

Ca²⁺ - ЗАВИСИМОЕ ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В ТОНКОЙ КИШКЕ

Шептицкий Владимир А.

Институт физиологии и санокреатологии

Rezumat

În experiențele *in vivo* pe șobolani-masculi cu secțiunea izolată a intestinului subțire s-a depistat că calciul joacă un rol important în reglarea absorbției glucozei în intestinul subțire, iar concentrația optimă a ionilor de calciu în enterocit este una dintre condițiile esențiale de menținere a procesului de absorbție a glucozei în limite sanogene. S-a stabilit că calciul influențează asupra procesului de absorbție a glucozei prin

schimbarea nivelului activităţii funcţionale a sistemului de transport activ Na^+ -dependent mediat de transportorul SGLT1.

Cuvinte cheie: intestin subţire, enterocit, absorbţia glucozei, sistemul de transport activ al glucozei, calciu, verapamil, hipercalcemie.

Depus la redacţie 04 aprilie 2018

Adresa pentru corespondenţă: Vladimir Şeptiţichi, doctor habilitat în biologie, conferenţiar cercetător, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, str. Academiei, 1, MD-2028 Chişinău, Republica Moldova; e-mail: septitchi@mail.ru; tel. 069753782

Введение

Решение задач санокреатологии предусматривает выявление значения различных физиологически активных веществ для генерации и регуляции функций организма, выяснение механизмов и саногенных лимитов их действия [39-41]. Кальций является одним из универсальных факторов, регулирующих многие физиологические процессы в качестве внутриклеточного вторичного мессенджера и играющих критическую роль в большинстве процессов жизнедеятельности организма, включая высвобождение нейротрансмиттеров, сокращение мышц, регуляцию генов, пролиферацию клеток и апоптоз [13, 20]. Ранее, в том числе, благодаря исследованиям, проведенным в Институте физиологии и санокреатологии, было доказано, что ионы кальция имеют жизненно важное значение в регуляции всасывания глюкозы в тонкой кишке [37, 43, 47]. Однако до настоящего времени Ca^{2+} -зависимое всасывание глюкозы в тонкой кишке остается недостаточно изученным. Имеющиеся по данной проблеме сведения весьма малочисленны и, зачастую, противоречивы, в частности, не решен вопрос о роли той или иной системы транспорта в реализации регулирующего эффекта кальция на процесс всасывания глюкозы.

Глюкоза всасывается из полости тонкой кишки через апикальную мембрану кишечной клетки с помощью Na^+ -зависимого вторичного активного транспорта, опосредованного транспортным белком SGLT1, а также путем облегченной диффузии с участием транспортера GLUT2 [10, 15, 25, 33]. Затем глюкоза переносится через базолатеральную мембрану кишечной клетки в межклеточное пространство и далее в кровь с участием транспортера GLUT2 [14, 25]. Определенную роль во всасывании глюкозы из полости кишечника во внутреннюю среду организма, в зависимости от состояния организма, играет парацеллюлярный транспорт [15, 16, 24].

По мнению части исследователей, цитозольный кальций в кишечной клетке воздействует на всасывание глюкозы, изменяя пассивный компонент ее транспорта посредством регуляции транслокации транспортера GLUT2 из базолатеральной мембраны или внутриклеточного пула к апикальной мембране при высоких концентрациях глюкозы в полости тонкой кишки, либо путем изменения экспрессии GLUT2 [18, 22]. В то же время, при исследовании действия простагландина E2 на всасывание глюкозы в тонкой кишке, обнаружено, что оно опосредованно изменением экспрессии SGLT1 в мембране щеточной каймы под влиянием внутриэнтероцитарного кальция [30]. Сообщается и о модулировании активности SGLT1 в апикальной мембране энтероцита при применении блокаторов

кальциевых каналов [4]. В связи с этим следует отметить, что заключение первой из вышеупомянутых групп авторов о важной роли системы пассивного транспорта в реализации эффекта кальция на всасывание глюкозы, базируется, в частности, на концепции Kellett G.L. и соав. [16, 17] о том, что облегченная диффузия, опосредованная переносчиком GLUT2, при высоких углеводных нагрузках становится основным механизмом всасывания глюкозы в тонкой кишке, которая в настоящее время не находит подтверждения в ряде исследований [10, 27, 36]. Предположение о том, что внутриэнтероцитарный кальций воздействует на процесс всасывания глюкозы в тонкой кишке во взаимодействии с кальмодулином путем изменения активности 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) [4, 29] также не дает ответа на вопрос о роли той или иной системы транспорта в реализации эффекта ионов Ca^{2+} , поскольку и здесь существует неразрешенное до настоящего времени противоречие – одни исследователи утверждают, что АМПК усиливает поглощение глюкозы из полости кишечника, благодаря увеличению интенсивности транслокации GLUT2 в мембрану щеточной каймы [9, 31], тогда как другие считают, что АМПК увеличивает поглощение глюкозы посредством повышения экспрессии SGLT1 [28].

Дискуссионным остается и вопрос о значимости для транспорта глюкозы направленности и величины колебаний концентрации цитозольного кальция ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$) в кишечной клетке, которая, как известно, контролируется кальциевыми каналами, транспортерами и кальций-чувствительными рецепторами (CaSR) [3, 5, 32].

Целью данной работы является исследование влияния блокады кальциевых каналов базолатеральной мембраны энтероцита при различном функциональном состоянии организма и повышенной концентрации ионов Ca^{2+} в полости тонкой кишки на процесс всасывания глюкозы и выяснение роли системы активного Na^+ -зависимого транспорта в реализации регулирующего эффекта кальция.

Материал и методы

Исследования выполнены на белых лабораторных крысах-самцах массой 180-220 г, содержащихся в условиях вивария на стандартном рационе питания. Для исследования процесса всасывания глюкозы крысы предварительно оперировали под нембуталовым наркозом по методу Тири-Велла в модификации А.М. Уголева [38]. После вскрытия брюшной полости изолировали отрезок проксимальной части тонкой кишки длиной около 20 см на расстоянии 15 см дистальнее двенадцатиперстной кишки. В оба конца изолированной петли по специальному способу крепления вставляли металлические (титановые или дюралюминиевые) фистульные трубки. Перфузию проводили с помощью многоканального перистальтического насоса «Zalimp» (Польша), обеспечивающего стабильную, близкую к физиологической скорость перфузии (около 0,5 мл/мин). Раствор, поступающий в отрезок тонкой кишки, предварительно подогревался до 38°C.

Для перфузии изолированного участка тонкой кишки использовали растворы глюкозы с начальными концентрациями 12,5, 25, 50, 75, 90 и 110 мМ. Субстраты готовили на растворе Рингера (рН 7,4) с таким расчетом, чтобы осмотичность перфузионного раствора составляла около 300 мОсм. Для получения кинетических кривых всасывания глюкозы выполняли экспериментальную перфузию

изолированного сегмента тонкой кишки растворами с различной концентрацией субстрата в строго определенное время суток. Проводили определение «истинных» (скорректированных с учетом влияния презепителиального слоя) кинетических констант активного транспорта глюкозы (K_t и J_{\max}) и константы пассивной диффузии (K_d) в изолированной петле тонкой кишке [34].

Для оценки активного компонента транспорта глюкозы и при расчете кинетических констант активного транспорта использовали результаты опытов с введением в полость изолированного участка тонкой кишки с перфузионным раствором конкурентного ингибитора SGLT1 флоридина (2 мМ). В качестве блокатора кальциевых каналов базолатеральной мембраны энтероцита применяли верапамил, который вводили в полость изолированного участка тонкой кишки с перфузионным раствором в дозах 0,1 и 0,2 мМ.

В качестве стрессогенных факторов использовали антиортостатическую нагрузку с углами наклона головного конца тела животного - 60° и - 90° и жесткую иммобилизацию в течение 60-ти минут. Согласно анализу индикаторов стрессовой реакции в условиях действия этих факторов, стрессором с наибольшей силой является жесткая иммобилизация, с наименьшей – антиортостатическая нагрузка (-60°) [44].

Концентрацию глюкозы в перфузионных растворах определяли с помощью современных наборов “Bio-Test” (Чехия). В основу определения содержания глюкозы положен модифицированный глюкозооксидазный метод [8]. Статистический анализ полученных данных производили с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Величины скорости всасывания глюкозы в тонкой кишке животных контрольной группы в условиях хронического опыта *in vivo*, зафиксированные в нашей работе (рис. 1, К), близки к данным, полученным другими авторами при использовании данной экспериментальной модели, или даже несколько их превосходят [35, 36], что свидетельствует о хорошем функциональном состоянии изолированных участков тонкой кишки. В рамках дискуссии о соотношении интенсивности всасывания глюкозы в условиях хронического опыта *in vivo* и острого опыта *in situ* в модели single-pass intestinal perfusion (SPIP) следует отметить, что, исходя из приведенных на рис. 1 данных и результатов о всасывании глюкозы в тонкой кишке *in situ*, полученных нами ранее [42], в хроническом эксперименте скорость всасывания глюкозы достоверно выше, однако, различия относительно невелики.

При исследовании влияния блокады Ca^{2+} -каналов базолатеральной мембраны энтероцита на процесс всасывания глюкозы обнаружено, что введение с перфузионным раствором в полость изолированного участка тонкой кишки верапамила (0,1 мМ) вызывает снижение интенсивности всасывания глюкозы при различных ее концентрациях в исходном перфузионном растворе (25 и 50 мМ) приблизительно в равной степени (на 28 - 32 %) (рис. 1, O1). Увеличение концентрации верапамила в перфузионном растворе до 0,2 мМ достоверно усиливает эффект блокатора в отношении всасывания глюкозы только при ее исходной концентрации 50 мМ (рис. 1, O2). Исходя из того, что

кальциевые каналы непосредственно участвуют в регуляции $[Ca^{2+}]_{цит}$ в кишечной клетке, и их блокада приводит к ее редукции [5, 32], полученные нами данные свидетельствуют о том, что понижение внутриэнтероцитарной концентрации ионов Ca^{2+} оказывает существенное ингибиторное влияние на системы (или одну из систем) транспорта глюкозы в тонкой кишке.

Введение в полость изолированного участка тонкой кишки перфузионного раствора, содержащего большое количество ионов кальция (10,5 мМ), также приводит к снижению всасывания глюкозы (рис. 1, O3), что, очевидно, обусловлено повышением концентрации кальция в цитоплазме кишечной клетки за счет его активного транспорта из полости кишечника, контролируемого кальциевыми транспортерами апикальной мембраны энтероцита [4]. Следовательно, как недостаток, так и избыток ионов кальция в кишечной клетке приводит к ингибированию всасывания глюкозы, что свидетельствует о необходимости поддержания оптимальной внутриэнтероцитарной концентрации этого иона для осуществления процесса всасывания в саногенных лимитах.

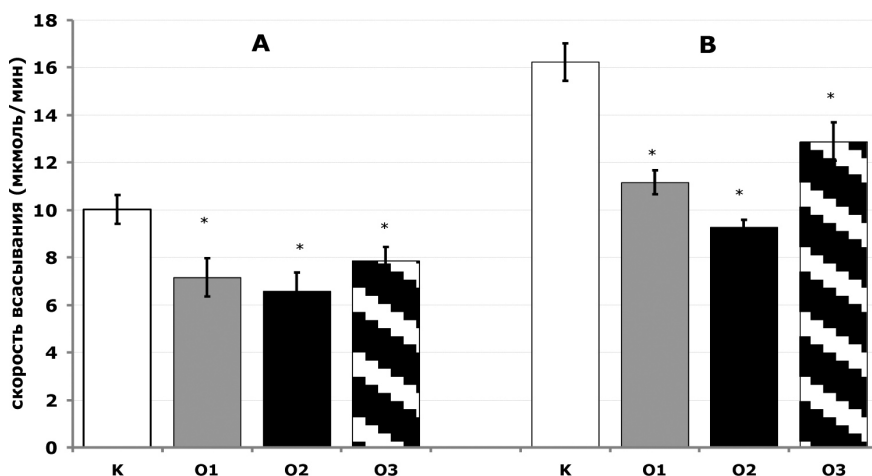


Рисунок 1. Всасывание глюкозы в тонкой кишке под влиянием верапамила и повышенной концентрации кальция. А – концентрация глюкозы 25 мМ; В – концентрация глюкозы 50 мМ. К – контроль; O1 – верапамил (0,1 мМ); O2 – верапамил (0,2 мМ); O3 – повышенная концентрация кальция (10,5 мМ); * - достоверные различия по сравнению с контролем ($P \leq 0,01-0,05$).

Проверить эти заключения позволило исследование влияния блокады кальциевых каналов на всасывание глюкозы при кратковременном стрессе. Как известно, в состоянии кратковременного стресса, вызванного стрессогенными факторами большой силы, развивается относительно устойчивая гиперкальциемия, которую связывают, в основном, с повышением уровня катехоламинов и кортикостероидов [1]. Ранее нами было показано, что в состоянии кратковременного чрезмерного стресса, вызванного жесткой иммобилизацией или антиортостатической нагрузкой с углом наклона головной части тела животного -60 или -90° , происходит существенное снижение всасывания глюкозы в тонкой кишке [45, 46, 48], что сопряжено с заметным повышением уровня кальция в плазме крови подопытных животных [44].

Согласно полученным данным, при стрессе верапамил (0,2 мМ) оказывает прямо противоположное влияние в отношении всасывания глюкозы по сравнению с обычными условиями, – интенсивность абсорбции возрастает, причем эффект верапамила увеличивается параллельно с ростом силы стрессора и степенью подавления им скорости всасывания глюкозы (рис. 2). Это свидетельствует о важной роли Ca^{2+} -зависимых механизмов в стрессогенных перестройках всасывания глюкозы в тонкой кишке. Очевидно, верапамил, блокируя Ca^{2+} -каналы базолатеральной мембраны энтероцита, способствует нормализации концентрации ионов Ca^{2+} в кишечной клетке, повышенной в условиях стрессовой гиперкальциемии, и, тем самым, способствует частичной нормализации всасывания глюкозы. Полагают, что катехоламины играют основную роль в повышении $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$ в условиях гиперкальциемии, в том числе, в кишечной клетке [1, 6, 19].

Выяснение механизмов влияния кальция на аппарат всасывания глюкозы в тонкой кишке требует, прежде всего, решения одного из наиболее важных как в теоретическом, так и практическом плане вопроса – посредством какой системы (или систем) транспорта оно реализуется. Исходя из полученных ранее данных о том, что снижение всасывания глюкозы при кратковременном чрезмерном стрессе происходит за счет существенного ингибирования активного компонента транспорта, в то время как интенсивность функционирования системы пассивного транспорта глюкозы, опосредуемой переносчиком GLUT2, а также парацеллюлярного транспорта, возрастает [46, 49] и результатов опытов с применением верапамила при стрессе, можно предположить, что ионы Ca^{2+} оказывают влияние на систему активного транспорта, опосредованную транспортером SGLT1.

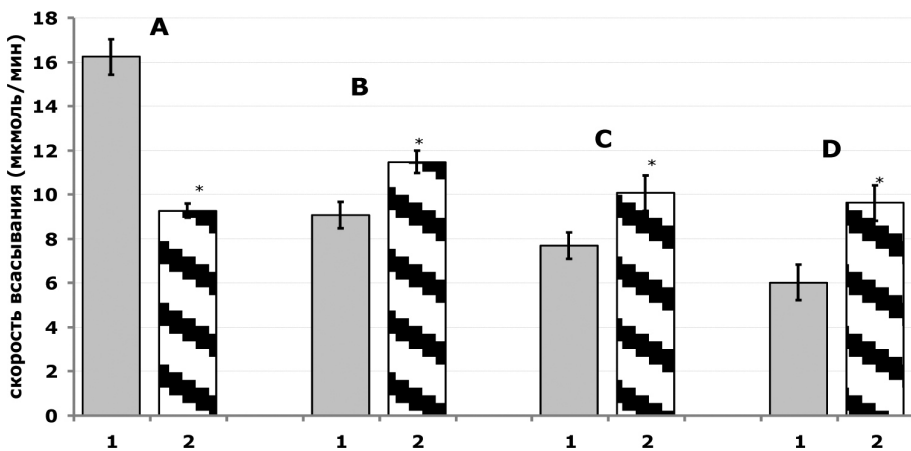


Рисунок 2. Влияние верапамила на скорость всасывания глюкозы (50 мМ) в тонкой кишке при одностороннем антиортостатическом или иммобилизационном стрессе. А – обычные условия; В - антиортостатическое стрессирование (-60°); С - антиортостатическое стрессирование (-90°); D – жесткая иммобилизация. 1 – без верапамила; 2 – с верапамилем (0,2 мМ). * - достоверные изменения под влиянием верапамила ($P < 0,05$).

Для проверки этого предположения проводили исследование кинетики всасывания глюкозы в присутствии верапамила, эффективности верапамила в отношении всасывания глюкозы в присутствии ингибитора SGLT1 флоридзина, а также вычисление констант активного транспорта глюкозы и константы пассивной диффузии. Исследование абсорбции глюкозы в тонкой кишке из растворов с ее различными исходными концентрациями (12,5, 25, 50, 75, 90 и 110 мМ) позволило получить кинетические кривые всасывания в обычных условиях и при введении в полость изолированного участка тонкой кишки верапамила (0,2 мМ) (рис. 3). Характер кинетической кривой всасывания глюкозы в обычных условиях свидетельствует о преимущественно активном ее всасывании. Под влиянием верапамила всасывание глюкозы понижается при всех исходных концентрациях субстрата, характер кинетической кривой заметно меняется, она приобретает более сглаженную форму, что может косвенно свидетельствовать о повышении доли пассивного компонента абсорбции.

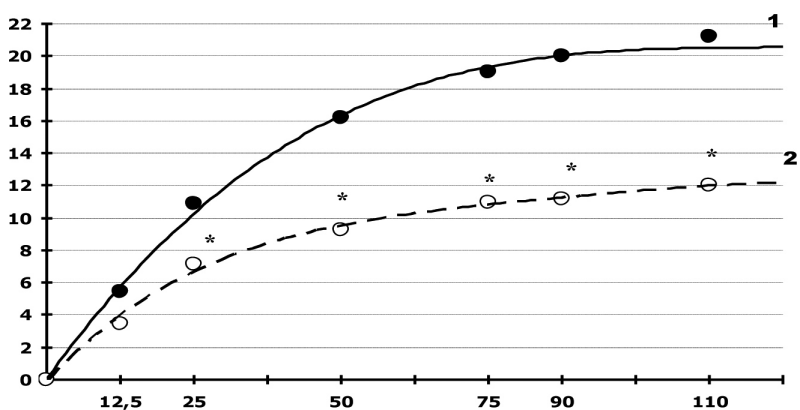


Рисунок 3. Кинетика всасывания глюкозы в тонкой кишке под влиянием верапамила. По оси абсцисс – концентрация моносахаридов (мМ); по оси ординат – скорость всасывания, мкмоль/мин. 1 – без верапамила; 2 – с верапамилем (0,2 мМ). * - достоверные изменения под влиянием верапамила ($P \leq 0,01-0,05$).

Проверить эти предположения позволили опыты с ингибитором активного Na^+ -зависимого транспорта глюкозы флоридзином (2мМ), который вводили в перфузионный раствор вместе с глюкозой. Оказалось, что в обычных условиях флоридзин резко (более чем на 80 %) ингибирует скорость всасывания глюкозы, что свидетельствует о ее преимущественно активном транспорте. Следует отметить, что под влиянием флоридзина скорость всасывания глюкозы при всех ее исходных концентрациях снижается приблизительно в одинаковой степени, что не согласуется с гипотезой о том, что облегченная диффузия, опосредованная переносчиком GLUT2, при высоких углеводных нагрузках, становится основным механизмом всасывания глюкозы в тонкой кишке [16, 17], положенной в основу заключения об опосредованности эффекта кальция на всасывание глюкозы его влиянием на систему пассивного транспорта [18, 22]. Напротив, полученные данные еще раз свидетельствуют о том, что как при низких, так и при высоких концентрациях глюкозы в полости тонкой кишки основной системой ее транспорта является система активного транспорта, опосредованная переносчиком SGLT1.

В присутствии верапамила в полости изолированного участка тонкой кишки, скорость всасывания глюкозы под влиянием флоридзина снижается в гораздо меньшей степени, чем в обычных условиях, причем, ингибиторный эффект флоридзина уменьшается параллельно с ростом концентрации глюкозы в полости тонкой кишки (рис. 4). Исходя из этого, снижение всасывания глюкозы под влиянием верапамила связано с подавлением активного, опосредованного переносчиком SGLT1, компонента транспорта.

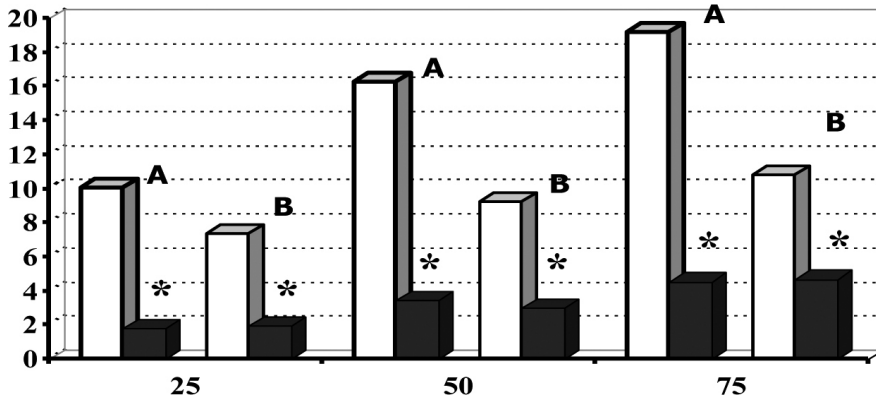


Рисунок 4. Всасывание глюкозы в тонкой кишке под влиянием верапамила и флоридзина. По оси абсцисс – концентрация глюкозы (мМ); по оси ординат – скорость всасывания, мкмоль/мин. А – без верапамила; В – с верапамилем (0,2 мМ). Светлые столбики – без флоридзина; темные – в присутствии флоридзина (2 мМ) * - достоверные изменения под влиянием флоридзина ($P \leq 0,01-0,05$).

На основании данных о кинетике всасывания глюкозы и скорости ее абсорбции под влиянием флоридзина в присутствии верапамила, были проведены расчеты кинетических констант активного транспорта глюкозы - максимальной скорости транспорта (J_{\max}), константы Михаэлиса (K_t), константы пассивной диффузии (скорости ненасыщаемого всасывания) (K_d) и коэффициента эффективности (мощности) системы активного транспорта глюкозы (J_{\max}/K_t) (табл.).

Таблица. Кинетические константы активного транспорта глюкозы и константа пассивной диффузии под влиянием верапамила (0,2 мМ).

Параметры	Контроль	Верапамил
J_{\max} , мкмоль/мин/см	$0,76 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,06^*$
K_t , мМ	$2,92 \pm 0,48$	$3,18 \pm 0,52$
K_d , мл/мин/см	$0,0028 \pm 0,0005$	$0,0037 \pm 0,0006^*$
J_{\max}/K_t	$0,260 \pm 0,04$	$0,145 \pm 0,02^*$

Примечание: в расчете на 1 см длины перфузируемого отрезка кишечника.

** - достоверные различия по сравнению с контролем ($P < 0,05$).*

Анализ проведенных расчетов показывает, что под влиянием верапамила происходит заметное снижение (более чем в 1,6 раза) максимальной скорости транспорта (J_{\max}), повышение (в 1,3 раза) константы скорости ненасыщаемого всасывания (K_d); константа Михаэлиса (K_t) достоверно не меняется, выявлена лишь тенденция к ее повышению; наблюдается существенное понижение коэффициента эффективности (мощности) (J_{\max}/K_t) активного транспорта

глюкозы через апикальную мембрану кишечной клетки (почти в 1,8 раза). Учитывая хорошую корреляцию между мощностью этой системы и содержанием транспортеров SGLT1 в апикальной мембране кишечной клетки [10, 33], можно предположить, что снижение интенсивности всасывания глюкозы под влиянием верапамила связано непосредственно с редукцией экспрессии мРНК переносчика SGLT1 и его транслокации в мембрану щеточной каймы. Таким образом, исходя из полученных данных, ионы кальция оказывают влияние на всасывание глюкозы в тонкой кишке посредством изменения уровня функциональной активности системы вторичного Na^+ -зависимого транспорта с участием переносчика SGLT1.

На основании современных представлений о регуляции всасывания глюкозы в тонкой кишке и кальций-опосредованных внутриклеточных сигнальных путях, можно предположить, что ионы Ca^{2+} оказывают влияние на систему активного транспорта, опосредованную SGLT1, посредством изменения активности кальмодулинзависимой миозиновой легкой цепной киназы (MLCK) [2], Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II [29], 5'АМФ-активируемой протеинкиназы [28], протеинкиназ С и митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), в частности, протеникиназы p38 [11, 12], $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - и Na^+/H^+ -обменников и Na^+, K^+ -АТФазы базолатеральной мембраны энтероцита [7, 21, 23, 26]. Выяснение механизма регулирования кальцием системы активного транспорта глюкозы апикальной мембраны кишечной клетки является новым направлением для последующих исследований.

Выводы

1. Ионы кальция играют важную роль в регуляции всасывания глюкозы в тонкой кишке. Результаты исследования влияния блокады кальциевых каналов базолатеральной мембраны энтероцита в обычных условиях и при гиперкальциемии, вызванной стрессогенными факторами различной природы и силы, а также повышенного содержания кальция в полости тонкой кишки на всасывание глюкозы, свидетельствуют о том, что оптимальная концентрация ионов кальция в кишечной клетке является одним из необходимых условий поддержания процесса всасывания глюкозы в саногенных лимитах.

2. Ионы кальция оказывают влияние на всасывание глюкозы в тонкой кишке посредством изменения уровня функциональной активности системы активного Na^+ -зависимого транспорта, опосредованной переносчиком SGLT1.

3. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейшего выяснения механизма регулирования кальцием активного компонента всасывания глюкозы и свидетельствуют о возможности использования нутриентов, способствующих оптимизации уровня свободного кальция в энтероците, в условиях, провоцирующих его изменение, для поддержания процесса всасывания глюкозы в тонкой кишке в саногенных лимитах.

Литература

1. Baro J., Eisner D.A. Factors controlling changes in intracellular Ca^{2+} concentration produced by noradrenaline in rat mesenteric artery smooth muscle cell. //J. Physiol. 1995, vol. 482, nr. 2, p. 247-258.

2. Bourzac J.F., L'Eriger K., Larrivée J.F. et al. Glucose transporter 2 expression is down regulated following P2X7 activation in enterocytes. //J. Cell. Physiol. 2013, vol. 228, p. 120–129.
3. Brown E.M. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. //Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, vol. 27, p. 333–343.
4. Chen L., Tuo B., Dong H. Regulation of intestinal glucose absorption by ion channels and transporters. //Nutrients. 2016, vol. 8, nr. 1, p. 43–52.
5. Chung H. K., Rathor N., Wang S. R. et al. RhoA enhances store-operated Ca²⁺ entry and intestinal epithelial restitution by interacting with trpc1 after wounding. //Am. J. Physiol. Gastrointest. 2015, vol. 309, p. G759–G767
6. Del Castillo J.R., Arévalo J.C., Burguillos L., Súlbaran-Carrasco M.C. Beta-adrenergic agonists stimulate Na⁺-K⁺-Cl-cotransport by inducing intracellular Ca²⁺ liberation in crypt cells. //Am. J Physiol. 1999, vol. 277, nr. 3 Pt 1, p. G563-G571.
7. Dong H., Sellers Z.M., Smith A. et al. Na⁺/Ca²⁺ exchange regulates Ca²⁺-dependent duodenal mucosal ion transport and HCO₃⁻ secretion in mice. //Am. J. Physiol. Gastrointest. 2005, vol. 288, p. G457–G465.
8. Fischer J., Chromy V., Voznicek J. Enzymatic determination of glucose. I. Method and optimal reaction conditions. //Biochemia clinica Bohemoslovaca. 1981, vol. 10, nr. 1. p. 41-45.
9. Gabler N.K., Radcliffe J.S., Spencer J.D. et al. Feeding long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids during gestation increases intestinal glucose absorption potentially via the acute activation of ampk. //J. Nutr. Biochem. 2009, vol. 20, p. 17–25.
10. Gorboulev V. Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. //Diabetes. 2012, vol. 61, nr. 1, p. 187-196.
11. Helliwell P.A., Rumsby M.G., Kellett G.L. Intestinal sugar absorption is regulated by phosphorylation and turnover of protein kinase C βII mediated by phosphatidylinositol 3-kinase- and mammalian target of rapamycin-dependent pathways. //J. Biol. Chem. 2003, vol. 278, p. 28644–28650.
12. Hu Z., Wang Y., Graham W.V. et al. Mapkapk-2 is a critical signaling intermediate in NHE3 activation following Na⁺-glucose cotransport. //J. Biol. Chem. 2006, vol. 281, p. 24247–24253.
13. Huang W., Lu C., Wu Y. et al. T-type calcium channel antagonists, mibefradil and NNC-55–0396 inhibit cell proliferation and induce cell apoptosis in leukemia cell lines. //J. Exp. Clin. Cancer. Res. 2015, vol. 34, p. 54-64.
14. Jones H.F., Burt E., Dowling K. et al. Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms. //J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011, vol. 52, nr. 5, p. 581-584.
15. Karasov W.H. Integrative physiology of transcellular and paracellular intestinal absorption. //J. Exp. Biol. 2017, vol. 220, nr. Pt 14, p. 2495-2501.
16. Kellett G.L., Brot-Laroche E., Mace O.J., Leturque A. Sugar absorption in the intestine: The role of GLUT2. //Annu. Rev. Nutr. 2008, vol. 28, p. 35-54.
17. Kellett G.L., Helliwell P.A. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. // Biochemical Journal. 2000, vol. 350, nr. 1, p. 155-162.
18. Kuhre R.E., Bechmann L.E., Albrechtsen N.J.W. et al. Glucose stimulates neurotensin secretion from the rat small intestine by mechanisms involving sglt1 and glut2 leading to cell depolarization and calcium influx. //Am. J. Physiol. Endoc. Metab. 2015, vol. 308, nr. 12, p. E123-E130.

19. Kurko D., Bekes Z., Gere A. Comparative pharmacology of adrenergic alpha(2C) receptors coupled to Ca²⁺ signaling through different Galpha proteins. //Neurochem. Int. 2009, vol. 55, nr. 7, p. 467-475.
20. Liu X.R., Zhang M.F., Yang N. et al. Enhanced store-operated Ca²⁺ entry and TRPC channel expression in pulmonary arteries of monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. //Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012, vol. 302, nr. 1, p. C77-C87.
21. Lu Z., Yao L., Jiang Z. et al. Acidic PH and short-chain fatty acids activate Na transport but differentially modulate expression of Na/H exchanger isoforms 1, 2, and 3 in omasal epithelium. //J. Dairy Sci. 2016, vol. 99, p. 733-745.
22. Morgan E.L., Mace O.J., Affleck J., Kellett G.L. Apical GLUT2 and Cav1.3: Regulation of rat intestinal glucose and calcium absorption. //J. Physiol. 2007, vol. 580, p. 593-604.
23. Palanikumar M., Swapna G., Subha A. et al. Chronic and selective inhibition of basolateral membrane Na-K-ATPase uniquely regulates brush border membrane na absorption in intestinal epithelial cells. //Am. J. Physiol. Cell Phys. 2015, vol. 308, p. C650-C656.
24. Pappenheimer J.R., Michel C.C. Role of villus microcirculation in intestinal absorption of glucose: coupling of epithelial with endothelial transport. //J. Physiol, 2003, nr. 1, p. 561-574.
25. Poulsen S.B., Fenton R.A., Timo R. Sodium-glucose cotransport. //Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2015, vol. 24, nr. 5, p. 463-469.
26. Poukam E., Bader S., Brück B. et al. ATP-sensitive K⁺ channels in rat colonic epithelium. //Pflug. Arch. Eur. J. Phys. 2013, vol. 465, p. 865-877.
27. Shirazi-Beechey S.P., Moran A.W., Batchelor D.J. et al. Glucose sensing and signalling; regulation of intestinal glucose transport. //Proc. Nutr. Soc. 2011., vol. 70, nr. 2, p. 185-193.
28. Sopjani M., Bhavsar S.K., Fraser S. et al. Regulation of Na⁺-coupled glucose carrier SGLT1 by AMP-activated protein kinase. //Mol. Membr. Biol. 2010, vol. 27, p. 137-144.
29. Stahmann N., Woods A., Carling D., Heller R. Thrombin activates AMP-activated protein kinase in endothelial cells via a pathway involving Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase β. //Mol. Cell. Biol. 2006, vol. 26, p. 5933-5945.
30. Talukder J.R., Griffin A., Jaima A. et al. Lactoferrin ameliorates prostaglandin E2-mediated inhibition of Na⁺ -glucose cotransport in enterocytes. //Can. J. Physiol. Pharmacol. 2014, vol. 92, nr. 1, p. 9-20.
31. Walker J., Jijon H.B., Diaz H. et al. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside (AICAR) enhances GLUT2-dependent jejunal glucose transport: A possible role for ampk. //Biochem. J. 2005, vol. 385, p. 485-491.
32. Woudenberg-Vrenken T.E., Lameris A.L., Weißgerber P. et al. Functional TRPV6 channels are crucial for transepithelial Ca²⁺ absorption. //Am. J. Physiol. Gastrointest. 2012, vol. 303, p. G879-G885.
33. Wright E.M, Loo D.D., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters. //Physiol Rev. 2011, vol. 91, nr. 2, p. 733-794.
34. Громова Л.В., Груздков Ал.А., Груздков А.А. Кинетические параметры гидролиза мальтозы и всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс в хронических опытах. //Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2002, Т. 88, № 4, с. 510-518.
35. Громова Л.В., Грефнер Н.М., Груздков А.А., Комиссарчик Я.Ю. Оценка облегченной диффузии в транспорте глюкозы через апикальную мембрану энтероцита. //Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006, Т. 92, № 3, с. 362-373.
36. Груздков А.А., Громова Л.В. Всасывание глюкозы в тонкой кишке крыс *in vivo* после различных по уровню локальных субстратных нагрузок. //Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2013, Т. 99, № 5, с. 630-641.
37. Гурман Э.Г. Особенности действия антагонистов кальция на транспорт глюкозы в тонкой кишке крыс. //Физиол. журн. СССР. 1990, Т. 76, № 4. с. 509-514.

38. Уголев А.М., Зарипов Б.З., Иезуитова Н.Н. и др. Особенности мембранного гидролиза и транспорта в тонкой кишке в условиях, близких к физиологическим. //Биол. мембраны. 1984, Т.1, № 10, с. 997-1018.
39. Фурдуй Ф.И. Проблемы стресса и преждевременной биологической деградации человека. Санокреатология. Их настоящее и будущее. //Современные проблемы физиологии и санокреатологии. Сб. науч. трудов, посвященный академику Ф.И. Фурдуй в связи с 70-летием со дня рождения. Кишинев, 2005, с. 16-36.
40. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф. и др. Элементарная структурно-функциональная единица сокращения, базальная и оперативные морфо-функциональные системы ритмической активности сердца. //Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice, chimice și agricole, 2003, nr. 1, p. 34-42.
41. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Глижин А.Г., Врание В.Г., Шептицкий В.А. Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том 1. Проблема здоровья. Санокреатология. Потребность общества в ее развитии. Chișinău: Tipogr. AȘM, 2016, 225 p.
42. Фурдуй Ф.И., Шептицкий В.А., Чебан Л.Н. О возможности направленного влияния с помощью диетических факторов на становление специфики функционирования системы активного транспорта глюкозы в тонкой кишке в раннем постнатальном онтогенезе. //Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. 2014, nr. 3, p. 36-48.
43. Шептицкий В.А. Влияние верапамила на всасывание глюкозы в тонкой кишке крыс при стрессе. //Перспективные проблемы в гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова и др., Москва, 1994, Т.3, с. 38-39.
44. Шептицкий В.А. Динамика содержания катехоламинов, кортикостерона, глюкозы и кальция в крови при кратковременном стрессировании. //Гормональные механизмы адаптации. Материалы Международного симпозиума, посвященного памяти проф. А.А. Филаретова, С.-Петербург, 2007, с. 94-95.
45. Шептицкий В.А. Мембранное пищеварение и всасывание углеводов в тонкой кишке при стрессе. //Бюллетень ассоциации традиционной медицины Республики Молдова. 2004, № 8, с. 22-30.
46. Шептицкий В.А. Особенности всасывания глюкозы и фруктозы при стрессе. //Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. 2017, nr. 3, p. 64-76.
47. Шептицкий В.А., Гуска Н.И. Ca^{2+} -зависимая регуляция всасывания глюкозы в тонкой кишке при антиортостатическом стрессе. //Физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 1996, Т. 82, № 3, с. 125-130.
48. Шептицкий В.А., Гуска Н.И., Разлован Т.А. Особенности всасывания глюкозы в тонком кишечнике крыс при антиортостатическом стрессе. //Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice și chimice. 1992, nr. 5, p. 33-37.
49. Шептицкий В.А., Чебан Л.Н., Попану Л.В. Физиологически обоснованные подходы к поддержанию пищеварительно-транспортных функций тонкой кишки в саногенных лимитах при стрессе. //Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. 2011, nr. 3, p. 15-23.