
ОБЗОРЫ

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭНДОКРИННОЙ И ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТЕЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

© 2024 г. А. Мостафа¹, Е. А. Ганцова², О. В. Серова³, Т. Мохаммад⁴,
И. Е. Деев^{3,*}

¹Исследовательский центр GIGA, Льежский университет, Льеж, Бельгия

²Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины,
Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

³Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук, Москва, Россия

⁴Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Москва, Россия

*E-mail: deyeve@gmail.com

Поступила в редакцию 15.10.2023 г.

После доработки 19.12.2023 г.

Принята к публикации 25.12.2023 г.

Поджелудочная железа играет ключевую роль в эндокринной системе животных, а также в переваривании и всасывании питательных веществ. Экзокринная и эндокринная части поджелудочной железы структурно отделены друг от друга, однако многочисленные исследования предполагают наличие анатомической и функциональной связи между этими частями. Раньше этим взаимодействиям уделялось меньше внимания, но в настоящее время поджелудочная железа рассматривается как единый орган, состоящий из функционально связанных компонентов, который координирует эндокринные и экзокринные ответы. В нашем обзоре рассмотрены последние данные, указывающие о функциональной связи и взаимном влиянии эндокринного и экзокринного отделов поджелудочной железы. Кроме того, мы также рассмотрим влияние инфекции SARS-CoV-2 на функционирование поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, гормон, инсулин, щелочной pH, SARS-CoV-2

DOI: 10.31857/S0869813924040019, **EDN:** COMRXL

ВВЕДЕНИЕ

Поджелудочная железа – орган, расположенный в нижнем отделе брюшной полости за желудком. Он разделен на головку, тело и хвост и расположен позади желудка в левой верхней части брюшной полости. Высвобождая различные пищеварительные ферменты и гормоны, поджелудочная железа регулирует переваривание макронутриентов и, таким образом, метаболизм/энергетический гомеостаз. Она отвечает за преобразование пищи, которую мы потребляем, в энергию для наших клеток.

У поджелудочной железы есть две основные функции: экзокринная, отвечающая за пищеварение, и эндокринная, регулирующая, в частности, уровень сахара в крови. Инсулин, глюкагон, соматостатин и амилин являются основными гормонами поджелудочной железы, влияющими на уровень глюкозы в крови. Механизм действия глюкагона обусловлен его связыванием с глюкагоновыми рецепторами клеток печени. Это приводит к повышению опосредованной Gs-белком активности аденилатциклазы и увеличению образования цАМФ. Результатом является усиление катаболизма депонированного в печени гликогена (гликогенолиза). Глюкагон для гепатоцитов служит внешним сигналом о необходимости выделения в кровь глюкозы за счет распада гликогена (гликогенолиза) или синтеза глюкозы из других веществ — глюконеогенеза. Таким образом, глюкагон в печени, стимулируя распад гликогена, способствует поддержанию глюкозы в крови на постоянном уровне. Метаболическая функция амилина заключается в ингибировании повышения уровня глюкозы в плазме крови. Таким образом, амилин действует как синергетический партнер инсулина, вместе с которым он секретируется β -клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи. Общий эффект заключается в замедлении скорости повышения концентрации глюкозы в крови после еды. Это достигается за счет ингибирования пищеварительной секреции (желудочной кислоты, ферментов поджелудочной железы и выброса желчи) и, как следствие, снижения потребления пищи. Соматостатин является ингибирующим гормоном, в частности, он ингибирует секрецию инсулина и глюкагона. Соматостатин тормозит всасывание в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, функцией соматостатина является продление времени поступления питательных веществ, в том числе глюкозы в кровотоки.

Основная функция инсулина — регулирование углеводного обмена, в частности, утилизация глюкозы в организме. Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы и других макронутриентов, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Кроме того, инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген и жиры, то есть помимо анаболического действия, инсулин обладает также и антикатаболическим эффектом. Человеческому организму требуется довольно ограниченный диапазон уровня глюкозы в крови. Нормальный диапазон значений концентрации глюкозы в крови составляет от 70 до 130 мг/дл (от 3.9 до 7.1 ммоль/л). Эндокринные гормоны поджелудочной железы в основном отвечают за регуляцию уровня глюкозы в крови, регулируя баланс посредством отрицательной обратной связи.

На экзокринную часть приходится более 90% общего объема поджелудочной железы. Она состоит из ацинусов, которые представляют собой скопления клеток, секретирующих экзокринные ферменты поджелудочной железы, такие как липазы, протеазы и амилазы, и системы вставочных протоков, которые транспортируют эти ферменты в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, чтобы помочь расщеплять жиры, белки и углеводы для всасывания. Гормоны глюкагон, инсулин и соматостатин секретируются в кровотоки островками Лангерганса (α -, β - и δ -клетками соответственно) и обеспечивают эндокринную функцию поджелудочной железы [1]. Панкреатический полипептид (PP), секретируемый PP-клетками, и грелин, который продуцируется ϵ -клетками, также входят в число гормонов, продуцируемых островками поджелудочной железы [1]. Экзокринная секреция поджелудочной железы строго контролируется нейроэндокринной системой, которая анатомически и физиологически связана с экзокринной частью поджелудочной железы [2].

Большая часть биологических исследований поджелудочной железы сосредоточена на эндокринной системе, что обусловлено желанием найти методы лечения такого заболевания, как сахарный диабет. Однако в последние годы растет количество работ, посвященных изучению функционирования экзокринной части поджелудочной

железы. Эти исследования подчеркивают критическую роль ацинарных и протоковых клеток в патологии поджелудочной железы, а также помогают понять, как клетки экзокринной части могут служить полезными источниками для образования β -клеток островков Лангерганса [3].

АЦИНАРНО-ПРОТОКОВЫЕ ЧАСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ацинус поджелудочной железы состоит из клеток пирамидальной формы с многочисленными секреторными гранулами. Соединительная ткань с кровеносными сосудами, лимфой, нервами и выводными протоками отделяет ацинусы поджелудочной железы друг от друга. Ацинарные клетки выделяют комбинацию пищеварительных ферментов с небольшим объемом жидкости, богатой ионами Na^+ , Cl^- и H^+ . Эпителиальные клетки, выстилающие протоки поджелудочной железы, секретируют ионы Cl^- и HCO_3^- с большим объемом жидкости, что делает pH в просвете двенадцатиперстной кишки слабощелочным (повышение pH до 8.5), обеспечивая тем самым оптимальную среду для ферментативной активности [4]. Маленькие вставочные протоки соединяют просвет ацинусов с внутридольковыми протоками внутри субъединиц поджелудочной железы, продвигаясь через более крупные междольковые протоки, и в итоге вливаются в главный проток поджелудочной железы, который встречается с желчным протоком, образуя общий желчный проток (рис. 1). Пищеварительные ферменты, секретируемые ацинарными клетками, включают более 10 различных протеаз, а также липазы, рибонуклеазы, амилазы и гидролазы. Протеолитические ферменты высвобождаются в неактивной форме, чтобы избежать самопереваривания поджелудочной железы. Каскад физиологической активации начинается в двенадцатиперстной кишке, где кишечная энтеропептидаза преобразует трипсиноген в активную форму фермента – трипсин. Трипсин затем активирует другие проферменты [4].

ЭНДОКРИННАЯ ЧАСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Островки Лангерганса состоят из скоплений эндокринных клеток, которые разбросаны по экзокринному эпителию между ацинусами и протоковыми структурами. Типы эндокринных клеток островков Лангерганса поджелудочной железы имеют четко выраженное пространственное расположение. Эта структура необходима для межклеточной коммуникации и секреции гормонов. Инсулин-секретирующие β -клетки составляют большую часть островка Лангерганса у мышей, тогда как α -клетки, δ -клетки и PP-клетки составляют периферию островка. Архитектура островков более сложна у людей и других приматов, но она по-прежнему соответствует общей структуре в виде β -клеток, окруженных оболочками из α , δ и других типов эндокринных клеток [5]. У человека островки примерно на 30% состоят из α -клеток, секретирующих глюкагон, и на 60% из β -клеток, секретирующих инсулин и аминин, а остальные 10% состоят из δ -клеток (секретирующих соматостатин), γ - или PP-клеток (продуцирующих полипептид поджелудочной железы) и ϵ -клеток (продуцирующих грелин) [1].

Альфа-клетки, продуцирующие глюкагон, изучены гораздо меньше, чем β -клетки, продуцирующие инсулин. Состояние натошак характеризуется наличием глюкагона – гормона, противодействующего инсулину. Согласованная регуляция секреции глюкагона и инсулина является основным механизмом контроля уровня глюкозы в крови. Основная роль контррегуляторной реакции заключается в предотвращении гипогликемии, именно эта реакция затруднена при диабете. При сахарном диабете 2-го типа (СД2) α -клетки производят больше глюкагона в ответ на аминокислоты и неэффективно ингибируют выработку глюкагона из-за высокого уровня глюкозы в плазме [6].

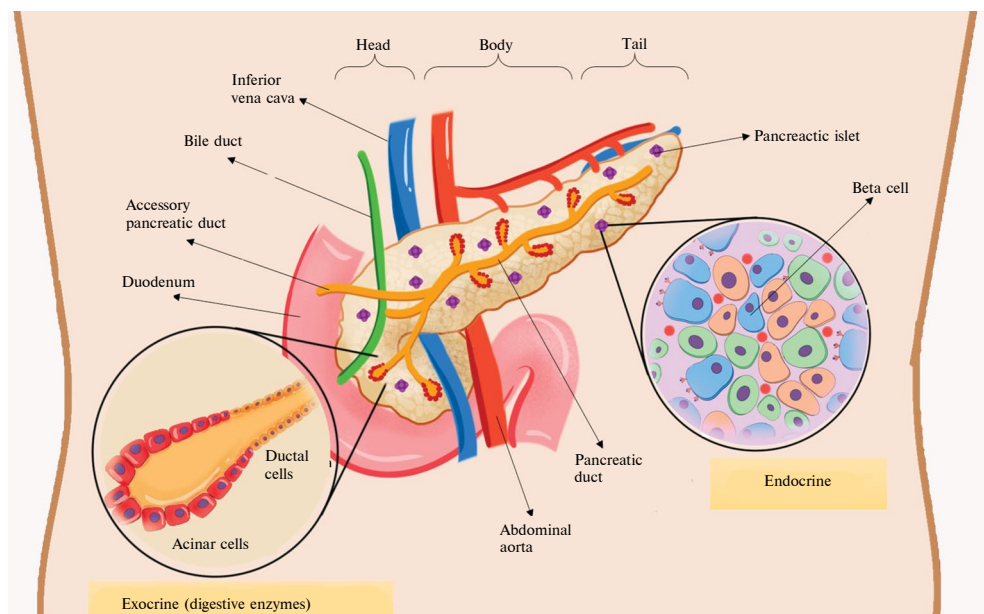


Рис. 1. Эндокринная и экзокринная части поджелудочной железы. Анатомия поджелудочной железы включает как экзокринную, так и эндокринную части: экзокринные клетки секретируют пищеварительные ферменты и поджелудочный сок в тонкую кишку, а эндокринные клетки выделяют в кровоток такие гормоны, как инсулин и глюкагон, для регулирования уровня сахара в крови. Эта двойная функция поджелудочной железы необходима для поддержания оптимального обмена веществ и правильного пищеварения в организме.

Участие регуляции функции α -клеток в патофизиологии СД2 в настоящее время широко изучается.

Молекула инсулина образована двумя полипептидными цепями А и В, соединенными дисульфидными связями и содержащими 51 аминокислотный остаток. Инсулин оказывает значительное гипогликемическое действие. Этот гормон необходим для клеточного усвоения пищи и, следовательно, для выживания организма. Одним из ключевых медицинских достижений двадцатого века было его выделение и эффективное клиническое использование в 1923 г. Инсулин, как и большинство других пептидных гормонов, производится из молекулы-предшественника, называемой проинсулином, которая затем расщепляется на 3 части: цепи А и В с образованием биологически активной молекулы инсулина, а также цепи С (соединительный пептид), который высвобождается в молярном соотношении 1:1 с инсулином. Из-за равных количеств секреции инсулина и С-пептида измерения высвобождения иммунореактивного С-пептида оказались очень ценным независимым показателем скорости секреции инсулина *in vivo* у людей, особенно у людей с диабетом, получающих инъекции инсулина. Измерение концентрации С-пептида в крови используется при диабете для оценки выработки инсулина поджелудочной железой. С-пептид высвобождается одновременно с инсулином, но имеет более длительный период полураспада в крови, что делает его полезным показателем секреции эндогенного инсулина. Это может помочь отличить диабет 1-го и 2-го типа и оценивать необходимость инсулинотерапии. Ассоциированный с островками полипептид (IAPP, широко известный как амилин) представляет собой пептид из 37 аминокислот, также секретируемый β -клетками. Молекулы IAPP могут полимеризоваться при патологических обстоятельствах и образовывать массивные внутриостровковые отложения амилоида, которые часто встречаются при диабете 2-го типа и инсулиноме.

Другими клетками, обнаруженными в островках Лангерганса, являются клетки D (или δ), которые выделяют соматостатин (ранее называвшийся фактором, ингибирующим высвобождение соматотропина), клетки PP, которые производят наименее изученный из островковых гормонов (гормон PP) и последний тип клеток — это ϵ - или грелин-продуцирующие клетки. Грелин был первоначально выделен из желудка крысы, а затем обнаружен в определенном типе клеток островков Лангерганса. Считается, что этот гормон играет роль в высвобождении гормона роста, метаболической регуляции и энергетическом балансе островковых клеток [7], хотя его функция в этих клетках до сих пор малоизучена.

Предполагается, что клеточная архитектура островков Лангерганса имеет решающее значение для обеспечения их соответствующей функции. Ожирение и диабет у мышей и людей связаны с нарушением структуры этих островков [8]. Гомеостатическая регуляция микроокружения островков необходима для нормальной функции островков, особенно для секреции инсулина. Известно, что в поддержании гомеостаза островков и функции β -клеток ключевую роль играют эндокринные клетки, иммунные клетки, нейроны и эндотелиальные клетки сосудов [9].

КАК ВЛИЯЮТ ДРУГ НА ДРУГА ЭНДОКРИННАЯ И ЭКЗОКРИННАЯ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Во многих гистологических исследованиях как эндокринная, так и экзокринная части поджелудочной железы рассматривались как отдельные образования, и не уделялось внимания взаимодействиям между ними, только в последние годы ученые начали исследовать механизмы взаимодействия между островками Лангерганса, протоками и ацинусами. В настоящее время поджелудочная железа считается интегрированным органом, состоящим из трех функционально связанных компонентов, которые координируют эндокринные и экзокринные функции [10].

Обе части поджелудочной железы развиваются одинаково с точки зрения эмбриологии, когда эпителиальные клетки инвагинируют в соединительную ткань, подстилающую эпителиальную мембрану. Первоначальные инвагинации экзокринной части сохраняются в виде протоков и ацинарной системы, однако связи островков с эпителиальной мембраной утрачиваются. В результате секреторные продукты островковых тканей высвобождаются в кровоток в виде гормонов [11]. Островки Лангерганса, когда они полностью развиты, отделяются от окружающей ацинарной ткани тонким слоем ретикулярных волокон, не имеющих связи с протоками. Однако в поджелудочной железе человека внутри островков Лангерганса были обнаружены небольшие протоки поджелудочной железы и ацинарные клетки [12].

Более того, было показано, что IEI (islet-exocrine interface, островково-экзокринный интерфейс), который является важнейшей анатомической и функциональной областью, обеспечивает межклеточную связь между эндокринными островками поджелудочной железы и экзокринными ацинарными клетками. Десмосомы и адгезивные соединения недавно были обнаружены между островковыми и ацинарными клетками в IEI [11]. На экспериментальных животных и у пациентов было обнаружено, что потеря клеточной паракринной связи и фиброз, в результате которого происходит перестройка внеклеточного матрикса, могут привести к дисфункции инсулино-ацинарно-протоковой-инкретиновой гормональной оси кишечника, что приводит к недостаточности поджелудочной железы и дефициту глюкагоноподобных пептидов, которые встречаются в преддиабетном состоянии и СД2 [11].

В другом исследовании пытались определить, усиливает ли восстановление регуляторных эффектов, опосредованных эпителиальными клетками протоков, *in vitro* долгосрочную функцию β -клеток. Было обнаружено, что снижение массы β -клеток и секреции инсулина, наблюдаемое в островках человека при выделении и культивиро-

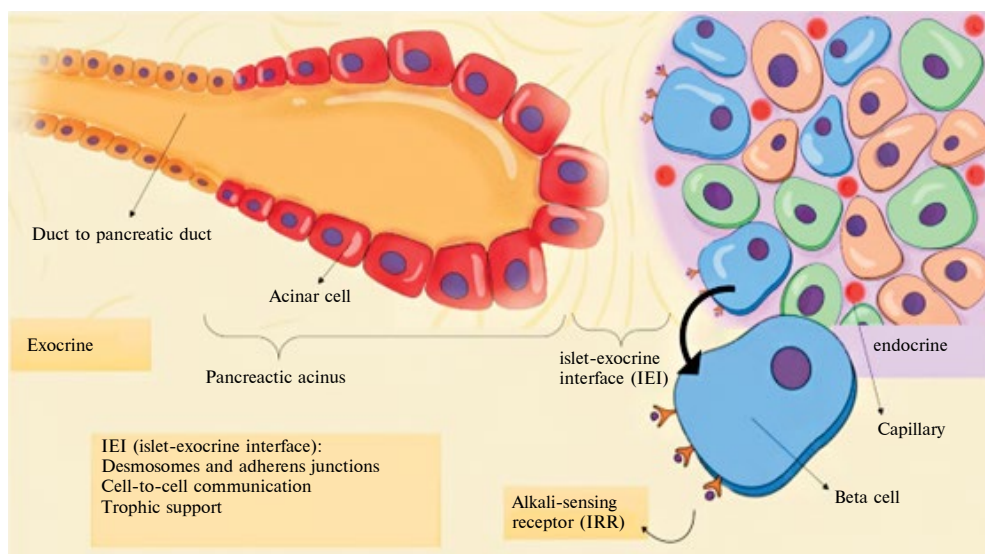


Рис. 2. Механизмы взаимодействия островков Лангерганса, клеток протоков и ацинусов. В то время как экзокринные клетки секретируют поджелудочный сок вместе с ферментами в тонкую кишку, эндокринные клетки выделяют в кровоток такие гормоны, как инсулин и глюкагон. Эти гормоны жизненно важны для регулирования уровня сахара в крови и работают в координации с пищеварительными ферментами, вырабатываемыми экзокринными клетками, чтобы обеспечить правильное пищеварение и всасывание питательных веществ. Взаимодействия этих частей между собой обеспечивает регулирование этих процессов.

вании, обусловлено потерей трофической поддержки, обеспечиваемой окружающими неэндокринными клетками поджелудочной железы. Эти находки подтверждают, что протоковые эпителиальные клетки выполняют функцию поддержки жизнеспособности островков [13].

Кроме того, было обнаружено, что за счет высвобождения цитокинов и факторов роста протоковые и ацинарные клетки оказывают влияние на физиологию эндокринных островковых клеток [14]. Было показано, что повышенная экспрессия гастрина и TGF- α в клетках протоков играет роль в пролиферации и дифференцировке островковых клеток из клеток-предшественников внутри эпителия протоков [15, 16].

Как известно, одна из основных функций поджелудочной железы – секреция слабощелочного (pH 8.0–8.5) сока в кишечник. Согласно последним данным, система протоков поджелудочной железы, содержащая слабощелочной сок, может быть связана с эндокринными клетками островков поджелудочной железы [17]. Также было обнаружено, что рецептор, чувствительный к щелочи, который называется IRR (“insulin receptor related receptor”, рецептор, подобный рецептору инсулина), экспрессируется на клеточной поверхности β -клеток поджелудочной железы. Этот рецептор был открыт как гомолог инсулинового рецептора (IR) и считался орфанным рецептором, поскольку он не реагирует на инсулин или другие агонисты инсулиновых рецепторов [18]. Согласно исследованию, проведенному на линии клеток поджелудочной железы Min6, активация IRR щелочью может быть частью обратной связи между экзокринной и эндокринной системами поджелудочной железы. Подщелачивание поджелудочного сока вызывает активацию рецепторной тирозинкиназы IRR, что, в свою очередь, приводит к активации внутриклеточного сигнального белка IRS-1 и изменению в актиновом цитоскелете β -клеток, что потенциально может влиять на способность β -клеток секретировать гормоны [17] (рис. 2).

Также было обнаружено, что эндокринные и неэндокринные клетки поджелудочной железы образуют β -клетки путем трансдифференцировки (т. е. преобразования из другого, полностью дифференцированного типа клеток). Несколько групп исследователей сообщили о создании *ex vivo* клеток, подобных β -клеткам из ацинарной ткани человека с использованием различных экспериментальных методов [19].

ИНФЕКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭПИДЕМИИ COVID-19

Поскольку недавно мир пережил пандемию COVID-19, важной задачей стало выяснить, как этот вирус влияет на каждый орган нашего организма и каковы его долгосрочные последствия. Со временем появляется все больше сообщений о его системном влиянии на наш организм.

Сначала считалось, что инфекция COVID-19 поражает только верхние дыхательные пути, затем было обнаружено, что вирус способен поражать практически все системы. Для проникновения в клетку SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), представляющим собой трансмембранный белок, а также использует сериновую протеазу TMPRSS2 [20, 21]. Помимо дыхательной системы, белок ACE2 был обнаружен в желудочно-кишечном тракте, в почках, поджелудочной железе и желчном пузыре [22, 23]. Хотя большинство пациентов испытывают респираторные симптомы, включая кашель, одышку и затруднение дыхания, было несколько сообщений о желудочно-кишечных симптомах, таких как диарея, тошнота, рвота и боль в животе, которые могут возникать даже при отсутствии респираторных симптомов [24–27].

Повышенный уровень ферментов поджелудочной железы был обнаружен примерно у 20–30% госпитализированных пациентов с COVID-19 и, как было показано, связан с тяжестью инфекции COVID-19 и худшими клиническими исходами [28–30]. Кроме того, сахарный диабет или гипергликемический стресс в настоящее время признаны факторами риска тяжелых исходов COVID-19, включая госпитализацию и смерть [31, 32]. Предполагается, что COVID-19 связан с более высоким риском впервые возникшей гипергликемии и диабета как у взрослых, так и у детей [33–35]. Хотя точные механизмы возникновения диабета у людей с COVID-19 неизвестны, предполагается, что в нем задействован ряд сложных взаимосвязанных процессов, включая стресс-индуцированную гипергликемию, стероид-индуцированную гипергликемию и прямое или косвенное воздействие SARS-CoV-2 на β -клетки [36].

Чтобы выяснить механизмы дисфункции поджелудочной железы, вызванной SARS-CoV-2, несколько групп исследователей попытались локализовать ACE2 и TMPRSS2 в поджелудочной железе, но данные до сих пор противоречивы. Белок ACE2 был обнаружен в поджелудочной железе преимущественно в протоковых и микрососудистых структурах без явной экспрессии в β -клетках [37, 38]. Другие авторы сообщили об экспрессии ACE2 поджелудочной железы в микроциркуляторном русле, а также в островках поджелудочной железы человека, преимущественно в β -клетках [39]. Müller и соавт. обнаружили сильно выраженную экспрессию ACE2 в эндотелиальных и протоковых клетках, а также умеренную экспрессию в эндокринных клетках (в основном в β -клетках). Аналогичным образом TMPRSS2 был обнаружен в эндокринном отделе и в некоторых протоках [40]. Однако считается, что проникновение SARS-CoV-2 опосредовано не только ACE2, поскольку не только ACE2-экспрессирующие клетки были положительными на вирусные частицы в поджелудочной железе [41]. Нейропилин 1 (NRP1) был предложен в качестве альтернативного рецептора для проникновения вируса SARS-CoV-2. NRP-1 является очень важным корецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина. Было также замечено, что присутствие NRP-1 на поверхности клетки-хозяина облегчает распространение инфекции SARS-

CoV-2 и может способствовать проникновению вируса среди прочего в мозг. Более того, похоже, что использование ингибиторов NRP-1 или VEGF-A/NRP-1 следует рассматривать как потенциальную анальгетическую и противовирусную терапию. Значение NRP-1 при SARS-CoV-2 необходимо дополнительно изучить, чтобы подтвердить его роль в коронавирусной инфекции. [42].

Также было показано, что SARS-CoV-2 реплицируется в изолированных островках поджелудочной железы человека, преимущественно в β -клетках [43], вызывая субклеточные и функциональные изменения, а также нарушение регуляции выработки и секреции инсулина. SARS-CoV-2 также был обнаружен в образцах аутопсии поджелудочной железы (7 из 9 пациентов умерли от осложнений COVID-19), а окрашивание нуклеокапсидного белка (NP) SARS-CoV-2 было обнаружено в β -клетках у 4 из 7 пациентов [43]. Steenblock и соавт. также наблюдали NP SARS-CoV-2 в эндокринной и экзокринной частях поджелудочной железы пациентов с COVID-19 и предположили, что SARS-CoV-2 может вызывать инфильтрацию иммунных клеток и некроптолитическую гибель клеток в островках Лангерганса [41]. Было обнаружено, что при инфекции SARS-CoV-2 β -клетки подвергаются трансдифференцировке, что приводит к снижению экспрессии инсулина и повышению экспрессии глюкагона и трипсина-1 [44]. Предполагается, что трансдифференцировка β -клеток, индуцированная SARS-CoV-2, опосредуется через eIF2 путь.

Исследования долгосрочного COVID-19 показывают, что даже после острой фазы выздоровевшие пациенты имеют повышенный риск развития диабета [45], а выздоровевшие пациенты с диабетом, как предполагается, чаще страдают от долгосрочных последствий COVID-19 по сравнению с людьми без диабета [46, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обычно поджелудочную железу разделяют на две дискретные системы: эндокринную и экзокринную. Эндокринная часть состоит из островков Лангерганса, отдельных единиц эндокринных клеток и их зачатков, тогда как экзокринная часть состоит из ацинарных клеток и системы протоков. Экзокринная часть выделяет слабощелочной сок с пищеварительными ферментами, направленными в двенадцатиперстную кишку, а эндокринная вырабатывает гормоны и высвобождает их в кровь. Однако недавние исследования показывают, что эти два объекта поджелудочной железы имеют сильную взаимную связь между собой [10]. Всем специалистам, занимающимся проблемами поджелудочной железы, необходимо иметь глубокое понимание функции обеих частей поджелудочной железы, а также анатомических и функциональных взаимосвязей между ними, чтобы разрабатывать новые методы лечения с новыми биологическими мишенями для лечения, в частности.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Написание и редактирование манускрипта (А. М., Е. А. Г., О. В. С., Т. М., И. Е. Д.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств Российского научного фонда, грант № 23-25-00298. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования на человеке или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Da Silva Xavier G* (2018) The Cells of the Islets of Langerhans. *J Clin Med* 7(3): 54.
<https://doi.org/10.3390/JCM7030054>
2. *Pandiri AR* (2014) Overview of exocrine pancreatic pathobiology. *Toxicol Pathol* 42: 207–216.
<https://doi.org/10.1177/0192623313509907>
3. *Zhou Q, Melton DA* (2018) Pancreas regeneration. *Nature* 557: 351–358.
<https://doi.org/10.1038/S41586-018-0088-0>
4. *Hegyi P, Petersen OH* (2013) The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 165: 1–30.
https://doi.org/10.1007/112_2013_14
5. *Bonner-Weir S, Sullivan BA, Weir GC* (2015) Human Islet Morphology Revisited: Human and Rodent Islets Are Not So Different After All. *J Histochem Cytochem* 63: 604–612.
<https://doi.org/10.1369/0022155415570969>
6. *Dunning BE, Gerich JE* (2007) The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* 28: 253–283.
<https://doi.org/10.1210/ER.2006-0026>
7. *Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F* (2002) The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 107: 63–69.
[https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(02\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(02)00067-8)
8. *Gilbert JM, Adams MT, Sharon N, Jayaraman H, Blum B* (2021) Morphogenesis of the Islets of Langerhans Is Guided by Extraendocrine Slit2 and Slit3 Signals. *Mol Cell Biol* 41.
<https://doi.org/10.1128/MCB.00451-20>
9. *Guo J, Fu W* (2020) Immune regulation of islet homeostasis and adaptation. *J Mol Cell Biol* 12: 764–774.
<https://doi.org/10.1093/JMCB/MJAA009>
10. *Bertelli E, Bendayan M* (2005) Association between endocrine pancreas and ductal system. More than an epiphenomenon of endocrine differentiation and development? *J Histochem Cytochem* 53: 1071–1086.
11. *Hayden MR, Patel K, Habibi J, Gupta D, Tekwani SS, Whaley-Connell A, Sowers JR* (2008) Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities. *J Cardiometab Syndr* 3: 234–243.
<https://doi.org/10.1111/J.1559-4572.2008.00024.X>
12. *Suda K, Hosokawa Y, Kuroda J, Yuminamochi T, Ishii Y, Nakazawa K* (1994) Pancreatic acinar cells in adult human islets of Langerhans. *Pancreas* 9: 563–565.
<https://doi.org/10.1097/00006676-199409000-00004>
13. *Murray HE, Paget MB, Bailey CJ, Downing R* (2009) Sustained insulin secretory response in human islets co-cultured with pancreatic duct-derived epithelial cells within a rotational cell culture system. *Diabetologia* 52: 477–485.
<https://doi.org/10.1007/S00125-008-1247-X>
14. *Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G* (2015) Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol* 2015: 595–649.
<https://doi.org/10.1155/2015/595649>
15. *Wang TC, Bonner-Weir S, Oates PS, Chulak M, Simon B, Merlino GT, Schmidt EV, Brand SJ* (1993) Pancreatic gastrin stimulates islet differentiation of transforming growth factor alpha-induced ductular precursor cells. *J Clin Invest* 92: 1349–1356.
<https://doi.org/10.1172/JCI116708>
16. *Wang RN, Klöppel G, Bouwens L* (1995) Duct- to islet-cell differentiation and islet growth in the pancreas of duct-ligated adult rats. *Diabetologia* 38: 1405–1411.
<https://doi.org/10.1007/BF00400600>
17. *Deyev IE, Popova NV, Serova OV, Zhenilo SV, Regoli M, Bertelli E, Petrenko AG* (2017) Alkaline pH induces IRR-mediated phosphorylation of IRS-1 and actin cytoskeleton remodeling in a pancreatic beta cell line. *Biochimie* 138.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.04.002>
18. *Serova OV, Gantsova EA, Deyev IE, Petrenko AG* (2020) The Value of pH Sensors in Maintaining Homeostasis of the Nervous System. *Russ J Bioorg Chem* 46: 506–519.
<https://doi.org/10.1134/S1068162020040196>
19. *Masini M, Marselli L, Himpe E, Martino L, Bugliani M, Suleiman M, Boggi U, Filipponi F, Occhipinti M, Bouwens L, De Tata V, Marchetti P* (2017) Co-localization of acinar markers and insulin in pancreatic cells of subjects with type 2 diabetes. *PLoS One* 12.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0179398>

20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181: 271–280.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.02.052>
21. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, Geng Q, Auerbach A, Li F (2020) Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 581: 221–224.
<https://doi.org/10.1038/S41586-020-2179-Y>
22. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C (2020) The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 16.
<https://doi.org/10.15252/MSB.20209610>
23. Hamming I, Timens W, Bultuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 203: 631–637.
<https://doi.org/10.1002/PATH.1570>
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061–1069.
<https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.1585>
25. Zhan T, Tang Y, Han Z, Zhu Q, Tan J, Liu M, Cai Y, Huang M, Chen X, Cheng X, Deng J, Huang X, Tian X (2021) Clinical Characteristics of 195 Cases of COVID-19 with Gastrointestinal Symptoms COVID-19 with Gastrointestinal Symptoms. *Turk J Gastroenterol* 32: 148–154.
<https://doi.org/10.5152/TJG.2021.20379>
26. Schettino M, Pellegrini L, Picascia D, Saibeni S, Bezzio C, Bini F, Omazzi BF, Devani M, Arena I, Bongiovanni M, Manes G, Della Corte CMR (2021) Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms in Northern Italy: A Single-Center Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 116: 306–310.
<https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000965>
27. Tabesh E, Soheilipour M, Sami R, Mansourian M, Tabesh F, Soltaninejad F, Dehghan M, Nikgofar N, Gharavinia A, Ghasemi K, Adibi P (2022) Gastrointestinal manifestations in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): Impact on clinical outcomes. *J Res Med Sci* 27: 32.
https://doi.org/10.4103/JRMS.JRMS_641_21
28. Bacaksız F, Ebik B, Ekin N, Kilic J (2021) Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? *Int J Clin Pract* 75.
<https://doi.org/10.1111/IJCP.14692>
29. Yang F, Xu Y, Dong Y, Huang Y, Fu Y, Li T, Sun C, Pandanaboyana S, Windsor JA, Fu D (2022) Prevalence and prognosis of increased pancreatic enzymes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 22: 539–546.
<https://doi.org/10.1016/J.PAN.2022.03.014>
30. Kiyak M, Düzenli T (2022) Lipase elevation on admission predicts worse clinical outcomes in patients with COVID-19. *Pancreatol* 22: 665–670.
<https://doi.org/10.1016/J.PAN.2022.04.012>
31. Clausen CL, Leo-Hansen C, Faurholt-Jepsen D, Krogh-Madsen R, Ritz C, Kirk O, Jørgensen HL, Benfield T, Almdal TP, Snorgaard O (2022) Glucometabolic changes influence hospitalization and outcome in patients with COVID-19: An observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 187.
<https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2022.109880>
32. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, Thomas NJ, Patel KA, Hattersley AT, Denaxas S, McGovern AP, Vollmer SJ (2021) Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March-July 2020. *Diabetes Care* 44: 50–57.
<https://doi.org/10.2337/DC20-1444>
33. Birabakaran M, Kaelber DC, Pettus JH, Smith DM (2022) Risk of new-onset type 2 diabetes in 600 055 people after COVID-19: A cohort study. *Diabetes Obes Metab* 24: 1176–1179.
<https://doi.org/10.1111/DOM.14659>
34. Ambati S, Mihic M, Rosario DC, Sanchez J, Bakar A (2022) New-Onset Type 1 Diabetes in Children With SARS-CoV-2 Infection. *Cureus* 14.
<https://doi.org/10.7759/CUREUS.22790>
35. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, Daniele G, Abdelsalam A, Maestroni A, Dell'Acqua M, Ippolito E, Assi E, Usueli V, Seelam AJ, Fiorina RM, Chebat E, Morpurgo P, Lunati ME, Bolla AM, Finzi G, Abdi R, Bonventre JV, Rusconi S, Riva A, Corradi D, Santus P, Nebuloni M, Folli F, Zuccotti GV, Galli M, Fiorina P (2021) Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab* 3: 774–785.
<https://doi.org/10.1038/S42255-021-00407-6>

36. *Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB* (2021) COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care* 44: 2645–2655.
<https://doi.org/10.2337/DC21-1318>
37. *Coate KC, Cha J, Shrestha S, Wang W, Gonçalves LM, Almaça J, Kapp ME, Fasolino M, Morgan A, Dai C, Saunders DC, Bottino R, Aramandla R, Jenkins R, Stein R, Kaestner KH, Vahedi G, Brissova M, Powers AC* (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in β Cells. *Cell Metab* 32: 1028–1040.
<https://doi.org/10.1016/J.CMET.2020.11.006>
38. *Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P, Tang X, Candelario-Jalil E, Yang C, Nick H, Harbert JL, Posgai AL, Paulsen JD, Lloyd R, Cechin S, Pugliese A, Campbell-Thompson M, Vander Heide RS, Evans-Molina C, Homann D, Atkinson MA* (2020) Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab* 32: 1041–1051.
<https://doi.org/10.1016/J.CMET.2020.11.005>
39. *Fignani D, Licata G, Brusco N, Nigi L, Grieco GE, Marselli L, Overbergh L, Gysemans C, Colli ML, Marchetti P, Mathieu C, Eizirik DL, Sebastiani G, Dotta F* (2020) SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic β -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11.
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.596898>
40. *Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, Weil T, Koepke L, Bozzo CP, Read C, Fois G, Eiseler T, Gehrmann J, van Vuuren J, Wessbecher IM, Frick M, Costa IG, Breunig M, Grüner B, Peters L, Schuster M, Liebau S, Seufferlein T, Stenger S, Stenzinger A, MacDonald PE, Kirchhoff F, Sparrer KMJ, Walther P, Lickert H, Barth TFE, Wagner M, Münch J, Heller S, Kleger A* (2021) SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* 3: 149–165.
<https://doi.org/10.1038/S42255-021-00347-1>
41. *Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U, Jarzebska N, von Mässenhausen A, Linkermann A, Schürmann A, Pablik J, Dienemann T, Evert K, Rodionov RN, Semenova NY, Zinserling VA, Gainetdinov RR, Baretton G, Lindemann D, Solimena M, Ludwig B, Bornstein SR* (2021) Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun* 12.
<https://doi.org/10.1038/S41467-021-23886-3>
42. *Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, van der Meer F, Kallio K, Kaya T, Anastasina M, Smura T, Levano L, Szirovicza L, Tobi A, Kallio-Kokko H, Österlund P, Joensuu M, Meunier FA, Butcher SJ, Winkler MS, Mollenhauer B, Helenius A, Gokce O, Teesalu T, Hepojoki J, Vapalahti O, Stadelmann C, Balistreri G, Simons M* (2020) Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* 370.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABD2985>
43. *Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, Jiang S, Demeter J, Bevacqua RJ, Chang CA, Whitener RL, Stalder AK, Zhu B, Chen H, Goltsev Y, Tzankov A, Nayak JV, Nolan GP, Matter MS, Andino R, Jackson PK* (2021) SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab* 33: 1565–1576.
<https://doi.org/10.1016/J.CMET.2021.05.013>
44. *Tang X, Uhl S, Zhang T, Xue D, Li B, Vandana JJ, Acklin JA, Bonnycastle LL, Narisu N, Erdos MR, Bram Y, Chandar V, Chong ACN, Lacko LA, Min Z, Lim JK, Boreczuk AC, Xiang J, Naji A, Collins FS, Evans T, Liu C, tenOever BR, Schwartz RE, Chen S* (2021) SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab* 33: 1577–1591.
<https://doi.org/10.1016/J.CMET.2021.05.015>
45. *Xie Y, Al-Aly Z* (2022) Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10: 311–321.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4)
46. *Steenblock C, Hassanein M, Khan EG, Yaman M, Kamel M, Barbir M, Lorke DE, Rock JA, Everett D, Bejtullah S, Heimerer A, Tahirukaj E, Beqiri P, Bornstein SR* (2022) Diabetes and COVID-19: Short- and Long-Term Consequences. *Horm Metab Res* 54: 503–509.
<https://doi.org/10.1055/A-1878-9566>
47. *Mittal J, Ghosh A, Bhatt SP, Anoop S, Ansari IA, Misra A* (2021) High prevalence of post COVID-19 fatigue in patients with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes Metab Syndr* 15.
<https://doi.org/10.1016/J.DSX.2021.102302>

Interaction of the Endocrine and Exocrine Parts of the Pancreas

A. Mostafa^a, E. A. Gantsova^b, O. V. Serova^c, T. Mohammad^d, and I. E. Deyev^{c,*}

^a*GIGA Research Centre, Université de Liège, Liège, Belgium*

^b*Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

^c*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^d*Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia*

**e-mail: deyeve@gmail.com*

The pancreas plays a key role in the endocrine system of animals and in the digestion and absorption of nutrients. The exocrine and endocrine pancreas are structurally separate from each other, but numerous studies suggest anatomical and functional connections between these parts. Previously, less attention was paid to these interactions, but the pancreas is now viewed as a single organ consisting of functionally related components that coordinates endocrine and exocrine responses. Our review examines the latest data indicating the functional connection and mutual influence of the endocrine and exocrine parts of the pancreas. In addition, we will also look at the impact of SARS-CoV-2 infection on pancreatic function.

Keywords: pancreas, hormone, insulin, alkaline pH, SARS-CoV-2