



УДК 612.43:612.82

МОЗГ И КИШКА С ПОЗИЦИЙ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Марьянович А. Т.¹, Кормилец Д. Ю.²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

² Военно-медицинская академия

BRAIN AND GUT IN THE LIGHT OF THE GENERAL THEORY OF PEPTIDE REGULATION

Maryanovich A. T.¹, Kormilets D. Yu.²

¹ Mechnikov North-Western State Medical University

² Military Medical Academy

**Марьянович
Александр Тимурович**
Maryanovich Alexander T
atm52@mail.ru

Марьянович Александр Тимурович — доктор биологических наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии

Резюме

Рассмотрены механизмы воздействия на мозг вырабатываемых кишечкой «гормонов сытости» (лептин, гастрин, секретин, холецистокинин и др.) и «гормона голода» (грелин).

Ключевые слова: кишечные гормоны, голод, сытость.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 136 (12): 4–8

Summary

Here we examined the mechanisms by which the gut satiety hormones — leptin, gastrin, secretin, cholecystokinin, etc. — and a hunger hormone ghrelin affect the brain.

Key words: gut hormones, hunger, satiety.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 136 (12): 4–8

К моменту возникновения ГЭБ, разделившего «центр» (мозг) и «периферию» (внутренние органы), уже существовала развитая система пептидной регуляции — обильные двусторонние гуморальные связи между (а) эндокринными клетками

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и (б) нейро-секреторными клетками, превратившимися в нейроны мозга. Ради сохранения этих коммуникаций в формировавшемся ГЭБ были заложены специальные каналы связи [5, 7].

Способы коммуникации: с проникновением и без проникновения пептида в мозг

Одни и те же регуляторные пептиды — гастрин, секретин, холецистокинин и др. — продуцируются и эндокринными клетками слизистой оболочки кишки, и нейронами головного мозга. Существует ли связь между *кишечным* холецистокинином и *мозговым* холецистокинином, между секретинами

периферическим и мозговым и т.д.? Существует ли взаимодействие «периферических» и «центральных» одноименных пептидов, или это — две независимых системы регуляции? Если взаимодействие существует, то как оно осуществляется через мало- или непроницаемый для пептидов ГЭБ?

Простая диффузия

Низкая *липофильность* пептидов — главный фактор, ограничивающий их проходимость сквозь ГЭБ диффузией. Влияют также: размеры и электрический заряд молекулы пептида, связывание ее с белками плазмы, устойчивость к действию пептидаз, поглощение тканями-мишенями, выведение

с мочой. С той же скоростью, что и сахароза, поглощаются мозгом дипептиды, хотя и медленнее, чем составляющие их аминокислоты по отдельности. Проходимость более крупных пептидов в 100–1000 раз ниже, чем у глюкозы и аминокислот, но в 100 раз выше, чем у альбумина [6].

Активный транспорт

В ГЭБ есть транспортные системы для некоторых регуляторных пептидов, например, грелина (мощного орексигена), лептина (важнейшего анорексигена) и инсулина. Однако, роль этого механизма

сомнительна: скорость проникновения грелина слишком мала для создания в мозге концентрации, достаточной для связывания со специфическими рецепторами [6].

Воздействие на мозг без проникновения в него

Наиболее распространенный в организме человека механизм воздействия кишечных гормонов на мозг — связывание со специфическими пептидными рецепторами, расположенными *вне* мозга: (а) на вагусных афферентах (окончаниях чувствительных волокон, входящих в состав блуждающих нервов), и (б) на наружной (обращенной в сторону крови) поверхности ГЭБ — в так называемых *циркумвентрикулярных органах* (внутрижелудочковые

сосудистые сплетения, шишковидное тело, нейрोगипофиз, самое заднее поле, субфорникальный орган, сосудистый орган конечной пластинки, срединное возвышение и субкомиссуральный орган). В этих органах ГЭБ устроен особым образом, но не менее эффективен, чем в других местах; «дефектов» в барьере нет. Кишечный гормон связывается с рецепторами вне ЦНС, и далее информация передается в мозг по аксонам чувствительных нейронов.

Рецепторное и нерепепторное взаимодействие пептидов с клеткой-мишенью

Связывание с рецепторами на поверхности клеточной мембраны характерно для пептидов, состоящих из 5–6 и более аминокислот: принимая псевдоциклическую конфигурацию такая молекула связывается с рецептором [6]. Короткие пептиды (из 2–4 аминокислот) проникают сквозь кишечный барьер, оболочки клеток-мишеней и их ядер и там

связываются ван-дер-ваальсовыми силами с малой бороздкой молекулы ДНК. Взаимодействуя с ДНК, они вызывают эпигенетические эффекты (считывание нужной информации). Например, они регулируют экспрессию генов, кодирующих синтез факторов транскрипции дифференцировки, пролиферации и апоптоза [8, 9].

Периферические и центральные эффекты наиболее важных кишечных гормонов

Грелин находят в эндокринных X/A-клетках мышечного слоя дна желудка, а также в тонкой и толстой кишках, но наибольшая концентрация — в стенке дна желудка. Уровень грелина в плазме крови снижают: прием пищи; избыточная масса тела; парентеральное питание; введение длинноцепочечных ($C \geq 12$) жирных кислот в двенадцатиперстную кишку; глюкоза и жиры (но не белки). Его повышают: голод, похудение и лишение сна. Рецепторы к грелину есть в желудке, нейронах ауэрбахова сплетения и толстой кишке. Уровень грелина повышается перед едой и снижается после нее. Грелин увеличивает количество жира в теле. Введенный внутривенно, он стимулирует образование HCl в желудке. И у анорексичных, и у ожиревших пациентов грелин усиливает аппетит при внутривенном и подкожном введении. Через вагусные афференты периферический грелин усиливает моторику *antrum pyloricum* и *deodenum* и аппетит. Грелин воздействует на мозг через рецепторы в субфорникальном органе. Системное введение грелина здоровым молодым добровольцам увеличивало долю δ -сна. У человека есть система для транспорта грелина из крови в мозг, но

системно введенный грелин проходит сквозь ГЭБ слишком медленно по сравнению с оказываемым им орексигенным действием. Триглицериды плазмы, наоборот, способствуют транспорту грелина, но ожиревшие и старые мышцы теряют способность транспортировать грелин из крови в мозг. Рецепторы к грелину *GHS-R* присутствуют в мозге. У нормально питающихся крыс центральное введение грелина вызывает голодную двигательную активность двенадцатиперстной кишки и усиливает аппетит более мощно, чем системное введение, а хроническое центральное введение вызывает у крыс повышение массы тела и количества жира в теле. Грелин, введенный в мозг, снижает физическую активность, что способствует увеличению массы тела. Грелин — не единственный *медиатор голода*; ту же роль выполняет и *снижение* концентраций перечисленных ниже «гормонов сытости» (см. [6]).

Холецистокинин (ХЦК) синтезируется клетками слизистой оболочки тонкой кишки при попадании в нее белковой и жирной пищи. Уровень ХЦК максимален через несколько минут после начала приема пищи. Через рецепторы в клетках

желудка ХЦК подавляет секрецию HCl и эвакуацию желудочного содержимого. ХЦК усиливает моторику толстой кишки, запускает процесс сокращения жёлчного пузыря и стимулирует секрецию панкреатических ферментов. Задержка пищи возбуждает механорецепторы, сигналы от которых участвуют в формировании ощущения сытости. Связываясь с рецепторами на вагусных афферентах, ХЦК снижает потребление пищи. ХЦК связывается и с рецепторами на наружной поверхности ГЭБ. ХЦК не способен проходить из крови в мозг в заметных количествах, в ГЭБ переносчика для него нет. ХЦК продуцируется и в мозге. Прием пищи вызывает высвобождение ХЦК в гипоталамусе. Центральное введение ХЦК сокращает потребление пищи, а антагонисты ХЦК повышают аппетит. Через вагусные эфференты мозговой ХЦК подавляет моторику желудка (см. [6]).

Гастрин. Экспрессия гена гастрин в клетках ЖКТ усиливается при попадании пищи в желудок и ослабевает при повышении кислотности желудочного содержимого. Холецистокининовые рецепторы *ССК2R* связывают и гастрин. Через них гастрин стимулирует высвобождение гистамина из энтерохромаффинных клеток, что вызывает секрецию HCl. При системном введении пентагастрин усиливает панкреатическую секрецию [4]. Пентагастрин, введенный системно, снижает потребление пищи примерно на 40%. Гастрин продуцируется и в мозге, а инъекция его в мозг снижает потребление пищи. Мозговой гастрин *G17* стимулирует секрецию HCl в желудке (см. [6]).

Мотилин синтезируется в верхней части двенадцатиперстной кишки. Уровень его в плазме крови падает после приема пищи. рецепторы к мотилину обнаружены в энтеральной нервной системе. Он расширяет сосуды желудка и способствует запуску желудочных *мигрирующих двигательных комплексов*. Возможно, он играет роль регулятора моторики ЖКТ в перерывах между приемами пищи. При периферическом введении мотилин стимулирует: (а) секрецию пепсина; (б) моторику кишки; (в) сокращения жёлчного пузыря; и (г) секрецию панкреатических ферментов. Не ясно, действует ли периферический мотилин на потребление пищи (см. [6]).

Лептин, продуцируемый жировой тканью, — возможно, главный регулятор ожирения. Длительный процесс накопления жира, а не состояние насыщения повышает уровень лептина в плазме крови; 10%-ный прирост массы тела повышает уровень лептина в крови в три раза. Голодание снижает концентрацию лептина в плазме крови, а переизбыток, даже не связанное с повышением массы тела, повышает его уровень. Ограничение сна подавляет выброс лептина. Провоспалительные цитокины (интерлейкины, *TNF-α*, интерфероны), высвобождаемые в кровь при воспалении, стимулируют выброс лептина, и он участвует в подавлении аппетита. Действуя на мозг через *Obrb* рецепторы на вагусных афферентах, лептин подавляет аппетит. В структуре ГЭБ для него есть транспортная система. У особей, склонных к ожирению, нарушена работа лептинового переносчика или

снижена чувствительность мозговых лептиновых рецепторов (см. [6]).

Секретин продуцируется клетками слизистой оболочки тонкой кишки; прием пищи повышает его уровень в крови. Через рецепторы в периферических органах он подавляет продукцию HCl и стимулирует панкреатическую секрецию. Через рецепторы на вагусных афферентах секретин запускает центральные механизмы, подавляющие аппетит и опорожнение желудка. Секретин проходит в мозг простой диффузией, системы для его транспорта из крови в мозг нет (см. [6]).

Глюкагон продуцируется не только в островках Лангерганса, но и в клетках слизистой оболочки ЖКТ. Он тормозит желудочную секрецию [1] и секрецию амилазы поджелудочной железой, расслабляет сфинктеры панкреатического и жёлчного протоков [4]. Внутривенно введенный глюкагон задерживает опорожнение желудка. Через рецепторы на вагусных афферентах в печени глюкагон снижает потребление пищи. Проникновение глюкагона в мозг изучено слабо (см. [6]).

Вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) присутствует в нейронах энтеральной нервной системы. Потребление пищи и голодание не изменяют уровня *VIP* в плазме крови взрослого человека, но сосание материнского молока повышает концентрацию *VIP* в крови грудных детей. Периферический *VIP*, возможно, участвует в парасимпатической стимуляции слюноотделения и в контроле жёлчеотделения. *VIP* снижает тонус гладкомышечных клеток в стенке кишки и усиливает секрецию воды тонкой и толстой кишкой. Интраперитонеальное введение *VIP* снижает потребление пищи (см. [6]). *VIP* проходит сквозь ГЭБ целой молекулой и в обоих направлениях простой диффузией. В мозге есть и сам *VIP*, и рецепторы к нему. Даже длительное голодание не снижает выработки мозгового *VIP* (см. [6]).

Инсулин, снижая концентрацию глюкозы в плазме крови, инсулин усиливает аппетит. На наружной стороне ГЭБ есть рецепторы к инсулину, они контролируют поступление аминокислот из крови в мозг, но оказывает ли это влияние на потребление пищи, неизвестно. На проницаемость ГЭБ для глюкозы периферический инсулин не влияет [6]. Инсулин проникает из крови в мозг активным транспортом в виде целой молекулы, но в малых количествах. Глюкоза регулирует поступление инсулина в мозг. Инсулин может действовать на мозг через слизистую оболочку полости носа: длительное интраназальное введение инсулина приводит к снижению массы тела. Секреция инсулина пропорциональна массе белой жировой ткани; он передает в мозг информацию о запасах жира в организме. Периферический инсулин повышает чувствительность мозга к сигналам сытости, а это снижает потребление пищи. В мозге синтезируется и собственный инсулин, и рецепторы к нему широко распространены в ЦНС. Высвобождение инсулина в гипоталамусе регулируется уровнем глюкозы, но мозговой инсулин большой роли в регуляции аппетита не играет (см. [6]).

Гастрин-рилизинг пептид (GRP) из семейства бомбезинов продуцируется клетками слизистой оболочки ЖКТ — от желудка до толстой кишки. Прием пищи не изменяет концентрации GRP в плазме крови. Бомбезины стимулируют моторику нижней части пищевода, но одновременно повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера. Они тормозят эвакуацию желудочного содержимого (см. [3]), но моторику кишки усиливают. Периферический GRP стимулирует секрецию гастрина, а действуя непосредственно на париетальные клетки, стимулирует выброс HCl. Внутривенно введенные бомбезины резко увеличивают объем панкреатического сока, количество бикарбонатов в нем и его амилолитическую активность [4]. Внутривенная инъекция бомбезинов снижает потребление пищи, а в хронических опытах на собаках тормозит секрецию желудочного сока и HCl, стимулированную поеданием мяса (см. [6]). Внутривенно введенные бомбезины снижают потребление пищи. Через рецепторы на вагусных афферентах и наружной поверхности ГЭБ GRP передает в мозг сигналы сытости. Проникновение бомбезинов из крови в мозг не описано. Бомбезины продуцируются и в мозге. Через ослабление парасимпатических и усиление симпатических влияний на желудок мозговой GRP снижает выработку HCl. Через вагусные эфференты мозговые бомбезины усиливают моторику ЖКТ, но тормозят транзит кишечного содержимого. Голод подавляет синтез мозгового GRP.

Соматостатин синтезируется слизистой оболочкой *antrum pyloricum* и кишки, а также δ -клетками поджелудочной железы, присутствует и в нейронах энтеральной нервной системы. Голод стимулирует его секрецию. Введенный внутривенно, соматостатин подавляет желудочную секрецию,

стимулированную инъекцией пентагастрина [4], моторику кишки и высвобождение в кровь гастрина, ХЦК, инсулина и глюкагона. Соматостатин снижает аппетит, но механизм эффекта неясен. Соматостатин, продуцируемый в мозге, определенного действия на потребление пищи не оказывает (см. [6]).

Опиоидные пептиды. β -Казоморфин, содержащийся в молоке (как часть молекулы β -казеина), стимулирует секрецию слизи и тормозит моторику кишки. Опиоидные пептиды, продуцируемые клетками ЖКТ, на местном уровне тормозят моторику кишки. Они не действуют на мозговые центры голода через рецепторы ни на вагусных афферентах, ни на внешней стороне ГЭБ. Они проникают из крови в мозг активным транспортом и простой диффузией, но на мозговые центры регуляции аппетита влияния не оказывают. Продуцируемые в мозге диорфины, усиливают аппетит (см. [6]).

Вазопрессин и окситоцин. Мозговой окситоцин, связываясь со специфическими рецепторами в гипоталамусе, оказывает анорексигенное действие и через вагусные эфференты подавляет моторику желудка. Влияние мозгового вазопрессина на аппетит не доказано.

Кальцитонин вызывает появление голодного паттерна в моторике тонкой кишки, но через рецепторы на внешней стороне ГЭБ он снижает потребление пищи. Мозговой кальцитонин снижает потребление пищи и выработку HCl в желудке (см. [6]).

Тахикинины (субстанция P и др.), как периферические, так и мозговые, на потребление пищи существенно не влияют. Мозговые тахикинины подавляют секрецию и моторику желудка, а некоторые и тормозят перистальтику толстой кишки (см. [6]).

Перспективы и ограничения клинического применения кишечных пептидов

Органы пищеварения и мозг связаны мощной и разветвленной системой гуморальных связей. Агентами этой системы являются регуляторные пептиды, продуцируемые эндокринными клетками слизистой оболочки ЖКТ. Немногие из них проникают из крови в мозг (чаще активным, реже пассивным транспортом) и вызывают центральные эффекты. Большая часть кишечных пептидных гормонов действует на мозг, *не проникая в него* — связываясь со специфическими рецепторами на чувствительных волокнах блуждающего нерва и внешней стороне гематоэнцефалического барьера.

Среди кишечных гормонов — несколько десятков анорексигенов (самый известный из

них — *лептин*) и только один орексиген — *грелин*. Разработка лекарственных средств на основе пептидов, и прежде всего для лечения ожирения, возможна, и для этого они не обязательно должны обладать способностью проникать сквозь ГЭБ. Для перорального применения более подходят *короткие* пептиды (молекула которых состоит 2–4 аминокислот). Сдерживающими факторами для применения пептидных лекарственных средств могут стать: (а) недостаточное количество и/или чувствительность рецепторов к данному пептиду в организме больного; (б) недостаточная устойчивость пептидов к действию пептидаз; и, в меньшей степени, (в) дефекты транспортных систем, переносящих пептиды сквозь ГЭБ в мозг.

Литература

1. *Климов П. К.* Пептиды и пищеварительная система. — Л.: Наука, 1983. — 272 с.
2. *Климов П. К., Барашкова Г. М.* Физиология желудка: Проблемы регуляции. — Л.: Наука, 1991. — 256 с.
3. *Климов П. К.* Физиологические эффекты бомбезина / Климов П. К., Марьянович А. Т., Поляков Е. Л., Куранова И. Л., Чуркина С. И. // Физиол. журн. СССР. — 1985. — Т. 71, № 2. — С. 145–170.
4. *Климов П. К., Фокина А. А.* Физиология поджелудочной железы. Регуляция внешнесекреторной функции. — Л.: Наука, 1987. — 152 с.
5. *Марьянович А. Т.* Гематоэнцефалический барьер и эволюция пептидной регуляции физиологических функций // Журн. эволюц. биохим. физиол. — 2016. — Т. 52, № 4. — С. 292–298.
6. *Марьянович А. Т.* Общая теория пептидной регуляции физиологических функций: Гематоэнцефалический барьер и эволюция связей между периферией и мозгом. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. — 578 с.
7. *Марьянович А. Т.* Ранние этапы филогенеза пептидной регуляции // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2014. — Т. 50, № 5. — С. 402–410.
8. *Anisimov V. N., Khavinson V. Kh.* Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. — Vol. 11. — P. 139–149.
9. *Khavinson V. Kh.* Peptides tissue-specifically stimulate cell differentiation during their aging / Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Polyakova V. O., Kheifets O. V., Tarnovskaya S. I., Kvetnoy I. M. // Cell Technol. Biol. Med. — 2012. — Vol. 1, N5. — P. 148–151.