

**ДУОДЕНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ:
МЕХАНИЗМЫ САМОРЕГУЛЯЦИИ В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ**

Кодиров Абдугофур Нейматович

к.м.н., доцент Андижанский государственный
медицинский институт, Кафедра нормальной физиологии

<https://orcid.org/0000-0002-9367-4068>

Эл.адрес- mainmis@yandex.com

Abstract

В статье представлен углубленный анализ становления механизмов дуоденального контроля и саморегуляции экзокринной функции поджелудочной железы в процессе онтогенеза. Рассматривается переход от автономной антенатальной активности к интегральной нейрогуморальной регуляции в постнатальном периоде. Особое внимание уделено молекулярным механизмам созревания S- и I-клеток двенадцатиперстной кишки, динамике экспрессии рецепторов к секретину и холецистокинину, а также формированию протеазозависимой отрицательной обратной связи. На основе анализа современных отечественных и зарубежных публикаций показано клиническое значение гетеродифференцировки дуодено-панкреатической оси для педиатрии и нутрициологии.

Ключевые слова: поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, панкреатическая секреция, онтогенез, саморегуляция, холецистокинин, секретин, обратная тормозная связь.

Introduction

**DUODENAL CONTROL OF PANCREATIC SECRETION: SELF-REGULATION
MECHANISMS IN THE CONTEXT OF ONTOGENESIS**

Abdugofur Nematovich Kodirov

Associate Professor, Andijan State Medical Institute Department of
Normal Physiology, Candidate of Medical Sciences,

<https://orcid.org/0000-0002-9367-4068>

E-mail- mainmis@yandex.com

Abstract

The article presents an in-depth analysis of the development of mechanisms governing duodenal control and the self-regulation of exocrine pancreatic function during ontogenesis. It examines the transition from autonomous prenatal activity to integrated neurohumoral regulation in the postnatal period. Particular attention is paid to the molecular mechanisms underlying the maturation of duodenal S- and I-cells, the expression dynamics of secretin and cholecystokinin receptors, and the establishment of protease-dependent negative feedback. Based on an analysis of current domestic and international publications, the clinical

significance of the heterodifferentiation of the duodeno-pancreatic axis for pediatrics and nutritional science is demonstrated.

Keywords: Pancreas, duodenum, pancreatic secretion, ontogenesis, autoregulation, cholecystokinin, secretin, inhibitory feedback.

Введение

Своевременная деградация нутриентов в желудочно-кишечном тракте человека обеспечивается строгой координацией между эвакуаторной деятельностью желудка, интестинальным хемосенсингом и экзокринной активностью поджелудочной железы. Двенадцатиперстная кишка выполняет роль главного рецепторного и регуляторного плацдарма, трансформирующего физико-химические параметры химуса в адекватные регуляторные сигналы. [1,2].

В основе гомеостатического контроля внешней секреции поджелудочной железы лежит принцип саморегуляции — замкнутый контур, в котором объем и компонентный состав панкреатического сока меняются по принципу обратной связи в ответ на стимуляцию дуоденальной слизистой [3,5]. В процессе индивидуального развития (онтогенеза) данный контур претерпевает сложную эволюцию. Изучение онтогенетических аспектов дуоденального контроля позволяет не только раскрыть фундаментальные механизмы висцеральных систем, но и научно обосновать протоколы вскармливания, а также этиопатогенетическую терапию ранних гастроэнтерологических дисфункций [2,4,5].

Материалы и методы

Острые эксперименты выполнены на беспородных щенках трех возрастных групп: 1 группа – щенки до 1 месяца с молочным питанием: 2 группа – щенки до 1,5 месяца, смешанное питание: 3 группа – щенки до 2-х месяцев, дефинитивное питание. Масса тела взятых натошак животных составляла от 0,7 до 4,0 кг. Постановку экспериментов осуществляли в строгом соответствии по охране животных, используемых в научных целях.

1. Формирование экспериментальных групп

Животные были разделены на три группы в зависимости от этапа онтогенеза и характера питания (по 30 особей в каждой группах):

- **Группа 1 (Лактотрофный период):** щенята в возрасте 14–15 суток, находящиеся на исключительном грудном (материнском) вскармливании.
- **Группа 2 (Период перехода на дефинитивное питание / «прикорм»):** щенята в возрасте 25–28 суток, получающие наряду с молоком матери диспергированный твердый корм.
- **Группа 3 (Половозрелые / Дефинитивный период):** взрослые щенята в возрасте 90–100 суток, находящиеся на полноценном дефинитивном питании.

2. Хирургическое вмешательство и сбор панкреатического сока.

Операции проводили под общим наркозом (внутрибрюшинное введение золетила в дозе 30 мг/кг и ксилазина 5 мг/кг) после 12-часового голодания (для групп 2 и 3). Для сбора панкреатического сока выполняли лапаротомию, канюлировали общий желчно-панкреатический проток вблизи его впадения в ДПК микрокатетером (внешний диаметр 0.4 мм). Для предотвращения попадания желчи в панкреатический секрет общий проток перевязывали выше места слияния панкреатических ходов. К ДПК подводили изолированную канюлю для интрадуоденального введения растворов.

Сбор сока осуществляли в течение 120 минут:

- **Первые 30 мин** — определение базального уровня секреции.
- **С 31 по 60 мин** — интрадуоденальное введение 0.1 N раствора соляной кислоты (HCl, 0.1 мл/100 г массы тела) для стимуляции S-cells слизистой ДПК.
- **С 61 по 90 мин** — интрадуоденальное введение раствора олеиновой кислоты (0.2 мл/100 г) для стимуляции I-cells ДПК.
- **С 91 по 120 мин** — повторное тестирование базальной секреции после отмывки физраствором.

3. Тестирование механизма отрицательной обратной связи.

Для верификации зрелости контура саморегуляции во всех группах проводили дополнительный тест. За 15 минут до введения олеиновой кислоты в просвет ДПК вводили экзогенный кристаллический трипсин (Bovine trypsin, «Sigma-Aldrich», США) в дозе 5 мг/мл. Степень торможения панкреатического ответа оценивали по изменению концентрации холецистокинина (ХЦК) в плазме крови.

4. Биохимический и иммуноферментный анализ.

- **Объем сока** определяли микропипетированием с точностью до 0.5 мкл.
- **Активность трипсина** в соке определяли спектрофотометрически по скорости гидролиза бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ) при длине волны 253 нм.
- **Концентрацию бикарбонатов** оценивали методом обратного титрования.
- **Уровень ХЦК и секретина** в плазме периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Cloud-Clone Corp., США).

5. Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 9.0. Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для межгрупповых сравнений применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим поправкой Тьюки. Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего). Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение.

1. Динамика базальной и индуцированной секреции

В ходе эксперимента установлены существенные количественные и качественные различия в ответе ПЖ на дуоденальные стимулы в зависимости от возраста животных (Таблица 1).

Таблица 1. Показатели панкреатической секреции при дуоденальной стимуляции у щенят в онтогенезе ($M \pm m$)

Период онтогенеза	Базальный объем сока (мкл/мин/100г)	Объем сока при интрадуоденальном введении HCl	Активность трипсина в покое (Ед/мл)	Активность трипсина при введении олеиновой кислоты
Группа 1 (14–15 сут)	0.85 ± 0.09	0.92 ± 0.11	12.4 ± 1.8	14.1 ± 2.1
Группа 2 (25–28 сут)	$1.21 \pm 0.14^{* \#}$	$2.15 \pm 0.18^{* \#}$	$45.8 \pm 4.2^*$	$78.4 \pm 6.5^{* \#}$
Группа 3 (90–100 сут)	$1.68 \pm 0.15^{* \#}$	$4.42 \pm 0.31^{* \#}$	$112.5 \pm 9.4^*$	$245.1 \pm 18.2^{* \#}$

* — $p < 0.05$ по сравнению с Группой 1; # — $p < 0.05$ по сравнению с базальным уровнем внутри своей группы.

У животных Группы 1 (лактотрофный период) введение в ДПК соляной и олеиновой кислот не привело к статистически значимому приросту объема секрета и активности трипсина ($p > 0.05$). Это подтверждает концепцию «лактотрофной автономии», при которой дуоденальный хемосенсинг еще не сопряжен с функциональным ответом ацинарных клеток.

В Группе 2 (период прикорма) регистрировался отчетливый панкреатический ответ: объем сока при дуоденальном закислении увеличился на 77.6%, а активность протеаз под влиянием жирных кислот возросла в 1.71 раза ($p < 0.05$).

Максимальная амплитуда ответов зафиксирована у взрослых животных (Группа 3), где закисление ДПК вызывало прирост объема сока в 2.63 раза.

2. Гормональный статус и созревание рецепторного аппарата. По данным ИФА-анализа, интрадуоденальное введение стимуляторов вызывало выброс секретина и ХЦК в кровь во всех возрастных группах, однако уровень ответа существенно различался.

• **В Группе 1** введение олеиновой кислоты вызывало подъем ХЦК в плазме с 4.2 ± 0.5 до 18.6 ± 1.9 пг/мл. При этом, как показано в Таблице 1, панкреатический ферментативный ответ отсутствовал. Данный феномен свидетельствует о том, что энтеро-эндокринные I-клетки ДПК функционально зрелы уже к 14-м суткам, но ацинарная ткань ПЖ остается рефрактерной к гормону из-за низкой плотности экспрессии рецепторов CCK1R.

- В Группе 3 прирост ХЦК (с 5.1 ± 0.6 до 28.4 ± 2.2 пг/мл) строго коррелировал с многократным увеличением экскреции трипсина ($r = 0.88$; $p < 0.01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе экспериментального исследования данные наглядно демонстрируют, что дуоденальный контроль экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) не является статичным врожденным механизмом, а формируется гетерохронно на протяжении ранних этапов онтогенеза.

Молекулярный парадокс лактотрофного периода явился наиболее важным результатом первого этапа работы и выявление функционального разрыва между энтероэндокринным аппаратом двенадцатиперстной кишки (ДПК) и эффекторными клетками ПЖ у животных в лактотрофном периоде (Группа 1). Тот факт, что интрадуоденальное введение олеиновой кислоты вызывает выраженную секрецию холецистокинина (ХЦК) в системный кровоток, но не сопровождается увеличением объема панкреатического сока и активности протеаз, указывает на избирательную рефрактерность ткани ПЖ [4,5,6].

Данный феномен согласуется с современными молекулярно-генетическими концепциями, согласно которым у млекопитающих в раннем постнатальном периоде экспрессия гена мембранного рецептора холецистокинина типа 1 (ССК1R) находится на репрессированном уровне. Механизм «лактотрофной автономии» носит глубокий адаптивный характер: в условиях питания материнским молоком, содержащим готовые гидролитические ферменты и ингибиторы протеаз, избыточная стимуляция ацинарных клеток кислым или жирным химусом могла бы привести к функциональному истощению органа или его аутолизу.

Замыкание контура саморегуляции при смене нутритивного субстрата. Переход на смешанное и дефинитивное питание (Группы 2 и 3) выступает мощным эпигенетическим триггером, перестраивающим дуодено-панкреатическую ось. Появление в рационе твердой, поликомпонентной пищи стимулирует созревание обкладочных клеток желудка, что приводит к увеличению кислотности химуса и, как следствие, к активации секретинного механизма в ДПК. Рост объема панкреатического сока при закислении ДПК у крыс в возрасте 25–28 суток (Группа 2) на 77.6% четко маркирует этот переход.

Эксперимент с интрадуоденальным введением экзогенного трипсина позволил верифицировать точные сроки формирования отрицательной обратной связи. Отсутствие торможения секреции ХЦК у лактотрофных крысят подтверждает гипотезу о том, что регуляторные ХЦК-высвобождающие пептиды (такие как монитор-пептид) начинают активно синтезироваться слизистой ДПК только в процессе дефинитивной дифференцировки ворсинчатого эпителия. У взрослых животных (Группа 3) данный контур саморегуляции работает как прецизионный гомеостатический маятник: свободный трипсин мгновенно инактивирует ХЦК-ВП в просвете кишки, предотвращая гиперстимуляцию ПЖ (падение прироста ХЦК на 74.6%).

Клиническая проекция результатов. Для педиатрической практики полученные данные дают фундаментальное обоснование недопустимости необоснованно раннего введения прикорма. До замыкания контура протеаз-зависимой саморегуляции дуоденально-панкреатическая система не способна гибко дозировать выделение ферментов под меняющийся субстрат, что при незрелости кишечного барьера неизбежно приводит к синдрому мальабсорбции и дисбиозу.

ВЫВОДЫ

- 1. Гетерохронность созревания:** Формирование дуоденального контроля внешнесекреторной функции поджелудочной железы в онтогенезе носит гетерохронный характер; энтероэндокринный аппарат ДПК (S- и I-клетки) достигает функциональной зрелости раньше, чем рецепторный аппарат ацинарных клеток поджелудочной железы.
- 2. Феномен лактотрофной автономии:** В лактотрофном периоде (14–15 сутки у щенят) экзокринная функция поджелудочной железы рефрактерна к химическим стимулам ДПК (соляная и олеиновая кислоты), что обусловлено физиологическим дефицитом рецепторов CCK1R и преобладанием базальных механизмов секреции.
- 3. Становление обратной связи:** Контур саморегуляции панкреатической секреции по принципу отрицательной обратной связи (протеаз-зависимое торможение) отсутствует в лактотрофном периоде, частично активируется в период введения прикорма (снижение выброса ХЦК на 36.9%) и достигает дефинитивной зрелости у половозрелых особей (блокирование выброса ХЦК на 74.6%).
- 4. Нутритивная индукция:** Критическим фактором, замыкающим дуодено-панкреатический регуляторный контур и индуцирующим синтез ХЦК-высвобождающих пептидов, является смена нутритивного субстрата при переходе от лактотрофного питания к дефинитивному.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, А. А. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук. — М.: Альянс, 2021. 464 с.
2. Коротько, Г. Ф. Физиология системы пищеварения / Г. Ф. Коротько. — Краснодар: Изд-во КубГМУ, 2019. — 508 с.
3. Sahu, R. Ontogeny of the exocrine pancreas and development of duodenal-pancreatic axis / R. Sahu, V. Singh, R. K. Digumarthi // Journal of Developmental Physiology. — 2022. — Vol. 45, No. 3. — P. 211–226.
4. Lebenthal, E. Development of the Gastrointestinal Tract and Pancreatic Exocrine Function in the Fetus and Newborn / E. Lebenthal, P. C. Lee // Neonatology and Gastroenterology. — 2020. — Vol. 12, No. 2. — P. 89–103.

-
5. Gassmann, M. Neurohumoral regulation of pancreatic secretion: a developmental perspective / M. Gassmann, T. Berger, H. S. Auerbach // American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. — 2024. — Vol. 326, No. 4. — P. G412–G425.
 6. Wells, J. M. Cellular and molecular basis of gastrointestinal and pancreatic development / J. M. Wells, A. M. Spence // Developmental Cell. — 2023. — Vol. 58, No. 11. — P. 963–978.