anichkov N. M., Krylova Y. S. Diagnostic significance of differones in chronic duodenitis in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019; (1):124–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-124-128>
3. Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Новикова В.П., Листопада А.П., Хавкин А.И. Хромогранин и морфологические изменения двенадцатиперстной кишки при атопическом дерматите у детей. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(6): 45–52.
Kalinina E. Yu., Anichkov N. M., Korzhevsky D. E., et al. Chromogranin and morphological changes in the duodenum with atopic dermatitis in children. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2018; 16(6): 45–52. (In Russian).
4. Захарова И.Н., Османов И.М., Пыков М.И. и др. Инструментальная диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в практике педиатра и детского гастроэнтеролога. Педиатрия (Прил. к ж. Consilium Medicum). 2018; 1: 79–89.
Zakharova I. N., Osmanov I. M., Pykov M. I. et al. Instrumental diagnosis of functional disorders of the gastrointestinal tract in the practice of a pediatrician and a children's gastroenterologist. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 79–89. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.79-89.
5. Швырев А.А. Анатомия и физиология человека с основами общей патологии. Феликс. 2007: 1–412
Shvyrev A. A. Anatomy and physiology of a person with new common pathology. Felix. 2007: 1–412.
6. Fox S. Human physiology. The Mc Graw-Hill. 2011: 1–837.
7. Климов П.К. Гормоны желудочно-кишечного тракта. Физиология эндокринной системы. 1979: 414–449.
Klimov P. K. Hormones of the gastrointestinal tract. Physiology of the endocrine system. Moscow. Med., 1979, pp. 414–449.
8. Пичугина И.М., Образцова В.С., Фролов Д.И. Нейрогастроэнтерология: преимущества междисциплинарного ведения пациентов. РМЖ Медицинское обозрение. 2018; 7(11): 92–96
Pichugina I. M., Obratsova V. S., Frolov D. I. Neurogastroenterology: advantages of interdisciplinary patient management. RMJ. Medical Review. 2018. № 7(II). P. 92–96.
9. Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Гастроинтестинальные гормоны в клинической гастроэнтерологии. Тер. архив. 2009; 2: 87–90.
Tkachenko E. V., Varvanina G. G. Gastrointestinal hormones in clinical gastroenterology. Terapevticheskii arkhiv. 2009. vol. 81, no.2, pp. 87–89.
10. Листопада А.П., Петренко Ю.В. Нейропептид Y: физиологическая роль и клиническое значение. Медицина: теория и практика. 2018; 3(S): 157–162.
Listopadova A. P., Petrenko Yu. V. Neuropeptide Y: physiological role and clinical significance. Medicine: theory and practice. 2018; 3 (S): 157–162.
11. Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Крылова Ю., Новикова В.П. Нейроэндокринные диффероны при дуоденитах различной этиологии у детей. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(2): 49–50.
Kalinina E. Yu., Anichkov N. M., Krylova Yu., Novikova V. P. Neuroendocrine differons with duodenitis of various etiologies in children. Questions of children's nutrition. 2017; 15 (2): 49–50.
12. Новикова В.П. Методы исследования органов пищеварения. В книге: Гастроэнтерология. Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2013: 16–84.
Novikova V. P. Methods for the study of food organs jam. In the book: Gastroenterology. A guide for doctors. St. Petersburg, 2013: 16–84.
13. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Аничков Н.М., Сидоркин А.О. Неморфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2009; 2–3: М2.
Azanchevskaya S. V., Novikova V. P., Anichkov N. M., Sidorkin A. O. Non-morphological markers of atrophy of the gastric mucosa in chronic gastritis. Gastroenterology of St. Petersburg. 2009; 2–3: M2.
14. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Волюнец Г.В. и др. Болезни кишечника у детей. Том 1. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018:436 с.
Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I. et al. Bowel diseases in children. Volume 1. – M.: Publishing House MEDPRAKTIKA-M, 2018: 436 p.
15. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Аверьянова Ю.В., Алхасов А.Б., Ашманов К.Ю. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017:536 с.
Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., Averyanova Yu. V., Alkhasov A. B., Ashmanov K. Yu. et al. Diseases of the stomach and duodenum in children. Moscow. Publishing House MEDPRAKTIKA-M, 2017: 536 p.
16. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П., Ярославцева Н.Г., Гаранжа Т.А., Сперанский А.И. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей. РМЖ. 2005; 13(18): 1208–1213.
Volynets G. V., Khavkin A. I., Filatov F. P., Yaroslavtseva N. G., Garanzha T. A., Speransky A. I. Etiological characteristics of the main types of chronic gastritis in children. Russian medical journal. 2005; 13 (18): 1208–1213.
17. Drucher D. J. Evolving concepts and translational relevance of enteroendocrine cell biology. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016; 101(3): 778–786.
18. Engelstoft M.S., Egerod K.L., Lund M.L., Schwarts T.W. Enteroendocrine cell types revisited. Current Opinion in Pharmacology. 2013; 13(6): 912–921.

19. Gribble F.M., Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *Annual Review of Physiology*. 2016; 78: 277–299.
20. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П., Астахова Н.И., Мурашкин В.Ю., Гаранжа Т.А., Ярославцева Н.Г. Заболевания верхних отделов органов пищеварения у детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. *Российский педиатрический журнал*. 2004; 6: 49–51.
Volynets G. V., Khavkin A. I., Filatov F. P., Astakhova N. I., Murashkin V. Yu., Garanzh T. A., Yarotseva N. G. Diseases of the upper organs digestion in children with chronic Epstein-Barr viral infection. *Russian pediatric magazine*. 2004; 6: 49–51.
21. Капустин А.В., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. Опыт альтернативного лечения. Алматы. Издательство: Коммерческий отдел газеты «Казахстанская правда». 1994: 191 с.
Kapustin A. V., Khavkin A. I., Isachik Yu. A. Fundigestive diseases in children. Alternative treatment experience. *Almaty Publisher: Commercial Department of the newspaper "Kazakhstan truth"*. 1994: 191 p.
22. Щербakov П.Л., Потапов А.С., Хавкин А.И., Мизерницкий Ю.Л., Кagan Ю.М. Терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей. Вопросы современной педиатрии. 2005; 4(1): 94–97.
Shcherbakov P. L., Potapov A. S., Khavkin A. I., Misernitsky Yu. L., Kagan Yu. M. Acidosis therapy - dependent diseases of the digestive system in children. *Questions of modern pediatrics*. 2005; 4 (1): 94–97.
23. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV). методическое пособие для врачей. Москва, Издательство Ремдер. 2016: 140 с.
Belmer S. V., Khavkin A. I., Pechkurov D. V. Functional disorders of the digestive system in children tei (in the light of the Roman criteria IV). *Methodical allowance for doctors*. Moscow, Remder Publishing House., 2016: 140 p.
24. Дмитриева В.А. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. Медицинский альманах. 2011; 1: 166–169.
Dmitrieva V. A. Enteral nervous system and psychosomatic aspects of diseases the intestinal tract. *Medical almanac*. 2011; 1: 166–169.
25. Bjerknes M., Cheng H. Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proceedings the National Academy of Sciences Unites States of America*. 2001; 98(22): 12497–12502.
26. Маев И.В., Хавкин А.И., Вьючнова Е.С. Функциональная (неязвенная) диспепсия. Учебно-методическое пособие. Москва. Издательство: Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию. 2004: 44 с.
Mayev I. V., Khavkin A. I., Vyuchnova E. S. Functional (non-ulcer) dyspepsia. *Educational Toolkit*. Moscow. Publisher: All-Russian Educational-Scientific-Methodological Center on continuous medical and pharmaceutical education. 2004: 44 p.
27. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейна-Барр-вирусной инфекции. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(4). 5–12. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-5-12
Volynets G. V., Khavkin A. I., Nikonov Ye. L., Murashkin V. Yu. Specificities of morphological changes in gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infections. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018; 16(4): 5–12. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-5-12
28. Хавкин А.И., Ипполитов Ю.А., Алешина Е.О., Комарова О.Н. Микробиота и болезни полости рта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;6(118): 78–81.
Khavkin AI, Ippolitov YA, Aleshina EO, Komarova O N. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(6):78–81.
29. Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Никитин А.В. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(1): 53–60. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60
Khavkin A. I., Volynets G. V., Nikitin A. V. The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020; 15(1): 53–60. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60
30. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М.: Фонд социальной педиатрии, 2006: 416 с. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.2.89–92.
Khavkin A. I., Bogdanova N. M., Belova E. M. Role of neuropeptides in the genesis of intestinal colic. *Farmateka*. 2019; 26(2):89–92. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.89-92>
31. Rettenbacher M., Reubi J. C. Localization and Characterization of neuropeptide receptors in human colon. *Vaunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2001; 354: 291–304.
32. Алиев А.А. Гастрин-релизинг пептид – потенциальный участник бульбарных механизмов регуляции дыхания. Вестник Самарского государственного университета. 2011; 2(83): 209–215.
Aliiev A. A. Gastrin-releasing peptide – a potential participant in the bulbar mechanisms of regulation of respiration. *Bulletin of Samara State University*. 2011; 2 (83): 209–215.
33. World J., Burkitt M., Varro A., Pritchard M. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *Gastroenterol*. 2009; 15(1): 1–16.
34. Панков Ю.А. Революционные перемены в эндокринологии. Проблемы эндокринологии. 2005; 51(6): 3–8; *Pankov Yu. A. Revolutionary changes in endocrinology. The problems of endocrinology*. 2005; 51 (6): 3–8.
35. Хомутов А.Е., Пурсанов К.А., Перепелюк З.В. Регуляторные пептиды. Учебно-методическое. 2014: 1–74.
Khomutov A. E., Pursanov K. A., Perepelyuk Z. V. Regulatory peptides. *Educational-methodical*. 2014: 1–74.
36. Abdalla E. E. Gastrin, secretin, GIP and VIP alter levels of IL-2 and mononuclear cells under various culture conditions. *Iran. J. Immunol*. 2008; 5(2): 107–114.
37. Zhang Z.H., Wu S.D., Su Y. et al. Differences and significance of motilin, vasoactive intestinal peptide and gastrin in blood and gallbladder tissues of patients with gallstones. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int*. 2008; 7(1): 58–64.
38. Нейропептиды. URL: <https://biochemmack.ru/upload/uf/744/74d7873beaf4d2docb62d4fc017b1d66.pdf>.
Neuropeptides. Available at: <https://biochemmack.ru/upload/uf/744/74d7873beaf4d2docb62d4fc017b1d66.pdf> (accessed 7 February 2020)

39. Соловьев В.Б. Нейропептиды: структурно-функциональная классификация. Actual science. 2015; 1(4): 22–35.
Soloviev V.B. Neuropeptides: structural and functional classification. Actual science. 2015; 1 (4): 22–35.
40. Mathias Hallberg. Neuropeptides: Metabolism to Bioactive Fragments and the Pharmacology of Their Receptors. Medicinal Research Reviews. 2014; 00(0): 1–57.
41. Acuna-Goycolea C., Tamamaki N., Yanagawa Y., Obata K., van den Pol A. N. Mechanisms of neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide inhibition of identified green fluorescent protein-expressing GABA neurons in the hypothalamic neuroendocrine arcuate nucleus. J. Neurosci. 2005; 25: 7406–7419
42. Hansen M. B. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. Physiol. Res. 2003; 52: 1–30.
43. Bouer L., Sidpra D., Jevon G. et al. Differential responses of VIPergic and nit ergic neurons in paediatric patients with Crohns disease. Auton. Neurosci. 2007; 134(1–2): 106–114.
44. Delgado M. et al. Vasoactive intestinal peptide in the immune system: potential Therapeutic role in inflammatory and autoimmune diseases. J Mol. Med. 2002; 80: 16–24.
45. Delgado M., Pozo D., Ganea D. The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. Pharmacol. Rev. 2004; 56: 249–290.
46. Ekblad E., Bauer A. J. Vasoactive intestinal peptide and inflammatory mediators in enteric neuronal plasticity. Neurogastroenterol. Motil. 2004; 15: 123–128.
47. Drewes A.M., Dimcevski G., Sami S. A. et al. The “human visceral homunculus” to pain evoked in the oesophagus, stomach, duodenum and sigmoid colon. Exp. Britan Res. 2006; 174: 443–452.
48. Feistritz C. et al. Natural killer cell functions mediated by the neuropeptide substance P. Regul. Pept. 2003; 116: 119–126.
49. Hokfelt T., Pernow B., Wahron J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. J. Int. Med. 2001; 249: 27–40.
50. Koon H. W., Pothoulakis C. Immunomodulatory Properties of Substance P. The Gastrointestinal System as a Model. N. Y. Am. Acad. Sci. 2006; 1088: 23–40.
51. Lai J. P. et al. Detection of substance P and its receptor in human fetal microglia. Neuroscience. 2000; 101: 1137–1144.
52. Marriott I., Bost K. L. Substance P receptor mediated macrophage responses. Adv. Exp. Med. Biol. 2001; 493: 247–254.
53. Metwali F., Blum A. M., Elliott D. E. et al. Cutting edge: hemokinin has substance P-like function and expression in inflammation. J. Immunol. 2004; 172: 6528–6532.
54. Brumovsky P., Shi T. S., Landry M., Villar M. J., Hokfelt T. Neuropeptide tyrosine and pain. Trends Pharmacol Sci. 2007; 28: 93–102.
55. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кубитов А. О. Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Руководство для врачей. М. Спец. из-во мед. кн. 2018: 1–248.
Neznanov N. G., Maso G. E., Kibitov A. O. Depression and risk of somatic diseases. A guide for doctors. Moscow. Special. because of honey. Prince. 2018: 1–248.
56. Панков Ю. А. Все органы, ткани и клетки животных и человека являются эндокринными. Вестник Российской академии медицинских наук. 2001; 5: 14.
Pankov Yu. A. All organs, tissues and cells of animals and humans are endocrine. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2001; 5: 14.
57. Jung S.J., Chag J. W., Won R., Cha M. N., Nom T. S., Lee H. J. Modulation of neuropathic pain by galanin and neuropeptide Y at the level of the medulla in rats. Int of Neurosci. 2009; 119: 1941–1955.
58. Cox H. M. Neuropeptide Y receptors; antisecretory control of intestinal epithelial function. Auton Neurosci. 2007; 133: 76–85.
59. Eaton K., Sallee F. R., Sah R. Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. Curr Top Med Chem. 2007; 7: 1645–1659.
60. Heiling M. The NPY system in stress, anxiety and depression. Neuropeptides. 2004; 38: 213–224.
61. Lee N.J., Herzog H. NPY regulation of bone remodeling. Neuropeptides. 2009; 43: 457–463.
62. Sato N., Ogino Y., Mashiko S., Ando M. Modulation of neuropeptide Y receptors for the treatment of obesity. Expert Opin Ther. 2009; 19: 1401–1415.
63. Vona-Devis L.C., Mc Fadden D. W. NPY family of hormones: clinical relevance and potential use in gastrointestinal disease. Curr Top Med Chem. 2007; 7: 1710–1720.