

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИ ВЗАИМОСВЯЗАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ЦЕЛИАКИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

^{1,2} К. А. Табанюхов, аспирант

¹ В. А. Скрыбин, кандидат технических наук, доцент

¹ Сибирский филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН

² Новосибирский государственный аграрный университет

E mail: tabanyuhov93@mail.ru

Ключевые слова: целиакия, пшеница, глютен, ДПП-4 (дипептидилпептидаза-4), сахарный диабет.

Реферат. Представленные в статье результаты аналитического обзора научного материала посвящены проблеме непереносимости белка пшеницы глиадина у людей с предрасположенностью к этой пищевой аллергии, а также материалам, относящимся к современным средствам против сахарного диабета, основанным на исследовании эндокринной системы. В качестве одной из вероятных причин, объединяющих эти заболевания, был рассмотрен фермент ДПП-4 (дипептидилпептидаза-4), расщепляющий клейковинный белок в организме человека, и последствия дефицита и чрезмерной выработки этого фермента в форме хронических заболеваний (целиакия и сахарный диабет II типа). В ходе оценки научного материала к ДПП-4 был применен принцип детерминизма, поскольку этот фермент является единственным специфически взаимодействующим в тонкой кишке с глиадином и казеином, и нарушения выработки и активности именно этого фермента вызывают появление глютенотеропатии. В обзоре представлены также данные из зарубежных и российских источников, посвященные средствам для контроля диабета на основе веществ, подавляющих выработку фермента ДПП-4, гиперсинтез которого подавляет выработку инсулина, что является одной из эндокринологических причин возникновения сахарного диабета. Основываясь на изученных данных, можно утверждать, что наиболее позитивным и прогрессивным решением проблемы обоих хронических заболеваний является способ, предложенный японскими учеными, основанный на специальной обработке протеазы корня имбиря, поскольку, обладая способностью расщеплять глютен, данный препарат также приводит к подавлению дипептидилпептидазы-4, будучи при этом относительно доступным лекарством.

ENDOCRINOLOGICAL INTERRELATED DISEASES: CELIAC DISEASE AND DIABETES MELLITUS

^{1,2} K. A. Tabanyukhov, Graduate Student

¹ V. A. Scryabin, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor

¹ Siberian branch of the Federal state budgetary institution «Federal scientific center of food systems. V.M. Gorbatova» RAS

² Novosibirsk State Agrarian University

Key words: celiac disease, wheat, gluten, DPP-4, dipeptidylpeptidase 4, diabetes mellitus.

Abstract. The results of the analytical review of scientific material presented in the article are devoted to the problem of intolerance of wheat protein gliadin in people with a predisposition to this food Allergy, as well as materials related to modern means against diabetes, based on the study of the endocrine system. The DPP-4 enzyme (dipeptidylpeptidase 4), which breaks down gluten protein in the human body, and the consequences of deficiency and excessive production of this enzyme in the form of chronic diseases (celiac disease and type II diabetes), were considered as one of the probable causes that combine these diseases. During the evaluation of the scientific material, the principle of determinism was applied to DPP-4, since this enzyme is the only one specifically interacting in the small intestine with gliadin and casein, and violations of the production and activity of this enzyme cause the appearance of gluten enteropathy. The review also presents data from foreign

and Russian sources on the means for controlling diabetes based on substances that suppress the production of the enzyme DPP-4, hypersynthesis of which suppresses the production of insulin, which is one of the endocrinological causes of diabetes. Based on the studied data, it can be argued that the most positive and progressive solution to the problem of both chronic diseases is the method proposed by Japanese scientists, based on a special treatment of ginger root protease a, since, having the ability to break down gluten, this drug also leads to the suppression of dipeptidylpeptidase 4, while being a relatively affordable drug.

В течение последних десятилетий возрастает распространенность глютенной энтеропатии, или целиакии – непереносимости у человека глиаина, клейковинного белка ржи, пшеницы и ряда других злаковых культур. По этой причине хлеб, составляющий значительную часть рациона в странах с умеренным климатом, становится причиной тяжелых пищевых расстройств у больных с непереносимостью клейковины. Значительно более опасная ситуация в настоящее время складывается относительно заболеваемости сахарным диабетом, также являющимся нарушением ферментативной природы и имеющим не менее опасные для организма человека последствия.

Согласно фактам, для расщепления сложных белков разной природы (казеина и глиаина) в организме человека используется один и тот же фермент – ДПП-4 (дипептидилпептидаза-4). Данный фермент выделяется в полость тонкого кишечника и разрушает элементы сложных белков, уцелевшие после обработки ферментами желудка и двенадцатиперстной кишки. Следовательно, недостаток ДПП-4 по причине генетической предрасположенности или вследствие ингибирования сторонними веществами (в том числе нетипичными формами белков) может служить основной причиной развития целиакии.

Врожденная недостаточность данного фермента, обуславливающая целиакию, вызывает обширные поражения ворсинок тонкого кишечника при попадании в организм глиаина даже в малых количествах. В США и некоторых странах Европы существуют специализированные лекарственные препараты, содержащие фермент дипептидилпептидазу-4 и применяющиеся при купировании симптомов целиакии. При приеме с пищей таких препаратов (например, GlutenEase от компании Enzymedica) аллергической реакции с последующими симптомами не происходит. Принимая данное лекарство, больные могут есть продукты, содержащие глютен, без каких-либо последствий.

Учеными из Ирландии [1] была доказана способность некоторых гидролизированных форм глиаина к ингибированию фермента ДПП-4, что объясняет возникновение непереносимости данного белка у изначально здоровых людей и феномен NCGS (non-coeliac gluten sensitivity). Глютеновый белковый комплекс перед попаданием в тонкий кишечник проходит стадию частичного гидролиза, и, в случае наличия у него изначальных структурных отклонений, может преобразоваться в опасный для кишечника человека комплекс, нарушающий действие фермента ДПП-4 и, как следствие, расщепление и усвоение самого глютена. Таким образом, лечение целиакии следует основывать не на разработке безглютеновых продуктов, а на решении самой проблемы недостаточной ферментации или ингибированной сторонними веществами ферментации в тонком кишечнике. Все возрастающий интерес к безглютеновой муке и продуктам на ее основе экономически выгоден, но опыт компании Enzymedica явно свидетельствует об альтернативном решении проблем с пищеварением.

Для борьбы с целиакией учеными из США [2] был предложен способ, наиболее применимый в современной практике симптомативной терапии данного заболевания. Представленный метод основан на применении протеолитических ферментов аспергиллопепсина, выделенного из грибка *Aspergillus niger*, а также дипептидилпептидазы-4 грибка *Aspergillus oryzae* для расщепления синтетических пептидов глютена, рекомбинантных белков глютена, а также цельных форм глютена в чистом виде и в составе готового хлеба. После всестороннего изучения

данных ферментов была доказана их эффективность в отношении всех форм глютена, в том числе иммунотоксичных и рекомбинантных, способных вызвать негативную реакцию организма больных целиакией. На данный момент результаты этого исследования уже применяются в производстве ферментативных препаратов, разрушающих глютен.

В связи со все возрастающей частотой встречаемости таких заболеваний, как сахарный диабет и целиакия, одним из возможных решений данной проблемы может стать более глубокое исследование причин появления исследованных А. В. Nongonierma et al. [1] гидролизированных форм глиаина в организме человека и проверка наличия взаимосвязи между данными отклонениями и применением на пшенице гербицидов на основе глифосата. Ранее в ФГБНУ «Сибирский филиал ФНЦ пищевых систем им. В. И. Горбатова» РАН [3, 4] уже был проведен аналитический обзор статей и других материалов, посвященных проблемам и возможным последствиям широкого применения данного гербицида в отношении пшеницы. Однако в исследованиях А. В. Nongonierma et al. [1] формы глютена, подвергнутые ферментативной и термической (до 60 °С) обработке, которые ингибировали ДПП-4 в ходе исследований, рассматриваются в качестве средства против сахарного диабета. Таким образом, в современной зарубежной и отечественной литературе прослеживается тенденция к развитию и патентованию все новых форм иДПП-4, поскольку вопрос с сахарным диабетом стоит острее, чем с глютенотеновой энтеропатией.

Поэтому актуальная на данный момент проблема целиакии и не менее актуальная проблема роста заболеваемости сахарным диабетом может скрываться, в первую очередь, в недостаточном контроле за обработкой пестицидами пшеничных полей, а помимо этого – в недостаточной изученности ферментативных аспектов применения как лекарств, содержащих фермент ДПП-4, так и средств, ингибирующих данный фермент, в связи с вероятными побочными эффектами в виде вышеописанных хронических нарушений здоровья.

В то же время все активнее разрабатываются, тестируются и продаются лекарственные препараты, блокирующие данный фермент. Огромное количество ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4) на основе замещенных аминокислот запатентованы и широко применяются при сахарном диабете II типа, в том числе в России [5], поскольку избыточная выработка ДПП-4 организмом приводит к сокращению синтеза инсулина и в дальнейшем к диабету. В недавно опубликованном исследовании японских ученых [6] описывается метод получения ферментативного лекарства на основе имбирной протеазы, в состав которой были внесены структурные изменения, после которых фермент приобрел возможность распознавать и расщеплять глютен на фрагменты массой менее 600 Дальтон даже в слабокислой среде. В исследовании Y. Taga et al. были рассмотрены также трипептиды, остающиеся после обработки глютена протеазой. Эти трипептиды обладали ингибирующими свойствами по отношению к ДПП-4, в связи с чем изобретенный японскими учеными фермент был рекомендован как биологически активная добавка к пище для пациентов с сахарным диабетом II типа. С точки зрения одновременной борьбы с диабетом и глютенотеновой энтеропатией такое решение является универсальным и всесторонним, однако необходимо учитывать вероятные последствия длительного подавления активности собственных протеолитических ферментов в организме человека, которое может со временем перерасти в хроническую форму недостаточности, причем последний факт может грозить развитием NCGS у человека, имеющего сахарный диабет II типа.

Таким образом, на основании обзора научных статей [7–20] была выявлена возможная взаимосвязь между дефицитом фермента дипептидилпептидазы-4 в тонком кишечнике и применяющимися лекарствами для стимуляции выработки в организме человека собственного инсулина, ингибирующими ДПП-4. В виде вероятной причины развития целиакии рассмотрены гидролизированные формы глютена, обладающие ДПП-4-ингибирующими свойствами. Также в рамках обзора представлен производимый и применяемый препарат

на основе фермента ДПП-4, позволяющий людям с целиакией проводить симптомативное лечение на постоянной основе.

Учитывая возрастающую частоту заболеваемости как целиакией, так и сахарным диабетом II типа, необходимо также учитывать возможное изменение нативной структуры белков зерна злаковых культур, которое могло произойти под воздействием естественных мутаций в течение последних 50 лет. Такие изменения могли привести к появлению в составе глиадина новых аминокислотных последовательностей, способных ингибировать ДПП-4 человека.

Учитывая требования здравоохранения, необходимо введение комплексного межотраслевого контроля качества зерна пищевого и кормового назначения на начальных этапах их производства. Необходимо также оценивать угрозу качеству зерна, обрабатываемого пестицидами, по отношению к продуктам питания и кормам и соблюдать агробиотехнологические требования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Generation of wheat gluten hydrolysates with dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory properties* / A. B. Nongonierma, M. Hennemann, S. Paoletta, R. J. Fitz Gerald // *Food Funct.* – 2017. – Vol. 8 (6). – P. 2249–2257. – DOI: 10.1039.
2. *A food-grade enzyme preparation with modest gluten detoxification properties* / J. Ehren, B. Moron, E. Martin [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4 (7). – e6313. – DOI:10.1371.
3. Скрыбин В. А., Табанюхов К. А. Альтернативные причины развития целиакии // *Хлебопродукты.* – 2018. – № 7. – С. 26–28.
4. Скрыбин В. А., Табанюхов К. А. Химическая угроза продовольственной безопасности зерна // *Инновации и продовольственная безопасность.* – 2018. – № 4 (22). – С. 26–30.
5. Пат. № 2011134582/15. Ингибирующее дипептидилпептидазу IV средство и фармацевтическая композиция на его основе / В. М. Кремская, Н. Н. Золотов – Опубл. 10.03.2013. – Бюл. № 18.
6. *Production of a novel wheat gluten hydrolysate containing dipeptidyl peptidase – IV inhibitory tripeptides using ginger protease* / Y. Taga, O. Hayashida, M. Kusubata [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2017. – 81 (9). – P. 1823–1828. – DOI: 10.1080.
7. *Kagnoff M. F. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease* // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 41–49.
8. *Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet* / S. K. Lee, W. Lo, L. Memeo [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 57. – P. 187–191.
9. *Low-dose gluten challenge in celiac sprue: malabsorptive and antibody responses* / G. G. Pyle, B. Paaso, B. E. Anderson [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 679–686.
10. *Guandalini S., Assiri A. Celiac disease: a review* // *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol. 168 (3). – P. 272–278. – DOI:10.1001.
11. *Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach* / A. S. Abdulkarim, L. J. Burgart, J. See, J. A. Murray // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2016–2021.
12. *Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease* / D. A. Leffler, M. Dennis, B. Hyett [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 7 (5). – P. 445–450.
13. *Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue* / J. Gass, M. T. Bethune, M. Siegel [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 472–480.
14. *Analysis of secreted proteins during conidial germination of Aspergillus oryzae RIB40* / L. Y. Zhu, C. H. Nguyen, T. Sato, M. Z. Takeuchi // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2004. – Vol. 68. – P. 2607–2612.

15. *Heterologous* expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a self-activating barley cysteine endoprotease / M. T. Bethune, P. Strop, Y. Tang [et al.] // Chem. Biol. – 2006. – Vol. 13. – P. 637–647.
16. *Highly* efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease / D. Stepniak, L. Spaenij-Dekking, C. Mitea [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 621–629.
17. *Toward* the assessment of food toxicity for celiac patients: characterization of monoclonal antibodies to a main immunogenic gluten peptide / B. Moron, M. T. Bethune, I. Comino [et al.] // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – e2294.
18. Naveena B. M., Mendiratta S. K., Anjaneyulu A. S. Tenderization of buffalo meat using plant proteases from *Cucumis trigonus* Roxb (Kachri) and *Zingiber officinale* roscoe (Ginger rhizome) // Meat Sci. – 2004. – Vol. 68. – P. 363–369. – DOI:10.1016.
19. Kong X., Zhou H., Qian H. Enzymatic preparation and functional properties of wheat gluten hydrolysates // Food Chem. – 2007. – Vol. 101. – P. 615–620. – DOI:10.1016.
20. *Dipeptidyl* peptidase-IV inhibitory peptides generated by tryptic hydrolysis of a whey protein concentrate rich in β -lactoglobulin / S. T. Silveira, D. Martínez-Maqueda, I. Recio [et al.] // Food Chem. – 2013. – Vol. 141. – P. 1072–1077. – DOI:10.1016.

REFERENCES

1. Generation of wheat gluten hydrolysates with dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory properties / A. B. Nongonierma, M. Hennemann, S. Paoletta, R. J. Fitz Gerald // Food Funct. – 2017. – Vol. 8 (6). – P. 2249–2257. – DOI: 10.1039.
2. A food-grade enzyme preparation with modest gluten detoxification properties / J. Ehren, B. Moron, E. Martin [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4 (7). – e6313. – doi:10.1371.
3. Skryabin V. A., Tabanyuhov K. A. Al'ternativnye prichiny razvitiya celiakii // Hleboprodukty. – 2018. – № 7. – S. 26–28.
4. Skryabin V. A., Tabanyuhov K. A. Himicheskaya ugroza prodovol'stvennoj bezopasnosti zerna // Innovacii i prodovol'stvennaya bezopasnost'. – 2018. – № 4 (22). – S. 26–30.
5. Pat. № 2011134582/15. Ingibiruyushchee dipeptidilpeptidazu IV sredstvo i farmacevticheskaya kompoziciya na ego osnove / V. M. Kreminskaya, N. N. Zolotov – Opubl. 10.03.2013. Byul. № 18.
6. Production of a novel wheat gluten hydrolysate containing dipeptidyl peptidase – IV inhibitory tripeptides using ginger protease / Y. Taga, O. Hayashida, M. Kusubata [et al.] // Biosci Biotechnol Biochem. – 2017. – 81 (9). – P. 1823–1828. – DOI: 10.1080.
7. Kagnoff M. F. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease // J. Clin. Invest. – 2007. Vol. 117. – P. 41–49.
8. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet / S. K. Lee, W. Lo, L. Memeo [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol. 57. – P. 187–191.
9. Low-dose gluten challenge in celiac sprue: malabsorptive and antibody responses / G. G. Pyle, B. Paaso, B. E. Anderson [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 679–686.
10. Guandalini S., Assiri A. Celiac disease: a review // JAMA Pediatr. – 2014. – Vol. 168 (3). – P. 272–278. – DOI:10.1001.
11. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach / A. S. Abdulkarim, L. J. Burgart, J. See, J. A. Murray // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2016–2021.
12. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease / D. A. Leffler, M. Dennis, B. Hyett [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 7 (5). – P. 445–450.
13. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue / J. Gass, M. T. Bethune, M. Siegel [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 472–480.

14. Analysis of secreted proteins during conidial germination of *Aspergillus oryzae* RIB40 / L. Y. Zhu, C. H. Nguyen, T. Sato, M. Z. Takeuchi // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2004. – Vol. 68. – P. 2607–2612.
15. Heterologous expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a self-activating barley cysteine endoprotease / M. T. Bethune, P. Strop, Y. Tang [et al.] // *Chem. Biol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 637–647.
16. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease / D. Stepniak, L. Spaenij-Dekking, C. Mitea [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 621–629.
17. Toward the assessment of food toxicity for celiac patients: characterization of monoclonal antibodies to a main immunogenic gluten peptide / B. Moron, M. T. Bethune, I. Comino [et al.] // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3. – e2294.
18. Naveena B. M., Mendiratta S. K., Anjaneyulu A. S. Tenderization of buffalo meat using plant proteases from *Cucumis trigonus* Roxb (Kachri) and *Zingiber officinale* roscoe (Ginger rhizome) // *Meat Sci.* – 2004. – Vol. 68. – P. 363–369. – DOI:10.1016.
19. Kong X., Zhou H., Qian H. Enzymatic preparation and functional properties of wheat gluten hydrolysates // *Food Chem.* – 2007. – Vol. 101. – P. 615–620. – DOI:10.1016.
20. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory peptides generated by tryptic hydrolysis of a whey protein concentrate rich in β -lactoglobulin / S. T. Silveira, D. Martínez-Maqueda, I. Recio [et al.] // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 141. – P. 1072–1077. – DOI:10.1016.