

ФИЗИОЛОГИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ

DOI: 10.7868/S0869813918070055

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС
ПРИ ИМИТАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА
ВВЕДЕНИЕМ ПОВЫШЕННЫХ ДОЗ КОРТИКОСТЕРОНА**

© Л. В. Громова,¹ Ю. В. Дмитриева,¹ Н. М. Грефнер,²
А. С. Алексеева,¹ А. А. Груздков¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: lvgromova@pavlov.infran.ru, lvgrom53@rambler.ru

Исследовано всасывание глюкозы, содержание транспортеров глюкозы SGLT1, GLUT2 и активность ключевых карбогидраз в тонкой кишке при введении крысам ежедневно в течение трех недель кортикостерона в дозах, соответствующих умеренному и сильному стрессу (4 и 12 мг/кг). Введение гормона вызывало дозозависимое повышение всасывания глюкозы в тонкой кишке, которое оценивалось по скорости свободного потребления голодавшими крысами 20%-ного раствора глюкозы. Это повышение сопровождалось увеличением в апикальной мембране энтероцитов содержания транспортера GLUT2 (но не SGLT1), выявляемого иммуногистохимически. Активности глюкоамилазы и мальтазы были достоверно повышенными при дозе гормона 12 мг/кг. Таким образом, при высоких концентрациях кортикостерона в крови, имитирующих хронический стресс, повышение всасывания глюкозы (возможно, за счет возрастания роли облегченной диффузии с участием GLUT2) и активности карбогидраз в тонкой кишке может способствовать формированию в этих условиях гипергликемии.

Ключевые слова: тонкая кишка, стресс, кортикостерон, всасывание глюкозы, кишечные мембранные ферменты.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 7. С. 797—806. 2018

L. V. Gromova,¹ Yu. V. Dmitrieva,¹ N. M. Grefner,² A. S. Alekseeva,¹ A. A. Gruzdkov.¹
FUNCTIONAL INDICATORS OF THE RAT SMALL INTESTINE DURING IMITATION
OF CHRONIC STRESS BY INTRODUCTION OF HIGH DOSES OF CORTICOSTERONE.

¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia; ² Institute of Cytology of the RAS, St. Petersburg, Russia; e-mail: lvgromova@pavlov.infran.ru.

Glucose absorption in the small intestine, the content of glucose transporters SGLT1, GLUT2, and activities of the key intestinal carbohydrases were investigated during daily injections to rats for three weeks of corticosterone at doses corresponding to moderate and severe stress (4 and 12 mg/kg). The injection of the hormone caused a dose-dependent increase in glucose absorption in the small intestine, which was estimated from the rate of consumption by the starved rats of 20% glucose solution. This effect was accompanied by an increase in the content of GLUT2 transporter (but not SGLT1) in the apical membrane of enterocytes, detected by immunohistochemistry. The activities of glucoamylase and maltase were elevated at a dose of 12 mg/kg of the hormone. Thus, at high concentrations of corticosterone in the blood, that simulated chronic

stress, an increase in glucose absorption, the content of GLUT2, and the activities of carbohydrases in the small intestine may contribute to the hyperglycemia under these conditions.

Key words: small intestine, stress, corticosterone, glucose absorption, membrane intestinal enzymes.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 7. P. 797—806. 2018

Известно, что реакция организма на стресс (острый и хронический), будучи эволюционно выработанным механизмом, обеспечивает поведенческие и физиологические адаптации, необходимые для сохранения гомеостаза в данных условиях [15, 16]. Однако при длительном стрессе чрезмерные энергетические нагрузки, а также отсутствие у организма способности снизить действие стрессора могут привести к отрицательным последствиям в отношении здоровья. Есть основания полагать, что длительный стресс, в частности сопутствующие этому состоянию высокие концентрации глюкокортикоидов в крови, могут быть одной из причин, ведущих к развитию таких широко распространенных в мире патологических состояний, как метаболический синдром, ожирение, резистентность к инсулину, диабет 2-го типа, воспалительное заболевание кишечника [8, 15, 16]. Однако роль кишечной пищеварительной системы в развитии этих патологий остается неясной. До сих пор сохраняется неопределенность в отношении реакции системы всасывания глюкозы в тонкой кишке на хронический стресс. В литературе имеются данные как о стимулирующем влиянии глюкокортикоидов (экзогенные или секретируемые при хроническом стрессе) [10, 11, 17, 18], так и об угнетающем действии этих гормонов на всасывание глюкозы в тонкой кишке [10, 12, 20]. Не вполне ясна роль в этом процессе двух основных механизмов: активного транспорта глюкозы с участием транспортера SGLT1 и ее облегченной диффузии с участием транспортера GLUT2. Такая неопределенность может быть обусловлена рядом факторов, в том числе проявлением в некоторых случаях (например, при чрезмерных стрессорных нагрузках) дезадаптации или использованием не вполне адекватных подходов для оценки как самого процесса всасывания глюкозы в тонкой кишке, так и относительной роли его отдельных составляющих (с участием транспортеров SGLT1 и GLUT2).

Относительно мало известно о реакции на хронический стресс со стороны ключевых кишечных карбогидраз, способных при некоторых условиях лимитировать скорость всасывания глюкозы, образующейся при мембранном гидролизе ее олигомеров в тонкой кишке.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы в опытах на крысах в условиях, наиболее близких к физиологическим, исследовать всасывание глюкозы в тонкой кишке, содержание транспортеров глюкозы SGLT1, GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов и активность ключевых мембранных карбогидраз при введении животным в течение 3 недель повышенных доз кортикостерона, соответствующих умеренному и сильному стрессу.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на 30 крысах-самцах линии Вистар массой 180—220 г, полученных из ЦКП Биокolleкция ИФ РАН, поддержанной программой ФАНО России по сохранению и развитию биоресурсных коллекций. Эксперименты проводились в полном соответствии с директивой Европейского Сообщества [The European Council Directive (86/609/EEC)] по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и одобрены Комиссией по

контролю за содержанием и использованием лабораторных животных Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Перед опытами и в ходе их проведения животные содержались в нормальных условиях в отношении температуры, освещения и рациона. Способность тонкой кишки к всасыванию глюкозы оценивалась по динамике свободного потребления голодавшими (18—20 ч) крысами 20%-ного раствора глюкозы в соответствии с описанной ранее методикой [2]. Перед началом введения препаратов (гормона или его растворителя) у каждого из животных, согласно этой методике, были определены исходные скорости свободного потребления раствора глюкозы (мкл/мин). Расчет проводился методом линейной регрессии с использованием программного ресурса «ORIGIN 7» (OriginLab Corporation, США) во временном интервале от 60 до 300—360 мин от начала каждого опыта с регистрацией потребления крысами раствора глюкозы.

По результатам расчетов животные были разделены на три группы (по 10 крыс в каждой группе) с близкими средними значениями скорости потребления раствора глюкозы. В контроле (группа К) животным вводили подкожно растворитель гормона (пропиленгликоль) в объеме 0.2 мл, а в опытных группах (O1 и O2) вводили таким же способом кортикостерон соответственно в дозах 4 и 12 мг на кг массы тела. Введение препаратов осуществлялось ежедневно в 18:00, т. е. перед началом активной фазы у крыс, и продолжалось в течение последующих 3 недель. Всасывательная способность тонкой кишки в отношении глюкозы оценивалась через каждые 3—5 дней в светлое время суток в промежутке между 10:00 и 15:00 ч.

Доза гормона 4 мг/кг была выбрана как соответствующая физиологическому уровню эндогенного кортикостерона при умеренном стрессе, а доза 12 мг/кг — как близкая к физиологическим концентрациям этого гормона в крови при сильном стрессе [5, 14].

Анализ распределения транспортеров SGLT1 и GLUT2 в энтероцитах тощей кишки и их содержания в апикальной мембране этих клеток проводили с применением методов иммуногистохимии. Материал (кусочки длиной около 1 см, взятые из середины тощей кишки) отбирали по окончании опытов с регистрацией потребления крысами раствора глюкозы после их декапитации. Подготовку препаратов кишки, приготовление срезов и их иммуномечение проводили по методике, описанной нами ранее [1]. Готовые препараты анализировали с использованием конфокального микроскопа Leica TCS SL (Leica, Германия). Содержание транспортеров SGLT1 и GLUT2 оценивали в энтероцитах, которые расположены в верхней трети кишечных ворсинок, принимая в расчет на каждом препарате не менее 10 ворсинок. Измерение интенсивности иммунофлуоресцентного свечения (в пикселях) проводили в области щеточной каймы энтероцитов и в базальной области тех же клеток на отрезке длиной 50 мкм с использованием программы обработки изображений ImageJ. Результаты выражали как среднее число пикселей на 1 мкм.

Активности глюкоамилазы (НФ 3.2.1.3) и мальтазы (НФ 3.2.1.20) определялись в гомогенатах слизистой оболочки из различных участков кишечника в соответствии с методиками, описанными ранее [4]. Для каждого фермента рассчитывались значения как удельной (мкмоль/мин на г ткани), так и интегральной активности с учетом массы слизистой оболочки (мкмоль/мин на участок кишки). Поскольку при разных вариантах расчетов наблюдались в основном близкие закономерности в изменении ферментативных активностей, в статье приведены лишь данные в отношении интегральной активности (мкмоль/мин на участок кишки).

Статистическая оценка результатов проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента, в некоторых случаях использовались также непараметрические критерии. Достоверными считалась различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Масса тела животных и морфометрические показатели тонкой кишки. В ходе ежедневного введения кортикостерона в опытных группах О1 (доза 4 мг/кг) и О2 (доза 12 мг/кг) у крыс снижался прирост массы тела по сравнению с контролем (группа К). К концу опытов прирост массы тела крыс в разных группах составлял (относительно исходного уровня) 18,1, 11,9 и 10,4% в контроле, группе О1 и О2 соответственно. Наблюдалась тенденция к снижению этого показателя с увеличением дозы гормона.

Масса слизистой оболочки, определенная в различных участках кишечника в конце опытов, у крыс в группе О1 не отличалась от контроля, а в группе О2 была ниже, чем в группе О1 (на 18,2 и 14,5% в двенадцатиперстной кишке и дистальном участке тощей кишки соответственно, $p < 0.01$) и чем в контроле (на 16,2% в подвздошной кишке, $p < 0.01$) (рис. 1).

Всасывание глюкозы и содержание транспортеров SGLT1 и GLUT2 в энтероцитах. В настоящей работе всасывание глюкозы в тонкой кишке оценивалось по скорости свободного потребления голодавшими крысами раствора глюкозы (20%). На каждом сроке после введения гормона скорость потребления раствора глюкозы крысами в группах О1 и О2 была достоверно выше ($p < 0.05$), чем в контроле (рис. 2). Степень этого повышения зависела от дозы гормона. Так, в группе О1 на разных сроках опыта это увеличение было больше на 12—15%, а в группе О2 — на 17—22% по сравнению с соответствующим контролем ($p < 0.05$). Различие этого показателя между группами О1 и О2 тоже достоверно ($p < 0.05$ по непараметрическому критерию Вилкоксона—Манна—Уитни).

Содержание транспортера глюкозы SGLT1 в апикальной мембране энтероцитов тощей кишки, которое определялось по окончании опытов со свободным потреблением раствора глюкозы, в группе О1 не отличалось от его содержания в контроле, а в группе О2 было ниже примерно на 63%, чем в контроле

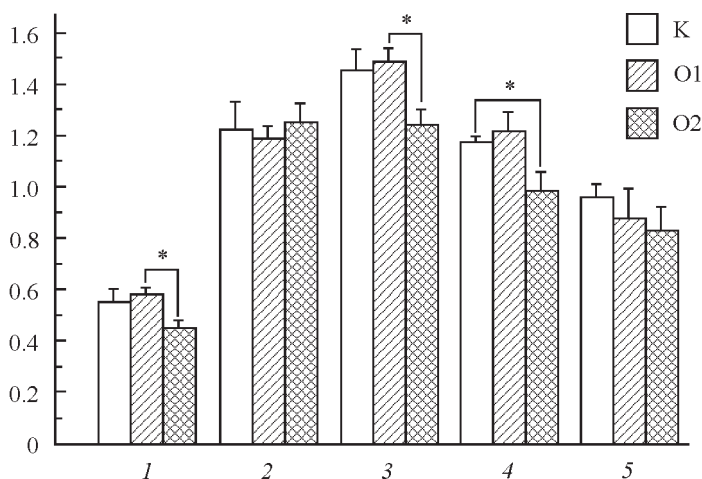


Рис. 1. Масса слизистой оболочки в различных участках кишечника крыс в контроле и после регулярного введения кортикостерона в дозах 4 и 12 мг/кг.

По вертикали — масса слизистой оболочки, г. К — контроль, О1 и О2 — опыт (введение гормона в дозах 4 и 12 мг/кг соответственно); 1 — двенадцатиперстная кишка, 2 и 3 — проксимальный и дистальный участки тощей кишки, 4 — подвздошная кишка, 5 — толстая кишка. * $p < 0.01$.

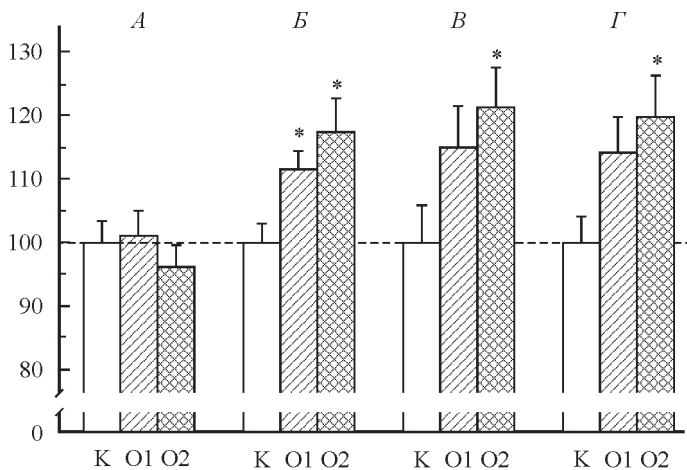


Рис. 2. Влияние регулярного введения крысам кортикостерона на всасывание глюкозы в кишечнике.

По вертикали — скорость всасывания глюкозы (% от контроля): А — в исходном состоянии (до введения гормона); Б, В и Г — через 6, 14 и 17 дней после начала введения гормона соответственно. * $p < 0.05$ по отношению к соответствующему контролю. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

и в группе O1 (различие между группами O1 и O2 достоверны, $p < 0.01$). При этом содержание транспортера GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов в группах O1 и O2 было повышенным примерно в 2 раза по сравнению с контролем (в случае группы O1 $p < 0.05$) (рис. 3).

Активности кишечных карбогидраз. После введения гормона крысам в группе O1 (доза 4 мг/кг) активности ключевых карбогидраз (глюкоамилаза, мальтаза) в слизистой оболочке различных участков тонкой кишки (как в рас-

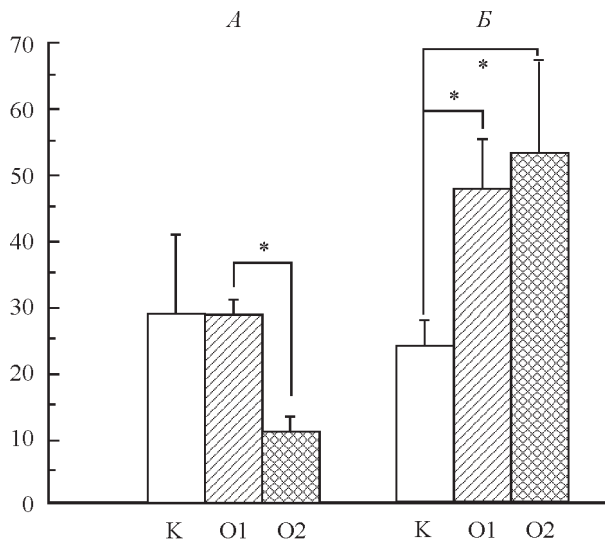


Рис. 3. Содержание транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов тощей кишки в контроле и после введения крысам кортикостерона в дозах 4 и 12 мг/кг. По вертикали — плотность распределения энтероцитов (число меток / пиксель). А — SGLT1; Б — GLUT2. * $p < 0.05$. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

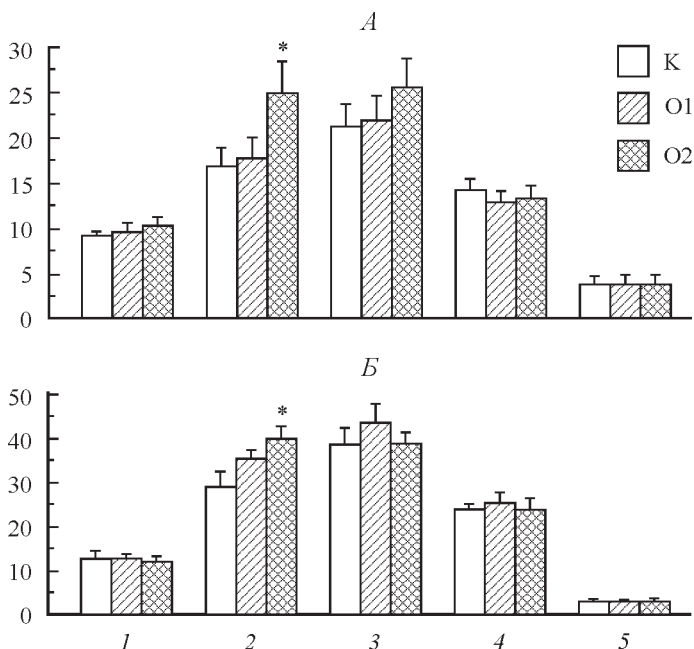


Рис. 4. Активности глюкоамилазы и мальтазы в слизистой оболочке различных участков кишки в контроле и после регулярного введения кортикостерона в дозах 4 и 12 мг/кг.

По вертикали — ферментативные активности (мкмоль/мин на участок кишки). А — глюкоамилаза, Б — мальтаза. * $p < 0.05$ по отношению к контролю. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

чете на г ткани, так и на участок кишечника) не изменялись по сравнению с контролем (рис. 4). Однако в группе O2 в случае более высокой дозы гормона (12 мг/кг) они были достоверно выше, чем в контроле в проксимальном участке тощей кишки на 49.6 и 38.2% для глюкоамилазы и мальтазы соответственно ($p < 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на разнообразие стрессоров, механизмы, реализующие в организме ответ на стресс, близки и включают в себя активацию симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС) [15, 16]. Конечным результатом активации ГТАКС является секреция глюкокортикоидных гормонов из надпочечников (кортизола у человека и кортикостерона у грызунов). В связи с этим кортикостерон, как и его синтетический аналог — дексаметазон, широко используются исследователями для имитации действия стресса на различные системы организма [13]. Известно, что уровень глюкокортикоидных гормонов в крови является одним из показателей, объективно характеризующих интенсивность (тяжесть) стрессорного воздействия [15]. Учитывая этот факт, мы, используя ежедневные инъекции крысам различных доз кортикостерона, попытались проанализировать в данной работе связь между изменением уровня всасывания глюкозы в тонкой кишке и тяжестью хронического стрессорного воздействия. Анализ данного вопроса позволял приблизиться к выявлению факторов, оказывающих существенное влияние на всасывание глюкозы в тонкой кишке при хроническом стрессе.

Эти факторы могут быть причиной неоднозначности результатов, получаемых разными авторами в отношении направления и характера изменений всасывания глюкозы в тонкой кишке при хроническом стрессе [10–12, 17, 18, 20] и соответственно способствовать появлению различных гипотез о молекулярных механизмах, лежащих в основе данных изменений (активный транспорт с участием транспортера SGLT1 и облегченная диффузия с участием транспортера GLUT2) [6, 13, 19, 20].

В наших опытах при регулярном введении кортикостерона у животных наблюдалось снижение прироста массы тела, которое проявлялось сильнее с увеличением дозы гормона. Эти данные хорошо согласуются с результатами других авторов, полученными при ежедневных инъекциях крысам кортикостерона в дозах 5 и 40 мг/кг [14] или при введении этого гормона животным в составе питьевой воды в концентрациях 40 и 100 мкг/мл [9]. Предполагается, что снижение прироста массы тела обусловлено катаболическим действием высоких доз кортикостерона на мышечную и жировую ткани [9].

При анализе данных по массе слизистой оболочки в различных участках тонкой кишки мы не обнаружили ее изменения в конце экспериментов после введения гормона в дозе 4 мг/кг, но наблюдали существенное снижение данного показателя по сравнению с контролем в трех отделах кишечника (двенадцатиперстная кишка, дистальный участок тощей кишки и подвздошная кишка) после введения гормона в дозе 12 мг/кг. Таким образом, только в случае высокой дозы кортикостерона, соответствующей более тяжелому хроническому стрессу, проявляется катаболическое действие гормона в отношении слизистой оболочки в тонкой кишке, причем в наибольшей степени оно выражено в «резервной зоне» (дистальный участок тощей кишки и подвздошная кишка). Близкая закономерность в отношении снижения высоты ворсинок и всасывательной поверхности в тонкой кишке наблюдалась после ежедневного введения бройлерам в течение 7 дней дексаметазона в дозах 0,1, 1 и 5 мг/кг [12].

Использованный нами подход с определением средней скорости свободного потребления голодными животными концентрированного (20%) раствора глюкозы [2] позволил оценить уровень всасывания глюкозы в тонкой кишке *in vivo* в отсутствие таких неблагоприятных факторов, как наркоз и операционная травма, т. е. в условиях, максимально близких к естественным. Повышение в наших опытах скорости потребления концентрированного раствора глюкозы при введении повышенных доз кортикостерона свидетельствовало об увеличении в данных условиях всасывательной способности тонкой кишки в отношении глюкозы. Более того, степень повышения данного показателя зависела от дозы гормона. Факт повышения всасывания глюкозы под влиянием глюкокортикоидов в наших опытах согласуется с результатами ряда других работ, в которых хроническое действие глюкокортикоидов (экзогенных или эндогенных, выделяющихся при стрессе) исследовалось в опытах *in vivo* на анестезированных животных [10] или *in vitro* [17–19]. Такая реакция, скорее всего, является физиологической (адаптивной), поскольку она направлена на обеспечение возможности быстрого пополнения энергетических запасов организма, расходуемых в условиях хронического стресса, что в итоге способствует поддержанию гомеостаза. Аналогичный по направленности ответ системы всасывания глюкозы наблюдался и в наших предшествующих исследованиях при остром введении крысам кортикостерона в супервысокой дозе (100 мг/кг) или дексаметазона в дозе 1 мг/кг [3]. В пользу такой точки зрения говорит и то, что у человека и животных при инфузиях глюкокортикоидов увеличивается потребление калорийной пищи [7]. Кроме того, в опытах на адреналэктомированных крысах с поддержанием в крови постоянного уровня кортико-

стерона показано, что потребление этими животными сахарозы и (или) жиров находится в прямой зависимости от концентрации циркулирующих глюкокортикоидов [7].

В настоящей работе показано также, что степень повышения всасывания глюкозы (по сравнению с контролем) не зависит от длительности введения гормона как в случае низкой, так и высокой его дозы. Таким образом, в наших экспериментальных условиях не обнаружено таких изменений всасывания глюкозы, которые могли бы свидетельствовать о проявлении патологической (дезадаптивной) реакции. Возможно, это связано с относительно непродолжительным (3 недели) введением гормона или с тем, что патологический ответ может формироваться в сочетании с другими специфическими характеристиками стрессора (например, природа стрессора, длительность действия глюкокортикоидов в организме при каждом отдельном акте стрессорной нагрузки).

Полученные нами результаты проливают также свет на молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения уровня всасывания глюкозы при хроническом стрессорном воздействии (активный транспорт с участием транспортера SGLT1 и облегченная диффузия с участием транспортера GLUT2). В литературе, касающейся хронического стресса, имеются данные как об отсутствии изменений в активном транспорте с участием SGLT1 и снижении облегченной диффузии с участием GLUT2 [20], так и о снижении активного транспорта с участием SGLT1 и повышении экспрессии транспортера GLUT2 [6], или о повышении (тенденции к повышению) экспрессии обоих транспортеров [13, 19].

Как показали результаты, только в случае высокой дозы кортикостерона (12 мг/кг) наблюдается снижение белка-транспортера SGLT1 в апикальной мембране энтероцитов. При этом в случае обеих доз гормона (4 и 12 мг/кг) в этой мембране повышается содержание транспортера GLUT2. Близкие закономерности в отношении изменения содержания транспортеров SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов тощей кишки в ответ на хронический психологический стресс у крыс, вызванный избеганием воды, наблюдались в работе других авторов [6]. Безусловно, этих данных, полученных в отношении только одного небольшого участка из тощей кишки, недостаточно, для того чтобы сделать далеко идущие выводы о механизмах, обеспечивающих изменение всасывания глюкозы во всей тонкой кишке. Нельзя исключить того, что в дистальных участках тонкой кишки (в ее «резервной зоне» — дистальном участке тощей кишки и в подвздошной кишке) может происходить компенсаторная реакция со стороны активного транспорта глюкозы в связи со снижением мощности этого механизма в проксимальных отделах кишечника и соответственно с повышением углеводной нагрузки на нижние отделы тонкой кишки. Последнее предположение частично подкрепляется результатами, полученными другими авторами [13], которые демонстрируют проявление признаков воспаления в проксимальной части тонкой кишки и повышение экспрессии SGLT1 (но не GLUT2) в энтероцитах тощей и подвздошной кишки в ответ на хронический стресс, вызванный ограничением подвижности крыс.

Наконец, в настоящей работе впервые получены данные о характере ответа ключевых мембранных карбогидраз в тонкой кишке на повышенные концентрации глюкокортикоидов в крови, соответствующие умеренному и тяжелому стрессу. Согласно нашим данным, интегральные активности (в расчете на участок кишки), так же как и удельные (в расчете на г слизистой оболочки), двух ключевых кишечных карбогидраз: глюкоамилазы и мальтазы не менялись в случае низкой дозы гормона, но повышались по сравнению с контролем в случае высокой дозы гормона. Отсутствие изменений удельных активностей

сахаразы и мальтазы в тонкой кишке имело место и в работах других авторов: после хронического введения бройлерам дексаметазона в дозах 0.1, 1 и 5 мг/кг [12] или после хронического психологического стресса, вызванного у крыс конфликтом в сообществе (social defeat stress) [19]. По-видимому, отсутствие изменений (в случае низкой дозы гормона), как и повышение активности кишечных карбогидраз (в случае высокой дозы гормона), помогает избежать ограничений со стороны этих ферментов на повышение скорости всасывания глюкозы, образующейся при мембранном гидролизе ее олигомеров.

Таким образом, при хроническом введении крысам кортикостерона в дозах, соответствующих умеренному и тяжелому стрессу, происходит повышение всасывания глюкозы в тонкой кишке. Этот эффект усиливается при увеличении дозы гормона, но не зависит от длительности его введения. Полученные результаты в совокупности с данными литературы позволяют рассматривать такую реакцию системы всасывания глюкозы на глюкокортикоиды (экзогенные или секретлируемые при стрессе) как нормальный адаптивный ответ. Для суждения о механизмах, обеспечивающих эту реакцию на клеточном (молекулярном) уровне, требуются дальнейшие исследования. Однако можно предположить, что в отношении поддержания гомеостаза в условиях хронического стресса факт усиления облегченной диффузии с участием GLUT2 на фоне неизменности или снижения активного транспорта с участием SGLT1 в тощей кишке имеет компенсаторное значение. Ключевые кишечные карбогидразы вносят вклад в интегральный адаптивный ответ, не ограничивая скорость всасывания глюкозы, образующейся при мембранном гидролизе ее олигомеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013—2020 годы (ГП-14, раздел 64).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Гrefнер Н. М., Громова Л. В., Груздков А. А., Комиссарчик Я. Ю. Сравнительный анализ распределения транспортеров SGLT1 и GLUT2 в энтероцитах тонкой кишки крыс и клетках Сасо 2 при всасывании гексоз. Цитология. 52(7) : 580—587. 2010.
- [2] Груздков А. А., Громова Л. В., Дмитриева Ю. В., Алексеева А. С. Скорость свободного потребления крысами раствора глюкозы как критерий оценки ее всасывания в тонкой кишке (Экспериментальное исследование и математическое моделирование). Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 101(6) : 708—720. 2015.
- [3] Груздков А. А., Громова Л. В., Алексеева А. С., Дмитриева Ю. В. Действие глюкокортикоидов на всасывание глюкозы в тонкой кишке. Медицинский алфавит. 3(24) : 52—54. 2016.
- [4] Тимофеева Н. М., Иезуитова Н. Н., Егорова В. В., Никитина А. А., Громова Л. В., Гордова Л. А. Белковое голодание и трофически-барьерные функции ферментных и транспортных систем пищеварительных и непещиварительных органов взрослых и растущих крыс. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 80(11) : 91—103. 1994.
- [5] Филаретова Л.П. Гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов при действии нестероидных противовоспалительных препаратов. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 95(3) : 250—261. 2009.
- [6] Boudry G., Cheeseman C. I., Perdue M. H. Psychological stress impairs Na-dependent glucose absorption and increases GLUT2 expression in the rat jejunal brush-border membrane. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292 : R862—R867. 2007.
- [7] Dallman M. F. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. Trends Endocrinol. Metab. 21(3) : 159—165. 2010.
- [8] Dalmazi G. D., Pagotto U., Pasquali R., Vicennati V. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. J. Nutrition Metabolism. Doi:10.1155/2012/525093. 2012.

- [9] *Donner N. C., Montoya C. D., Lukkes J. L., Lowry C. A.* Chronic non-invasive corticosterone administration abolishes the diurnal pattern of *tph2* expression. *Psychoneuroendocrinology*. 37(5) : 645—661. 2012.
- [10] *Drozdzowski L., Thomson A. B.* Intestinal hormones and growth factors: effects on the small intestine. *World J. Gastroenterol.* 15(4) : 385—406. 2009.
- [11] *Garriga C., Hunter R. R., Amat C., Planas J. M., Mitchell M. A., Moretó M.* Heat stress increases apical glucose transport in the chicken jejunum. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 290(1) : R195—R201. 2006.
- [12] *Li Y., Cai H. Y., Liu G. H., Dong X. L., Chang W. H., Zhang S., Zheng A. J., Chen G. L.* Effects of stress simulated by dexamethasone on jejunal glucose transport in broilers. *Poultry Sci.* 88(2) : 330—337. 2009.
- [13] *Lee C. Y.* Chronic restraint stress induces intestinal inflammation and alters the expression of hexose and lipid transporters. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 40 : 385—391. 2013.
- [14] *Marks W. N., Fenton E. Y., Guskjolen A. J., Kalynchuk L. E.* The effect of chronic corticosteron on fear learning and memory depends on dose and the testing protocol. *Neuroscience*. 289 : 324—333. 2015.
- [15] *Patterson Z. R., Abizaid A.* Stress induced obesity: lessons from rodent models of stress. *Fron. Neurosci. Neuroendocrine Sci.* 7 : Article 130. 2013.
- [16] *Pryce C. R., Fuchs E.* Chronic psychosocial stressors in adulthood: Studies in mice, rats and tree shrews. *Neurobiol. Stress.* 6 : 94—103. 2017.
- [17] *Reichardt S. D., Föller M., Rexhepaj R., Pathare G., Minnich K., Tuckermann J. P., Lang F., Reichardt H. M.* Glucocorticoids enhance intestinal glucose uptake via the dimerized glucocorticoid receptor in enterocytes. *Endocrinology*. 153(4) : 1783—1794. 2012.
- [18] *Thiesen A., Wild G. E., Tappenden K. A., Drozdowski L., Keelan M., Thomson B. K., McBurney M. I., Clandinin M. T., Thomson A. B.* The locally acting glucocorticosteroid budesonide enhances intestinal sugar uptake following intestinal resection in rats. *Gut.* 52(2) : 252—259. 2003.
- [19] *Toyoda A. I., Iio W., Matsukawa N., Tsukahara T.* Influence of chronic social defeat stress on digestive system functioning in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 61(3) : 280—284. 2015.
- [20] *Shepherd E. J., Helliwell P. A., Mace O. J., Morgan E. L., Patel N., Kellet G. L.* Stress and glucocorticoid inhibit apical GLUT2-trafficking and intestinal glucose absorption in the rat small intestine. *Am. J. Physiol.* 560 : 281—290. 2004.

Поступила 5 IV 2018