

**ФІЗІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАНКРЕАТИЧНОГО ГОРМОНУ АМІЛІНУ
ЯК ЕНДОГЕННОГО РЕГУЛЯТОРНОГО ЧИННИКА**¹Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ)²Національний університет оборони України імені Івана Черняхівського (м. Київ)

lukjantseva@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом наукової роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності», державний реєстраційний номер 012U108187.

Вступ. Актуальним питанням сучасної фізіології органів травлення та обміну речовин є питання вивчення глибинних механізмів гуморальної регуляції функцій шлунково-кишкового тракту людини. Не дивлячись на той факт, що особливості синтезу і механізми дії основних гормональних факторів гастроентеропанкреатичної ендокринної системи вивчені досить добре, в означеній проблематиці ще наявні певні лакуни. Однією з таких білих плям ще донедавна було питання особливостей синтезу, секреції і механізму дії одного з панкреатичних гормонів – аміліну, наявні відомості про який іноді не розкриті повністю або суперечливі. Наш огляд присвячений особливостям синтезу, секреції і механізмам фізіологічної дії означеного поліпептидного чинника, який характеризується низкою аутокринних і паракринних впливів, а також системною дією.

Мета дослідження. Провести аналіз сучасних даних наукової літератури для систематизації відомостей щодо особливостей фізіологічних ефектів панкреатичного гормону аміліну.

Об'єкт і методи дослідження. Для пошуку інформації нами були використані метод системного і порівняльного аналізу, контент-аналіз, а також бібліосемантичний метод вивчення сучасних наукових досліджень з питання фізіологічних ефектів панкреатичного гормону аміліну. Нами було опрацьовано відомості наукової літератури в наступних базах даних – Web of Science, Scopus, PubMed, Medscape, Google Scholar, КиберЛенинка.

Результати дослідження та їх обговорення. Амілін (панкреатичний острівцевий амیلіодний поліпептид, IAPP) є поліфункціональним гормоном, який синтезується і секретується разом з інсуліном β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози [1, 2]. Відкриття аміліну пов'язане з дослідженнями змін у паренхіматозних органах, вперше описаних як «сальна хвороба» патологоанатомами К. Рокітанським (1844 р.) і Р. Вірховим (1853 р.). останній показав, що означені зміни проявляються як відкладення особливої речовини, яка фарбується йодом і сірчаною кислотою в синій колір. Р. Вірхов вважав цю речовину крохмалем, що дало підставу назвати її амیلіодом, а «сальну хворобу», спричинену ним – амیلіодозом. Заміщення панкреатичних острівців скупченням амیلіоду вперше було описано у 1901 р. Е. Оріє і незалежно від нього А.

Weichselbaum зі співавтором E. Stangl у хворих на цукровий діабет, що наштовхнуло дослідників на думку, що острівцевий амیلіод є похідним інсуліну. Лише наприкінці 1980-х років G. Cooper разом із співробітниками було встановлено, що мономером острівцевого амیلіоду є пептид, який на 46% ідентичний з кальцітонінгензв'язувальними пептидами [3]. Подальші дослідження означеного пептида, який отримав назву «амілін» довели, що він є нормальним продуктом гормональної активності β-клітин підшлункової залози і секретується острівцевим апаратом залози не тільки при інсуліннезалежному діабеті, але і у здорової людини. Метою нашої статті є аналіз сучасних наукових відомостей щодо фізіологічних ефектів аміліну, тому зупинятися на докладному розгляді послідовності і механізмів патологічних змін при розвитку амیلіодозу ми не станемо.

У здорової людини амілін знаходиться у тих самих секреторних гранулах β-клітин, що і інсулін, разом з яким він секретується у відповідь на спільні подразники – прийом їжі, введення глюкози і жирних кислот тощо [4]. Концентрація аміліну в плазмі крові може зростати також внаслідок порушення толерантності до глюкози, ожиріння, при цукровому діабеті II типу, під час вагітності, у випадку пухлин підшлункової залози тощо [5]. До інгібіторів секреції аміліну належать голодування, гіпоглікемія, вплив соматостатину і екзогенного інсуліну [6]. Амілін розподіляється у плазмі крові і міжклітинній рідині так само, як і інсулін. На відміну від останнього, амілін піддається деградації переважно в нирках, минаючи печінку.

Амілін складається з 37 амінокислотних залишків і утворюється з проаміліну (67 амінокислотних залишків), а той у свою чергу утворюється з 89-амінокислотного преаміліну. Ген, що кодує структуру аміліну людини, локалізований на короткому плечі хромосоми 12, яка еволюційно вважається гомологічною хромосомі 11. Саме остання містить гени пептидів сімейства кальцітонінгензв'язувальних пептидів (кальцитонін, αCGRP, βCGRP, адреномедулін, інтермедин), з якими амілін має схожість фізіологічних ефектів [7]. РНК аміліну локалізується, крім підшлункової залози, у шлунку, дванадцятипалій кишці, легенях, нирках, а також у клітинах нервової системи; рецептори до аміліну виявлені у багатьох органах і тканинах – у мозку, скелетних м'язах, органах шлунково-кишкового тракту, а також у селезінці, в ендотелії тощо, проте, найбільша їх щільність виявляється у стовбурі мозку і проміжному мозку [8]. Означений нами гормон активує специфічні рецептори (AMY R), які характеризуються наявністю декількох субодиниць G-білка. Це є результатом спільної експресії основного білка рецептора з білками,

які модифікують активність рецептора [9, 10]. В результаті цього виникають різні підтипи рецепторів, через зв'язування з якими можуть опосередковувати свої безпосередні впливи кальцитонін, а також і інші кальцитонінгенз'язувальні пептиди, глюкагоноподібний пептид 1 (GLP-1) [11, 12]. Таким чином, утворюється складна рецепторна система, яка характеризується наявністю мінімум чотирьох трансмембранних сигнальних шляхів з різними лігандами для схожих гормонів (AMY₁R, AMY₂R, AMY₃R, AMY₄R) [13, 14]. Як і більшість водорозчинних гормонів, амелін опосередковує свої внутрішньоклітинні ефекти через цАМФ [15].

Як і всі пептиди, амелін є досить багатофункціональним чинником. Фізіологічні ефекти цього гормону підшлункової залози можна розділити на внутрішньо-панкреатичні (аутокринні і паракринні) і позапанкреатичні (паракринні, центральні) [16].

Внутрішньопанкреатичні ефекти амеліну пов'язані з його впливом на секреторну активність α- і β-клітин острівців Лангерганса. Амелін за принципом негативного зворотного зв'язку інгібує вивільнення глюкагону з α-клітин підшлункової залози, наслідком чого є зниження концентрації глюкози у плазмі крові [17-19]. Амелін також стимулює проліферацію острівцевих β-клітин і слугує фізіологічним регулятором секреції інсуліну, але процес патологічної полімеризації амеліну з подальшим включенням його в структуру амеліодних відкладень в кінцевому підсумку призводить до порушення кінетичної і кількісної секреції інсуліну [20-22]. Однак варто також зазначити, що питання взаємозворотного впливу гормонів підшлункової залози, які синергічно контролюють вуглеводний обмін, досі є суперечливими і ще не до кінця вивченими.

Той факт, що накопичення амеліодних відкладень у підшлунковій залозі виявляються при діабеті II типу, наштовхнуло дослідників на думку, що він причетний до регуляції гомеостазу глюкози у крові. Сучасні наукові відомості свідчать про те, що амелін є третім острівцевим гормоном підшлункової залози (разом з інсуліном і глюкагоном), який приймає участь у підтримці гомеостазу глюкози шляхом модуляції її надходження у кров.

Експериментальні роботи із застосуванням фармакологічних доз амеліну встановили, що він підвищує кількість глюкози в крові за рахунок стимуляції глікогенолізу і пригнічення синтезу глікогену [23, 24]. Однак, слід зазначити, що виникли внаслідок цього припущення відносно продіабетичної дії амеліну засновані на дослідях із застосуванням концентрацій гормону, які у десятки і сотні разів перевищують базальний рівень амеліну в плазмі і в нормі в організмі не спостерігаються.

Результати подальших досліджень засвідчили наявність у амеліну вираженого гіпоглікемічного впливу, що досягається за рахунок зниження швидкості евакуації вмісту шлунку у дванадцятипалу кишку і відповідним сповільненням всмоктування екзогенної глюкози в кров під впливом фізіологічних концентрацій цього гормону [25]. Тим самим досягається запобігання швидкому виникненню гіперглікемічного піку. Означений ефект реалізується за участі ЦНС і парасимпатичного відділу автономної нервової системи [26]. Крім того, доведено, що блокада дії амеліну

призводить до значного зростання концентрації глюкагону у крові, що також може опосередковувати виникнення гіпоглікемії. На сучасному етапі розвитку науки панує твердження, що амелін є одним з фізіологічних регуляторів спорожнення шлунка і надходження глюкози у плазму крові, а синтетичний аналог амеліну прамлінтід вже успішно застосовується як засіб допоміжної інсулінової терапії пацієнтів, які страждають на діабет.

Позапанкреатичні ефекти амеліну багаточисельні, він приймає участь у регуляції цілого ряду фізіологічних процесів, що дозволяє висувати про поліфункціональність механізмів дії цього поліпептиду.

Як у людини, так і тварин виявлено потужну кальційзнижувальну дію амеліну, яка за своєю потужністю впливу поступається лише ефектам кальцитоніну. Означений вплив реалізується як за рахунок підвищеної його екскреції нирками, так і шляхом активної мінералізації кісткових тканин на тлі пригнічення резорбції кісток. Всередині кісткової тканини означений гормон інгібує активність остеобластів, а також стимулює проліферацію та синтетичну активність остеобластичних клітинних популяцій [27, 28]. Наявність у амеліну цього ефекту, фізіологічно тотожного впливу тиреокальцитоніну, дає підстави науковцям робити припущення про потенційну можливість використання амеліну і його аналогів у профілактиці та лікуванні остеопоротичних змін [29-31].

У сучасній науковій літературі наявні дані щодо вазомоторних ефектів амеліну і його дозозалежного впливу на рівень артеріального тиску [32, 33]. Клінічні дослідження Kailasam M.T. зі співавторами свідчать, що нормотензивні особи з генетичним ризиком виникнення артеріальної гіпертензії (тобто, з позитивною сімейною історією захворювання) характеризуються наявністю підвищених концентрацій амеліну в плазмі крові, незважаючи на відсутність різниці у рівні артеріального тиску або індекси маси тіла порівняно з групою з негативною сімейною історією [34]. Автори роблять припущення, що концентрація амеліну в плазмі крові частково визначається спадковістю, а також, що надлишок як базального, так і стимульованого амеліну в плазмі крові може бути діагностичним критерієм для виявлення осіб, які мають спадкову схильність до гіпертензії. Таким чином, вимірювання амеліну може виявити «проміжний фенотип» у генетичному аналізі есенціальної гіпертензії. Свій регуляторний вплив на рівень кров'яного тиску амелін опосередковує модуляцію складових компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [35].

IAPP в дозах, наближених до фізіологічних, володіє значними судинорозширювальними властивостями і підсилює скоротливу активність абдомінальних лімфатичних мікросудин [36, 37]. Варто відзначити, що вазодилаторні властивості амеліну не залежать від синтезу NO і інших механізмів, опосередкованих ендотеліальними чинниками тому, що не зникають після блокади синтезу NO і механічного видалення ендотелію.

Доведено наявність потужного противиразкового ефекту IAPP, встановленого на декількох експериментальних моделях ульцерогенезу, включаючи стресорну, етанолову, викликану тривалою стимуляцією блукаючого нерва тощо [38, 39]. Пептид дозозалежно гальмує базальну і стимульовану кислотність шлунку.

шлункову секрецію за рахунок стимуляції вивільнення соматостатину [40]. Варто відзначити, що амелін здатний не лише ефективно захистити слизову оболонку шлунку від пошкодження, але і прискорити загоєння наявних ерозивних дефектів. Дослідження фізіологічних ефектів амеліну показали, що в основі його протекторного антиульцерового впливу і підвищення стійкості слизової оболонки шлунка до дії агресивних факторів лежать декілька механізмів, як місцевих, так і опосередкованих центральними механізмами [41-43]:

1. виражена судинорозширювальна дія і посилення скоротливої діяльності абдомінальних лімфатичних судин, що сприяє покращенню трофіки тканин, збільшує регенераційні властивості слизової оболонки, знижує інтенсивність запальних процесів, зменшує ступінь набряку тканин, сприяє виведенню токсичних речовин з вогнища ушкодження;

2. зниження секреції кислоти і пепсину у шлунка з одночасним посиленням секреції бікарбонатів, що призводить до зсуву співвідношення між факторами агресії та системою захисту слизової оболонки шлунка в бік захисних механізмів, що у свою чергу зменшує ризик виникнення і ступінь вже наявних виразкових пошкоджень;

3. зниження секреторної активності тучних клітин, як базальну, так і стимульовану подразненням блукаючого нерва і хімічними активаторами (ацетилхоліном, брадикініном тощо) в умовах *in vivo* та *in vitro*; зменшення секреції тучними клітинами гістаміну та інших факторів під впливом амеліну знижує секрецію агресивних складових шлункового соку, тим самим перешкоджаючи розвитку ерозій та виразок тощо.

Встановлено трофічний і стимулюючий вплив амеліну на проліферацію епітелію проксимальних ниркових каналців, відсутність амеліну в плазмі крові призводить до ниркової дисгенезії [44, 45]. Крім того, до основних впливів амеліну щодо функціонування нирок відноситься стимуляція синтезу реніну, що у свою чергу спричинює підвищення утворення альдостерону. Амелін також володіє потужним натрійуретичним ефектом, тим самим збільшуючи діурез [46].

В ряді робіт відмічається вплив амеліну на деякі поведінкові реакції, він позитивно впливає на процеси навчання, пам'яті [47, 48]. Амелін разом з лептином, греліном та іншими гормонами приймає участь у регуляції харчової поведінки, проявляючи помірну анорексичну дію [49]. Він знижує споживання їжі і масу тіла, впливає на контроль енергетичного гомеостазу в різних ділянках мозку, включаючи ті, які в

літературі визначаються як гомеостатичні регуляторні центри і центри задоволення (ядро одиночного пучка, *area postrema*, *аркуатне ядро*, *прилягаюче ядро*, *латеральне парабрахіальне ядро*, *латеральна ділянка* та інші ядра гіпоталамуса тощо) [50-54]. Амелін взаємодіє з лептином, змінюючи активність гіпоталамічних та інших нейронів, що дає можливість говорити про амелін як своєрідний «лептиновий сенсibilізатор», який частково посилює передачу сигналів лептину у чутливих і резистентних до нього осіб [55-57].

Крім впливу на регуляцію харчової поведінки, амелін збільшує розростання аксональних волокон і процеси нейрогенезу в ЦНС [58, 59]. Результати цілого ряду досліджень демонструють, що амелін, а також його синтетичний аналог прамлінтид можуть зменшувати амеліодні навантаження у головному мозку і полегшити когнітивні функції у пацієнтів з хворобою Альцгеймера [59, 60]. Крім того, амелін покращує кровотік у мозку при означеній хворобі, покращує транспорт речовин до нервової тканини через гемато-енцефалічний бар'єр [60, 61]. Ґрунтуючись на вищевикладених відомостях, деякі автори вважають амелін потенційним нейропротективним засобом у терапії осіб, які страждають на хворобу Альцгеймера.

Висновки.

1. Гормон амелін є нормальним фізіологічним продуктом секреторної діяльності β-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, який разом з інсуліном і глюкагоном приймає участь у регуляції гомеостазу глюкози.

2. Амелін є одним з ендогенних регуляторів підтримки гомеостазу слизової оболонки шлунка за рахунок підвищення її стійкості до дії агресивних факторів шлункового соку.

3. Впливи амеліну характеризуються низкою системних ефектів, до яких належать вазоактивна дія, зниження концентрації кальцію в крові, участь у регуляції харчової поведінки, артеріального тиску тощо.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому плануємо детальне вивчення патофізіологічних аспектів змін механізму дії амеліну при старінні і при хворобливих станах, які на даний час досліджені недостатньо. Так само потребує всебічного експериментального і клінічного вивчення етіологія і патогенез агрегації амеліну при діабеті II типу, який призводить до утворення токсичного для β-клітин амеліоду. Розуміння означених процесів є важливим для розробки ефективних лікарських засобів для інгібування агрегації амеліну.

Література

1. Akter R, Cao P, Noor H, Ridgway Z, Tu LH, Wang H et al. Islet amyloid polypeptide: Structure, function, and pathophysiology. *J. Diabetes Res.* 2015;2016:ID2798269. doi: 10.1155/2016/2798269.
2. Pillay K, Govender P. Amylin uncovered: a review on the polypeptide responsible for type II diabetes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:ID826706. doi: 10.1155/2013/826706.
3. da Silva DC, Fontes GN, Erthal LC, Lima LM. Amyloidogenesis of the amylin analogue pramlintide. *Biophys. Chem.* 2016;2(19):1-8.
4. Qi D, Cai K, O. Wang O. Fatty acids induce amylin expression and secretion by pancreatic beta-cells, *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010;298(1):99-107.
5. Hu R, Zhang M, Chen H, Jiang B, Zheng J. Cross-seeding interaction between beta-amyloid and human islet amyloid polypeptide. *ACS Chem Neurosci.* 2015;6(10):1759-68. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00192.
6. Volkov VN. Novye pankreaticheskie gormony: amylin. *Universum: Medicina I farmakologiya : elektron. nauchn. zhurnal.* 2014;11(12):1-23. [in Russian]
7. Naot D, Musson DS, Cornish J. The Activity of Peptides of the Calcitonin Family in Bone. *Physiol Rev.* 2019;99(1):781-805. doi: 10.1152/physrev.00066.2017.
8. Bower RL, Yule L, Rees TA, Deganutti G, Hendrikse ER, Harris PW, et al. Molecular Signature for Receptor Engagement in the Metabolic Peptide Hormone Amylin. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2018 Apr 23;1(1):32-49. doi: 10.1021/acspsci.8b00002.

9. Sonne N, Karsdal MA, Henriksen K. Mono and dual agonists of the amylin, calcitonin, and CGRP receptors and their potential in metabolic diseases. *Mol Metab.* 2020 Nov 7;6(448):1-15. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101109.
10. Hay DL. Amylin. *Headache.* 2017;57(2):89-96. doi: 10.1111/head.13077.
11. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: Pharmacology, Physiology, and Clinical Potential. *Pharmacol Rev.* 2015;67(3):564-600. doi: 10.1124/pr.115.010629;
12. Jorsal T, Rungby J, Knop FK, Vilsboll T. GLP-1 and Amylin in the Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep.* 2016;16(1):1.
13. Liang YL, Khoshouei M, Radjainia M, Zhang Y, Glukhova A, Tarrasch J, Thal DM, et al. Phase-plate cryo-EM structure of a class B GPCR-G-protein complex. *Nature.* 2017;546:118-123. doi: 10.1038/nature22327.
14. Pham V, Zhu Y, Maso ED, Reynolds CA, Deganutti G, Atanasio S, Hick CA et al. Deconvoluting the Molecular Control of Binding and Signaling at the Amylin 3 Receptor: RAMP3 Alters Signal Propagation through Extracellular Loops of the Calcitonin Receptor. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2019 Mar 18;2(3):183-197. doi: 10.1021/acscptsci.9b00010.
15. Noh D, Bower RL, Hay DL, Zhyvoloup A, Raleigh DP. Analysis of Amylin Consensus Sequences Suggests That Human Amylin Is Not Optimized to Minimize Amyloid Formation and Provides Clues to Factors That Modulate Amyloidogenicity. *ACS Chem Biol.* 2020 Jun 19;15(6):1408-1416.
16. Aldras Y, Singh S, Bode K, Bhowmick DC, Jeremic A, O'Halloran DM. An inducible model of human amylin overexpression reveals diverse transcriptional changes. *Neurosci Lett.* 2019 Jun 21;704:212-219. doi: 10.1016/j.neulet.2019.04.016.
17. Qiu WQ. Amylin and its G-protein-coupled receptor: A probable pathological process and drug target for Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2017 Jul 25;356:44-51. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.05.024.
18. Muller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschop MH. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev.* 2017;97(2):721-766. doi: 10.1152/physrev.00025.2016.
19. Larsen AT, Sonne N, Andreassen KV, Karsdal MA. The Calcitonin Receptor Plays a Major Role in Glucose Regulation as a Function of Dual Amylin and Calcitonin Receptor Agonist Therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2020;374(1):74-83. doi: 10.1124/jpet.119.263392.
20. Ferraz-Amaro I, López-Mejías R, Tejera-Segura B, de Vera-González AM, Ubilla B, Olmos JM, 4, José Luis Hernández JL et al. Amylin in the insulin resistance of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(3):421-7.
21. Ratha BN, Kar RK, Kalita S, Raha S, Singha A, Garai K, B et al. Sequence specificity of amylin-insulin interaction: a fragment-based insulin fibrillation inhibition study. *Biochimic and Biophysic Acta Proteins Proteom.* 2019;1867(4):405-415. doi: 10.1016/j.bbapap.2019.01.007.
22. Hieronymus L, Griffin S. Role of Amylin in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2015;41(1):47-56.
23. Young A. Effects in skeletal muscle. *Adv Pharmacol.* 2005;52:209-28. doi: 10.1016/S1054-3589(05)52011-8.
24. Moreno P, Acitores A, Gutiérrez-Rojas I, Nuche-Berenguer B, El Assar M, Rodriguez ML, et al. Amylin effect in extrapancreatic tissues participating in glucose homeostasis, in normal, insulin-resistant and type 2 diabetic state. *Peptides.* 2011;32(10):2077-85.
25. Camilleri M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(1):3-10. doi: 10.1097/MED.0000000000000448.
26. Lutz TA. Pancreatic amylin as a centrally acting satiety hormone. *Curr Drug Targets.* 2005;6(2):181-9. doi: 10.2174/1389450053174596.
27. Xie J, Guo J, Kanwal Z, Wu M, Lv X, Ibrahim NA, et al. Calcitonin and Bone Physiology: In Vitro, In Vivo, and Clinical Investigations. *Int Jour Endocrinol.* 2020 Sep 10;2020:ID3236828. doi: 10.1155/2020/3236828.
28. Kowalczyk R, Brimble MA, Callon KE, Watson M, Cornish J. How to blast osteoblasts? Novel dicarba analogues of amylin-(1-8) to treat osteoporosis. *Bioorg Med Chem.* 2012 Oct 15;20(20):6011-8. doi: 10.1016/j.bmc.2012.08.053.
29. Wojcik MH, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Klibanski A, Miller KK. Reduced amylin levels are associated with low bone mineral density in women with anorexia nervosa. *Bone.* 2010;46(3):796-800. doi: 10.1016/j.bone.2009.11.014.
30. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(2):133-149. doi: 10.1007/s00223-016-0203-x.
31. Adil M, Khan RA, Kalam A, Venkata SK, Kandhare AD, Ghosh P, et al. Effect of anti-diabetic drugs on bone metabolism: Evidence from preclinical and clinical studies. *Pharmacol Rep.* 2017;69(6):1328-1340. doi: 10.1016/j.pharep.2017.05.008.
32. Yang J, Jose PA, Zeng C. Gastrointestinal-Renal Axis: Role in the Regulation of Blood Pressure. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 6;6(3):e005536. doi: 10.1161/JAHA.117.005536.
33. Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(3):146-55. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00256.x.
34. Kailasam MT, Parmer RJ, Tyrell EA, Henry RR, O'Connor DT. Circulating amylin in human essential hypertension: heritability and early increase in individuals at genetic risk. *J Hypertens.* 2000;18(11):1611-20. doi: 10.1097/00004872-200018110-00012.
35. Zhang XX, Pan YH, Huang YM, Zhao HL. Neuroendocrine hormone amylin in diabetes. *World J Diabetes.* 2016 May 10;7(9):189-97. doi: 10.4239/wjcd.v7.i9.189.
36. Lukiyantseva HV, Sergeev IY, Pastukhova VA, Gunina LM. Dinamika sokratitelnoi aktivnosti izolirovannogo koltsevogo preparata aorty krysh pod vliyaniem amilina. *Ukrainsky morphologichnyi almanah.* 2013;11(1):77-8. [in Russian].
37. Lukiyantseva HV, Slobobian OM. Morphofunctionalnyy processy v krovonosnyh sudynah i spoluchnyy tkanyni bruzhi cshuriv paslya vplyvy pancreatynhogo gormony amiliny. *Klinichna anatomia ta operatyvna hirurgiya.* 2019;18(3):13-17. [in Ukrainian].
38. Samonina GE, Kopylova GN, Lukjanzeva GV, Zhuykova SE, Smirnova EA, German SV, et al. Antiulcer effects of amylin: a review. *Pathophysiology.* 2004;11(1):1-6. doi: 10.1016/j.pathophys.2003.10.008.
39. Cantarella G, Martinez G, Di Benedetto G, Loreto C, Musumeci G, Prato A, et al. Protective effects of amylin on reserpine-induced gastric damage in the rat. *Pharmacol Res.* 2007;56(1):27-34. doi: 10.1016/j.phrs.2007.03.001.
40. Zaki M, Koduru S, McCuen R, Vuyyuru L, Schubert ML. Amylin, released from the gastric fundus, stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in mice. *Gastroenterology.* 2002;123(1):247-55. doi: 10.1053/gast.2002.34176.
41. Lukiyantseva HV, Kopylova GN, Pastukhova VA, Belikova MV, Zinevich YV. Vliyanie amilina na bazalny I stimulirovannuyu sekretornuyu aktivnost' tuchnyh kletok. *Ukrainsky morphologichnyi almanah.* 2013;11(2):64-6. [in Ukrainian].
42. Gyires K. Neuropeptides and gastric mucosal homeostasis. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(1):63-73. doi: 10.2174/1568026043451609.
43. Cantarella G, Di Benedetto G, Martinez G, Loreto C, Clementi C, Cantarella A, et al. Amylin prevents TRAIL-mediated apoptotic effects of reserpine in the rat gastric mucosa. *Peptides.* 2009;30(8):1466-72. doi: 10.1016/j.peptides.2009.05.005.
44. Cooper ME, Wookey PJ. Amylin-its role in the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(1):8-10. doi: 10.1093/ndt/12.1.8.
45. Mathai ML, Sosa Leon LA, May CN, Thomson CE, McKinley MJ. Amylin induces natriuresis by a central angiotensin-dependent mechanism. *Regul Pept.* 2005 Aug 15;130(1-2):91-6. doi: 10.1016/j.regpep.2005.04.001.
46. Andrew Young A. Renal effects. *Adv Pharmacol.* 2005;52:251-68. doi: 10.1016/S1054-3589(05)52015-5.
47. Nassar SZ, Badae NM, Issa YA. Effect of amylin on memory and central insulin resistance in a rat model of Alzheimer's disease. *Arch Physiol Biochem.* 2020;126(4):326-334. doi: 10.1080/13813455.2018.1534244.
48. Qiu WQ, Au R, Zhu H, Wallack M, Liebson E, Li H, Rosenzweig J et al. Positive association between plasma amylin and cognition in a homebound elderly population. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(2):555-63.
49. Kumar AP, Lee S, Lukman S. Computational and Experimental Approaches to Design Inhibitors of Amylin Aggregation. *Curr Drug Targets.* 2019;20(16):1680-1694.
50. Reiner DJ, Miettlicki-Baase EG, Olivos DR, McGrath LE, Zimmer DJ, Koch-Laskowski KK et al. Amylin Acts in the Lateral Dorsal Tegmental Nucleus to Regulate Energy Balance Through Gamma-Aminobutyric Acid Signaling. *Biol Psychiatry.* 2017 Dec 1;82(11):828-38.
51. Kern KA, Miettlicki-Baase EG. Distributed amylin receptor signaling and its influence on motivated behavior. *Physiol Behav.* 2020 Aug 1;222:ID112958. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112958.
52. Lutz TA. The interaction of amylin with other hormones in the control of eating. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(2):99-111. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01670.x.

53. Becskei C, Grabler V, Edwards GL, Riediger T, Lutz TA. Lesion of the lateral parabrachial nucleus attenuates the anorectic effect of peripheral amylin and CCK. *Brain Res.* 2007 Aug 8;1162:76-84.
54. Mietlicki-Baase EG, Reiner DJ, Cone JJ, Olivos DR, McGrath LE, Zimmer DJ, et al. Amylin modulates the mesolimbic dopamine system to control energy balance. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(2):372-85. doi: 10.1038/npp.2014.180.
55. Levin BE, Lutz TA. Amylin and Leptin: Co-Regulators of Energy Homeostasis and Neuronal Development. *Trends Endocrinol Metabol.* 2017;28(2):153-164. doi: 10.1016/j.tem.2016.11.004.
56. Potes CS, Lutz TA. Brainstem mechanisms of amylin-induced anorexia. *Physiol Behav.* 2010 Jul 14;100(5):511-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.03.001.
57. Trevaskis JL, Parkes DG, Roth JD. Insights into amylin-leptin synergy. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(8):473-9.
58. Lutz TA, Foll CL. Endogenous amylin contributes to birth of microglial cells in arcuate nucleus of hypothalamus and area postrema during fetal development. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019 Jun 1;316(6):791-801. doi: 10.1152/ajpregu.00004.2019.
59. Wang E, Zhu H, Wang X, Gower AC, Wallack M, Blusztajn JK, et al. Amylin treatment reduces neuroinflammation and ameliorates abnormal patterns of gene expression in the cerebral cortex of an Alzheimer's disease mouse model. *J. Alzheimers Dis.* 2017;56:47-61.
60. Mietlicki-Baase EG. Amylin in Alzheimer's disease: Pathological peptide or potential treatment? *Neuropharmacology.* 2018 Jul 1;136:287-97. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.016.
61. Zhang Y, Song W. Islet amyloid polypeptide: Another key molecule in Alzheimer's pathogenesis? *Prog. Neurobiol.* 2017;153:100-20.

ФІЗІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАНКРЕАТИЧНОГО ГОРМОНУ АМІЛІНУ ЯК ЕНДОГЕННОГО РЕГУЛЯТОРНОГО ЧИННИКА

Луць Ю. П., Лук'янцева Г. В., Пастухова В. А., Котляренко Л. Т., Олійник Т. М.

Резюме. Актуальним питанням сучасної фізіології органів травлення та обміну речовин є питання вивчення глибинних механізмів гуморальної регуляції функцій шлунково-кишкового тракту. Не дивлячись на той факт, що особливості синтезу та механізми дії основних гормональних факторів гастроентеропанкреатичної ендокринної системи вивчені досить добре, в означеній проблематиці ще досі наявні певні лакуни. Однією з таких білих плям ще донедавна було питання особливостей синтезу, секреції, механізму дії і деградації одного з панкреатичних гормонів – аміліну. Наявні в науковій літературі відомості про означений гормон іноді не розкриті повністю або суперечливі. Наш огляд присвячений особливостям синтезу, секреції, а також механізмам фізіологічної дії означеного поліпептидного гормонального чинника, який характеризується низкою аутокринних і паракринних впливів, а також системною дією.

На підставі проаналізованих нами сучасних наукових джерел можна зробити висновок, що пептидний гормон амілін є нормальним фізіологічним продуктом секреторної діяльності β -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, який разом з інсуліном і глюкагоном приймає участь у регуляції гомеостазу глюкози. Крім того, амілін є одним з ендогенних регуляторів підтримки гомеостазу слизової оболонки шлунка за рахунок зниження секреторної активності парієтальних і головних клітин. Таким чином, під впливом аміліну зменшується секреція кислоти і пепсину в шлунку, але зростає секреція бікарбонатів. Відповідно, співвідношення між факторами агресії та системою захисту зсувається в бік захисних механізмів, що сприяє зменшенню ризику і ступеня пошкоджень. Окрім вищевказаного, впливи аміліну характеризуються низкою системних ефектів, до яких належать вазоактивна дія, зниження концентрації кальцію в крові, участь у регуляції харчової поведінки, артеріального тиску тощо.

Ключові слова: амілін, β -клітини острівців Лангерганса, підшлункова залоза.

PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PANCREATIC HORMONE AMILINE AS AN ENDOGENOUS REGULATORY FACTOR

Luts Yu. P., Lukyantseva H. V., Pastukhova V. A., Kotlyarenko L. T., Oliinyk T. M.

Abstract. An urgent issue of modern physiology of the digestive and metabolic organs is the issue of studying the deep mechanisms of humoral regulation of the functions of the gastrointestinal tract. Despite the fact that the features of the synthesis and mechanisms of action of the main hormonal factors of the gastroenteropancreatic endocrine system have been studied quite well, there are still certain gaps in this issue.

One of such white spots until recently was the question of the peculiarities of synthesis, secretion, mechanism of action and degradation of one of the pancreatic hormones – amylin. The information available in the scientific literature about this hormone is not fully disclosed or is too contradictory. Our review is devoted to the peculiarities of the synthesis, secretion and mechanisms of the physiological action of this polypeptide factor, which is characterized by a number of autocrine and paracrine effects, as well as a systemic effect on a number of functional processes.

Based on the analyzed modern scientific sources, it can be concluded that the peptide hormone amylin is a normal physiological product of the secretory activity of β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas, which, together with the hormones insulin and glucagon, takes part in the regulation of glucose homeostasis.

In addition, amylin is one of the endogenous regulators of maintaining homeostasis of the gastric mucosa by changing the ratio between the factors of aggression and the defense system towards defense mechanisms, which helps to reduce the risk and degree of ulcerative damage to the mucous membrane. In addition to the above, the effects of amylin are characterized by a number of systemic effects, which include a vasoactive effect, a decrease in the concentration of calcium in the blood, an improvement in memory, participation in the regulation of eating behavior and blood pressure, etc.

Key words: amylin, β -cells of the islets of Langerhans, pancreas.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.
Стаття надійшла 01.01.2021 року