

FACTORI INTRIN- ȘI EXTRINSECI CU IMPACT SANOGEN ȘI DISSANOGEN ASUPRA PROCESULUI DE ABSORBȚIE A NUTRIENȚILOR ÎN INTESTINUL SUBȚIRE

Vladimir ȘEPTIȚCHI, Ana LEORDA,

Universitatea de Stat din Moldova

Pe baza unei analize cuprinzătoare a literaturii de specialitate moderne și a propriilor date experimentale au fost identificați factori intrinseci cu caracter sanogen și dissanogen la nivelul elementelor celulare și organelor care asigură direct absorbția nutrienților în intestinul subțire, precum și la nivelul reglării nervoase și hormonale a acestui proces și factori extrinseci. Factori extrinseci cu caracter sanogen: alimentația sanogenă; expunerea periodică de scurtă durată la factori de stres de menajare; consumul regulat de nutrienți, care contribuie la prevenirea și corectarea tulburărilor de digestie și absorbție; activitate fizică moderată; menținerea bacteriocenozei intestinale în stare sanogenă. Factori extrinseci cu caracter dissanogen: nerespectarea principiilor alimentației sanogene, în special în ontogeneza postnatală timpurie; expunerea periodică la stres excesiv; activitate fizică redusă sau în exces; expunerea la factori, care dereglează compoziția bacteriocenozei intestinale; consumul cronic de alcool; infecții virale și bacteriene, care contribuie la dezvoltarea gastroenteritelor.

Cuvinte-cheie: *absorbția nutrienților, intestin subțire, factori intrinseci, factori extrinseci, alimentație sanogenă, reglare nervoasă, reglare hormonală.*

INTRINSIC AND EXTRINSIC FACTORS WITH SANOGENIC AND DYSSANOGENIC IMPACT ON THE PROCESS OF NUTRIENT ABSORPTION IN THE SMALL INTESTINE

Based on a comprehensive analysis of modern specialized literature and our own experimental data we identified intrinsic factors of sanogenic and dissanogenic nature at the level of cellular elements and organs that directly ensure nutrient absorption in the small intestine, as well as at the level of nervous and hormonal regulation of this process, and extrinsic factors. Extrinsic factors of sanogenic nature: sanogenic nutrition; periodic short-term exposure to gentle stress factors; regular consumption of nutrients that help prevent and correct digestive and absorption disorders; moderate physical activity, maintaining intestinal bacteriocenosis in a sanogenic state. Extrinsic factors of a dissanogenic nature: failure to comply with the principles of sanogenic nutrition, especially in early postnatal ontogenesis; periodic exposure to excessive stress; decreased or excessive physical activity; exposure to factors that deregulate the composition of the intestinal bacteriocenosis; chronic alcohol consumption; viral and bacterial infections that contribute to the development of gastroenteritis.

Keywords: *nutrient absorption, small intestine, intrinsic factors, extrinsic factors, sanogenic nutrition, nervous regulation, hormonal regulation.*

Introducere

O condiție necesară pentru dezvoltarea metodelor de formare direcționată și menținere a stării morfofuncționale a unui anumit sistem este identificarea unităților structurale și funcționale ale diferitelor funcții, mecanismele de formare și reglare ale acestora în diferite condiții de activitate ale organismului uman, identificarea diversilor factori intrin- și extrinseci implicați în formarea și reglarea funcțiilor, determinarea limitelor de sanogenitate și patogenitate a influenței acestora [1-4]. Acest lucru se referă direct și la sistemul digestiv. Intestinul subțire este unul dintre cele mai importante compartimente ale tractului gastrointestinal (TGI), implicat în digestia și absorbția nutrienților și joacă, de asemenea, un rol important în funcția endocrină și apărarea imună a organismului.

Rezultate și discuții

Capacitatea digestivă și de absorbție a intestinului uman este strâns legată de caracteristicile și rata metabolică a fiecărui individ. Pentru a asigura absorbția, peretele intestinal posedă unele zone anatomice, grație cărora suprafața de absorbție crește prin intermediul a trei structuri:

1. Pliuri sau creste ale mucoasei intestinale;

2. Viloziități, excrescențe în formă de degete de 0,5–1,0 mm lungime, acoperite cu celule absorbante ale mucoasei (enterocite) care măresc capacitatea de absorbție a intestinului mamiferelor cu o rată metabolică mai mare;

3. Enterocitele au pe membrana apicală excrescențe suplimentare asemănătoare degetelor – microviloziități, care alcătuiesc membrana marginii „în perie” a enterocitelor. Aceste caracteristici măresc aria de absorbție a intestinului uman la 200 m². Fiecare vilozitate este alimentată de o arteriolă și drenată de o venulă și un canal limfatic. Venulele se scurg în vena portă hepatică și transportă nutrienți solubili în apă. Canalele limfatice fac parte din sistemul limfatic și transportă produse insolubile în apă ale digestiei și absorbției grăsimilor în ductul toracic și apoi în vena subclaviculară. Acest fapt denotă, că majoritatea lipidelor din dietă evită metabolismul de „prim pasaj” de către ficat și mai întâi sunt metabolizate de țesuturile periferice. Sângele irigă abundent (500 ml/min) intestinul prin numeroase artere mici, care se ramifică din arcul arterei mezenterice. Acest sânge curge prin vena portă către ficat, care reglează aportul de nutrienți către periferie prin vena hepatică în vena cavă inferioară. Doar un sfert din acest sânge alimentează submucoasa, membranele musculare și serosae, iar restul merge în stratul de mucus, care manifestă un metabolism foarte activ (deci, necesită un aport bun de oxigen), unde nutrienții absorbiți sunt rapid diluați și îndepărtați în vena portă, prevenind astfel apariția oricăror sarcini osmotice mari. În unele privințe intestinul se comportă ca un „pre-ficat” deoarece: metabolizează cantități semnificative de glucoză și aminoacizi din dietă; transformă și descompune complet arginina și nucleotidele alimentare; detoxifică medicamentele și toxinele din alimente prin acțiunea enzimelor citocromului P450 mucoasei și a UDP-glucoziltransferazelor și sulfotransferazelor; dislocă toxinele înapoi în lumenul intestinal prin acțiunea transportorilor membranari, cărora le poate fi atribuit rolul de asigurare a rezistenței multiple la medicamente (transportori ai glicoproteinei P și *ATP-binding cassette*) [5-13]. Organul principal de absorbție a nutrienților este intestinul subțire, cu toate acestea, o cantitate mică de glucoză, peptide și aminoacizi este absorbită în cavitatea bucală, iar o cantitate mică de acizi grași cu lanț scurt, apă și alcool etilic este absorbită în stomac. În colon are loc absorbția de acetat, propionat, butirat, acizi grași dicarboxilici și cei cu lanț scurt, apă, magneziu și calciu sub formă de săpunuri – săruri ale acizilor grași [6, 7]. Nutrienții absorbiți trebuie să depășească patru bariere pentru a ajunge în fluxul sanguin [6, 12]: 1) stratul de mucus – o barieră de difuzie destul de subțire în intestinul subțire; 2) membrana apicală a enterocitelor, care necesită proteine de transport pentru moleculele solubile în apă; 3) enterocitul – o barieră metabolică care poate metaboliza nutrienții; 4) membrana bazolaterală, care necesită din nou proteine de transport pentru moleculele solubile în apă. Pe lângă proteinele de transport, absorbția este îmbunătățită prin compartimentarea metabolică în enterocit, ceea ce previne metabolismul excesiv (de exemplu, doar 10% din glucoza absorbită). Cea mai mare parte a absorbției substanțelor dizolvate are loc prin membrana enterocitelor (transcelulară), dar o parte are loc prin joncțiunea strânsă dintre enterocite (paracelulară). În prezent, au fost identificați principalii transportatori intestinali, au fost introduse denumiri ale sistemelor de transport, ale proteinei de transport și denumirea genei pentru această familie de transportatori ai substanțelor solubile. Trebuie remarcat faptul, că procesul de identificare a transportatorilor și a genelor acestora a fost dificil. În primul rând, sistemele au fost clasificate în funcție de capacitatea lor de a transporta substraturile în mod competitiv, cu afinitate scăzută sau înaltă. Următorul pas a fost studiul expresiei în ovocite, care nu posedă funcții de transport. Apoi, proiectul „Genomul Uman” a făcut posibilă depistarea corespunderii fiecărui transportor unei anumite gene [5, 12]. Deși transportă substraturi diferite, acestea posedă multe caracteristici structurale comune. Au regiuni de aminoacizi hidrofobi, care se pot plia în elice și grupându-se cuprind membrana, formând un „por” prin care substraturile pot fi transportate. Părți ale proteinei (care poartă adesea un polimer de zahăr) se găsesc în afara membranei și pot acționa ca un receptor de semnalizare pentru a permite altor compuși să controleze viteza de transport a substratului de bază. Alternativ, proteina de transport poate fi asociată cu o altă proteină reglatoare care poate însoți trans-

portorul în membrană și, astfel, modulează capacitatea de transport [12, 14]. Transportul poate fi fie pasiv, permițând concentrației de nutrient transportat să atingă echilibrul pe ambele părți ale membranei, fie activ, ceea ce permite atingerea unei concentrații mai mari pe o parte a membranei decât pe cealaltă. Transportorii pasivi sunt cei, care funcționează printr-un mecanism de difuzie facilitată, precum și canalele ionice, care permit transportul unei substanțe dizolvate prin membrană în orice direcție. Prin urmare, transportul are loc după gradientul de concentrație (așa-numitul „transport descendent”). Acumularea materialului transportat în celula intestinală poate rezulta fie din metabolizarea ulterioară într-un compus, care nu traversează membrana (de exemplu, vitamina B₆ se acumulează intracelular prin fosforilarea la fosfat de piridoxal), fie prin legarea de proteinele citosolice (de exemplu feritina, care leagă fierul). Transportorii activi sunt sisteme care transportă substanțe împotriva gradientului de concentrație, asociate fie cu utilizarea directă a ATP-ului (transportatori de tip P), fie cu cotransportul unui ion de-a lungul gradientului său de concentrație (simporterii, care transportă două substanțe dizolvate în paralel). Utilizarea directă a ATP-ului implică fosforilarea proteinei de transport, permițându-i acesteia să transporte una sau mai multe molecule dintr-o substanță nutritivă într-o singură direcție; transportul nutrientului determină defosforilarea proteinelor, închizând astfel porii. Simporterii folosesc, de obicei, gradientul de ioni de sodiu prin membrană, deși unele sisteme utilizează gradientul ionilor de hidrogen. Gradientul ionic este creat de ATPazele membranare, care pompează ioni prin membrană. Absorbția glucozei și a unor aminoacizi în intestin este efectuată de către simporterii sodiu [5, 6, 8, 12]. Absorbția nutrienților transportați activ în intestinul subțire este electrogenă. Astfel, calea de bază pentru transportul glucozei alimentare din lumenul intestinal la enterocite este cotransportorul Na⁺/glucoză (SGLT1), deși transportorul de glucoză de tip 2 (GLUT2) poate juca, de asemenea, un anumit rol. Potențialul membranal al celulelor epiteliale ale intestinului subțire este important pentru reglarea activității SGLT1. Menținerea potențialului membranal depinde în principal de activitatea canalelor cationice și a transportorilor. Potențialul membranal este controlat în primul rând de activitatea canalelor K⁺-tensio-dependente (Kv). Reducerea activității canalelor Kv prin utilizarea inhibitorilor acestora duce la depolarizarea membranei [15, 16]. În studii, efectuate la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Universității de Stat din Moldova, a fost depistat rolul important al calciului în reglarea absorbției glucozei în intestinul subțire, iar concentrația optimă ai ionilor de calciu în enterocit reprezintă una dintre condițiile necesare pentru menținerea procesului de absorbție a glucozei în limite sanogene. S-a stabilit, că calciul afectează absorbția glucozei prin modificarea nivelului activității funcționale a sistemului activ de transport Na⁺-dependent, mediat de transportorul SGLT1 [17-19]. Tot mai multe dovezi sugerează, că calciul citosolic ([Ca²⁺]cyt) poate regla absorbția de glucoză prin reglarea GLUT2 și SGLT1 [20, 21]. Rolul canalelor de calciu în procesul absorbției glucozei în celule a fost demonstrat *in vitro* [22]. Funcționarea sistemului de transport activ în intestinul subțire este reglată de proteinkinazele A (PKA) și C (PKC), 8-Br-cAMP, fosfoinozitol-3-kinază, proteinkinaza activată de mitogen (ERK, p38), serină-treonin kinaza, proteina de răspuns la stres oxidativ tip 1 (OXSR1), SPS1 – legată de kinază bogată în prolină/alanină (SPAK), proteinkinaza activată de AMP (AMPK), kinaza 3 inductibilă de glucocorticoizi (SGK3), calea de semnalizare NF-κB, peptida 2 asemănătoare glucagonului, insulină, leptină, starea de foame, conținutul de carbohidrați în dietă [23-31]. Reglarea difuziei facilitate în membrana apicală a enterocitelor include: SGLT1, PKC, fosfatidilinozitol-3-kinaza, căile de semnalizare a proteinkinazei activată de mitogen (ERK, p38), peptida 2 asemănătoare glucagonului, diabetul, starea de foame, statutul energetic al celulei intestinale, conținutul alimentar de carbohidrați [24, 29, 32]. Un rol important în dezvoltarea și formarea intestinului, inclusiv a sistemelor sale digestive și de transport, precum și reglarea activității acestora în organismul matur aparține anumitor hormoni și factori hormonal. Reglarea hormonală a dezvoltării și activității intestinului subțire este extrem de complexă și nu este pe deplin înțeleasă [33-36]. Însă este cunoscut, că include o mulțime de hormoni, factori hormonal de creștere și factori de transcripție. Aceștia sunt, în particular, hormonii cortexului suprarenal, glandei tiroide, factorul de creștere epidermică (EGF), factorul de creștere transformator β (TGFβ), factorii de creștere asemănătoare insulinei I și II (IGF-I și IGF-II), factorul de creștere a hepatocitelor (HGF), peptida 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2). Receptorii pentru toți acești inductori hormonal sunt prezenți în intestinul fătului, omului adult și a rozătoarelor [28, 37]. Principalul factor hormonal în maturizarea intestinului subțire la om este considerat a fi cortizonul, al cărui nivel crește la sfârșitul sarcinii,

iar la șobolani – corticosteronul. Până în prezent, opiniile cercetătorilor despre rolul corticosteroizilor în reglarea absorbției monozaharidelor în intestinul subțire rămân extrem de controversate. S-a constatat, în special, că administrarea perorală de dexametazonă crește intensitatea transportului de glucoză în intestinul subțire al șoarecilor, fiind însoțită de o creștere a expresiei ARNm a transportorului de glucoză Na⁺-dependent [38]. Alți autori concluzionează, că glucocorticosteroizii nu afectează componenta activă a transportului glucozei, mediată de transportorul SGLT1, dar stimulează procesul de absorbție a fructozei în intestinul subțire, fapt, care totuși nu se corelează cu nivelul de expresie al ARNm GLUT5 [39]. În același timp, o serie de studii au constatat o scădere semnificativă a transportului de glucoză în jejun sub influența injectării cu dexametazonă [40, 41]. Reducerea absorbției intestinale a glucozei sub influența dexametazonei este asociată fie cu o scădere a expresiei ARNm SGLT1 [32, 36], fie cu suprimarea componentei de absorbție a glucozei, mediată de transportorul GLUT2 [40]. Autorii unuia dintre studii au observat o creștere a absorbției fructozei în ileonul șobolanilor, dar o scădere a absorbției acesteia în jejun, care în ambele cazuri nu s-a corelat cu nivelul de exprimare a ARNm a transportorilor de fructoză GLUT2 și GLUT5 [41]. Există dovezi, că administrarea dexametazonei femelelor care alăptează crește intensitatea transportului de glucoză la puii lor în timpul alăptării, dar determină o scădere a absorbției acestei monozaharide atunci când puii de șobolan trec la alimentația definitivă [42]. La studierea efectului corticosteroizilor în experimente cronice *in vivo*, folosind inhibitori ai transportorilor SGLT1 și GLUT2 la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, s-a constatat că dexametazona în doze care depășesc 0,2 mg/kg inhibă componenta Na⁺-dependentă a absorbției libere a glucozei la 50 de min după administrare, dar crește viteza de absorbție a fructozei [43]. Pe baza acestor date, dexametazona are efecte diferite asupra sistemelor de transport activ și pasiv din intestinul subțire. Studiile reglării hormonale a absorbției carbohidraților în intestinul subțire, realizate în cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie denotă, că catecolaminele joacă un rol important în reglarea absorbției glucozei [44-46]. S-a stabilit, că adrenalina și precursorul său norepinefrina, fiind administrate în doze mici (0,05 și 0,1 mg/kg), cresc viteza de absorbție a glucozei, iar în doze mari (1 și 2 mg/kg) inhibă procesul de transport. S-a depistat, că efectul stimulator al adrenalinei asupra absorbției glucozei este mediat de receptorii β-adrenergici, iar efectul inhibitor – de receptorii α-adrenergici (atât α₁, cât și α₂); efectul stimulator al norepinefrinei este mediat de una dintre subclasele de receptori α-adrenergici, iar efectul inhibitor este mediat de receptorii α₁-adrenergici. S-a constatat, că dopamina și precursorul său L-DOPA reduc viteza de absorbție a glucozei, iar efectul L-DOPA nu este realizat în cazul când conversia sa în dopamină în țesuturile periferice este blocată de benserazidă. Păstrarea efectului dopaminei în condiții de blocare preliminară a receptorilor α- și β-adrenergici și eliminarea acestuia prin blocarea receptorilor dopaminergici cu domperidonă indică în mod convingător rolul dopaminei în reglarea absorbției glucozei în intestinul subțire în calitate de mediator inhibitor. În consecință, spre deosebire de corticosteroizi, care sunt inductori puternici ai sintezei carbohidrazelor și au efecte lente asupra aparatului de digestie membranară a carbohidraților, catecolaminele, nefiind inductori ai sintezei enzimelor enterocitelor sau transportatori, provoacă efecte stimulatorie rapide asupra activității sistemelor de transport ale glucidelor. Până în prezent, nu este suficient studiată importanța uneia dintre cele mai eficiente peptide reglatoare ale TGI – serotonina în reglarea absorbției carbohidraților [47, 48]. În experimentele *in vivo*, efectuate la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, s-a constatat că serotonina manifestă efect stimulator asupra procesului de absorbție a glucozei în intestinul subțire, atât prin mecanism endocrin, cât și paracrin prin activarea sistemului de transport activ al glucozei, mediat de transportorul SGLT1 [43, 49]. Mai târziu a fost confirmat rolul important al serotoninei în reglarea absorbției glucozei [50]. Intensitatea digestiei membranare și absorbției carbohidraților depinde, în mare măsură, de modificările nivelului plasmatic de insulină, unul dintre principalii reglatori ai metabolismului carbohidraților în organism. Până în prezent, întrebarea cu privire la natura și mecanismele influenței insulinei asupra procesului de absorbție a carbohidraților în intestinul subțire în diferite condiții rămâne controversată [34, 39, 51, 52]. Unii autori au demonstrat în experimente *in vivo* și *in vitro*, că o creștere a nivelului de insulină din sânge duce la intensificarea absorbției glucozei și galactozei [53-56]. Potrivit unor autori, intensificarea absorbției acestor monozaharide în condiții de hiperinsulinemie acută este mediată de o creștere a numărului de transportori SGLT1 în membrana apicală a enterocitelor ca urmare a translocării lor din rezervorul aparatului Golgi. Alți cercetători consideră, că mecanismul

de influență al insulinei asupra procesului de transport al monozaharidelor este asociat cu excitarea nervilor colinergici, care transmit un semnal către receptorii muscarinici, ceea ce duce în cele din urmă la o modificare a nivelului intraenterocitar al cAMP [52, 57]. Rămâne actuală și ipoteza, privind intensificarea componentei active a transportului glucidelor în intestinul subțire sub influența insulinei, mediată de o creștere a permeabilității membranei apicale a enterocitelor pentru ionii de clor, provocând creșterea nivelului electrochimic – forța motrice a transportului Na^+ -dependent [58]. Odată cu aceasta, au fost obținute date, privind absorbția afectată a carbohidraților în intestinul subțire la oameni și șobolani în condiții ale nivelurilor foarte ridicate de insulină în sânge (de 4 ori mai mare decât în mod normal) [26, 59]. Conform mai multor autori, hipoinsulinemia depistată la administrarea de streptozotocină și în condiții de diabet aloxan, duce la stimularea absorbției glucozei în intestinul subțire, asociată cu o creștere a nivelului de exprimare a mRNA-ului transportor de glucoză, cauzată de hiperglicemia prelungită [26, 60]. În studii efectuate la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie s-a constatat, că în starea de stres apar modificări semnificative în absorbția nutrienților în intestinul subțire. Astfel, la stres de menajare viteza de absorbție a glucozei crește, iar la stres excesiv are loc o scădere semnificativă a absorbției de glucoză, al cărei grad este proporțional cu puterea factorului de stres și depinde de durata acțiunii sale, în timp ce absorbția fructozei crește. În condiții de stres excesiv pe termen scurt are loc o modificare a naturii curbei cinetice a absorbției glucozei și a constantelor cinetice ale transportului acesteia: o scădere bruscă (de peste 3 ori) a vitezei maxime de transport (J_{max}), o creștere (de 1,5 ori) a constantei vitezei absorbției nesaturate (K_d), o scădere semnificativă a coeficientului de eficiență (J_{max}/K_t) al transportului activ de glucoză (de peste 3 ori). În condiții de stres psiho-emoțional cronic, apar modificări semnificative în absorbția monozaharidelor în intestinul subțire: absorbția de glucoză scade începând cu a 7-a zi de stres, ceea ce duce în cele din urmă la o reducere de două ori a aportului acesteia în mediul intern al organismului; absorbția fructozei este stimulată în stadiul inițial (7-15 zile), iar în stadiul final (30-45 zile) este suprimată. Dereglarea absorbției glucozei în condiții de stres cronic este cauzată de o suprimare bruscă a componentei active de transport mediată de SGLT1, precum și, în stadiul final, de o reducere a componentei pasive a transportului mediat de GLUT2 și, concomitent, are loc stimularea transportului paracelular, care compensează parțial scăderea absorbției de glucoză în condiții de stres [61]. Un rol important în procesele de digestie și absorbție a nutrienților îl exercită bacteriocenoza intestinului subțire. Compoziția normală a florei microbiene contribuie la asigurarea absorbției nutrienților în limite sanogene în timp ce creșterea bacteriană excesivă provoacă tulburări în absorbția nutrienților în intestinul subțire [9, 62, 63]. Datele obținute în cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie denotă, că factorii nutritivi în perioada ontogenezei postnatale timpurii provoacă modificări adaptative semnificative în funcționarea sistemelor de transport ale intestinului subțire, care pot persista pe toată perioada vieții, joacă un rol determinant în formarea nivelului de activitate funcțională al aparatului de absorbție a carbohidraților în intestin [64].

Concluzii

Analiza literaturii de specialitate, precum și a datelor proprii, privind procesul de absorbție a nutrienților în intestinul subțire și reglarea acestuia, ne-au permis să identificăm următorii factori intrinseci care influențează procesul de absorbție a nutrienților în intestinul subțire:

I. Factori intrinseci cu caracter sanogen:

1. La nivelul elementelor celulare și organelor care asigură direct absorbția nutrienților în intestinul subțire:

a) nivelul optim al expresiei ARNm a proteinelor de transport ale membranelor apicale și bazolaterale ale celulei intestinale, absența deteriorării ADN-ului; b) corespondența nivelului expresiei ARNm determinat epigenetic și activității sistemelor de transport ale intestinului subțire cu caracteristicile nutriționale în ontogeneză; c) caracteristicile structurale și funcționale optime ale proteinelor de transport și ale proteinelor reglatoare ale acestora, absența perturbărilor în procesul de fosforilare/defosforilare a proteinelor de transport; d) nivelul optim și determinat fiziologic al proceselor metabolice în celula intestinală; e) starea sanogenă a barierei de difuzie a epiteliului intestinal subțire; f) concentrația optimă a Na^+ , K^+ -ATPazei și ATP în celula intestinală; g) caracteristicile structurale și funcționale optime ale proteinelor receptorului,

reticulului endoplasmatic, aparatului Golgi, membranei și joncțiunilor strânse dintre celulele intestinale; h) nivelul optim de expresie și concentrare a enzimelor intracelulare proteinkinazele A și C, 8-Br-cAMP, fosfoinozimid-3-kinaza, căile de semnalizare ale proteinkinazei activate de mitogen (ERK, p38), serin-treoninkinaza, proteina de răspuns la stres oxidativ tip 1 (OXSR1), kinaza bogată în prolină/alanină legată de SPS1 (SPAK), proteinkinază activată de AMP (AMPK), kinaza 3 inductibilă de glucocorticoizi (SGK3), căile de semnalizare NF-kB, peptidă glucagonopeptidă-2; i) niveluri optime de ioni de sodiu, potasiu, hidrogen, clor și calciu în celula intestinală; k) activitate motorie coordonată și optimă a intestinului subțire și vilozităților mucoasei acestuia;

2. La nivelul reglării nervoase și hormonale a absorbției nutrienților în intestinul subțire, bacteriocenoza:

a) nivelul normal de expresie în straturile intestinului subțire al receptorilor care percep diverse substanțe biologice active; b) concentrația optimă a corticosteroizilor în plasma sanguină (în special într-un stadiu incipient al dezvoltării ontogenetice); c) concentrații plasmatice optime de catecolamine, serotonină, hormoni tiroidieni, insulină, colecistochinină, leptine, factor de creștere epidermică (EGF) și peptidă YY (PYY); d) starea funcțională sanogenă a ficatului, nivelul optim al sintezei acizilor biliari; e) concentrația optimă în plasma sanguină a substanțelor biologice active, care reglează funcția motrică a intestinului subțire; f) stare periodică de stres de menajare de scurtă durată; g) starea sanogenă a structurilor nervoase la nivelul sistemului nervos central și al sistemului nervos metasimpatic; h) compoziția calitativă și cantitativă a microflorei intestinului subțire determinată evolutiv.

II. Factori intrinseci cu caracter disanogen:

1. La nivelul elementelor celulare și organelor care asigură direct digestia în intestinul subțire:

a) scăderea exprimării ARNm a proteinelor de transport ale membranelor apicale și bazolaterale ale celulei intestinale, afectarea ADN-ului; b) discrepanță între nivelul de exprimare a ARNm determinat epigenetic și activitatea sistemelor de transport ale intestinului subțire cu caracteristicile nutriționale în ontogeneză; c) alterarea caracteristicilor structurale și funcționale ale proteinelor de transport și ale proteinelor reglatoare ale acestora, prezența perturbărilor în procesul de fosforilare/defosforilare a proteinelor de transport; d) scăderea sau creșterea nivelului proceselor metabolice în celula intestinală; e) starea disanogenă a barierei de difuziune a epiteliului intestinal subțire; f) concentrația redusă de Na^+ , K^+ -ATPază și ATP în celula intestinală; g) alterarea caracteristicilor structurale și funcționale ale proteinelor receptorului, reticulului endoplasmatic, aparatului Golgi, membranei și joncțiunilor strânse dintre celulele intestinale; h) scăderea sau creșterea nivelului de expresie și concentrație a enzimelor intracelulare proteinkinazele A și C, 8-Br-cAMP, fosfoinozimid 3-kinaza, căile de semnalizare a proteinkinazei activate de mitogen (ERK, p. 38), serin-treoninkinaza, proteina de răspuns la stres oxidativ tip 1 (OXSR1), kinaza bogată în prolină/alanină legată de SPS1 (SPAK), proteinkinaza activată de AMP (AMPK), kinaza 3 inductibilă de glucocorticoizi (SGK3), căile de semnalizare NF-kB, peptida glucagonopeptidă-2; i) scăderea sau creșterea nivelului de ioni de sodiu, potasiu, hidrogen, clor și calciu în celula intestinală; k) activitate motorie necoordonată și alterată a intestinului subțire și vilozităților mucoasei acestuia, tranzit intestinal mai lent;

2. La nivelul reglării nervoase și hormonale a digestiei în intestinul subțire:

a) nivelul redus de expresie în straturile intestinului subțire al receptorilor care percep diverse substanțe biologice active; b) scăderea sau creșterea concentrației de corticosteroizi în plasma sanguină (în special într-un stadiu incipient al dezvoltării ontogenetice); c) scăderea sau creșterea concentrațiilor plasmatice ale catecolaminelor, serotonină, hormonilor tiroidieni, insulinei, colecistochininei, leptinei, factorului de creștere epidermică (EGF) și peptidei YY (PYY); d) starea funcțională disanogenă a ficatului, nivelul optim al sintezei acizilor biliari; e) scăderea sau creșterea concentrației în plasma sanguină a substanțelor biologice active, care reglează funcția motrică a intestinului subțire; f) starea de stres excesiv și cronic; g) starea disanogenă a structurilor nervoase la nivelul sistemului nervos central și al sistemului nervos metasimpatic; h) creșterea excesivă bacteriană în intestinul subțire; i) prezența obezității.

Analiza literaturii de specialitate, precum și a datelor proprii, privind procesul de absorbție a nutrienților în intestinul subțire și reglarea acestuia a făcut posibilă identificarea următorilor factori extrinseci care influențează procesul de transport în intestinul subțire:

I. Factori extrinseci cu caracter sanogen:

a) alimentația sanogenă, care nu permite un exces sau o reducere semnificativă a anumitor substanțe nutritive, prevede utilizarea în comun a nutrienților compatibili, nu permite utilizarea produselor care provoacă suprasolicitarea aparatului secretor al pancreasului și ficatului, în special, în ontogeneza postnatală timpurie, ținând cont, de asemenea, și de caracteristicile constituționale și individuale ale metabolismului; b) expunerea periodică de scurtă durată la factori de stres de menajare sau moderat, inclusiv abținerea pe termen scurt de la alimente sau consumul anumitor macronutrienți; c) consumul regulat de nutrienți, care contribuie la prevenirea și corectarea tulburărilor de digestie și absorbție legate de stres în intestin; d) activitate fizică moderată, adecvată vârstei și sexului, inclusiv seturi de exerciții care vizează menținerea limitelor sanogene ale activității motorii ale TGI, aderarea la principiile unui stil de viață fiziologic argumentat; e) consumul regulat de nutrienți, care ajută la menținerea bacteriocenozei intestinale în stare sanogenă.

II. Factori extrinseci cu caracter dissanogen:

a) nerespectarea principiilor alimentației sanogene, inclusiv un exces semnificativ sau o reducere a anumitor substanțe nutritive, consumul comun de nutrienți incompatibili, consumul de produse care provoacă suprasolicitare a aparatului secretor al pancreasului și ficatului, în special în ontogeneza postnatală timpurie, fără a ține cont caracteristicile constituționale și individuale ale metabolismului; b) expunerea periodică acută sau cronică la factori stresori excesivi, inclusiv abținerea prelungită de la alimente sau consumul anumitor macronutrienți; c) activitate fizică redusă sau activitate fizică excesivă, necorespunzătoare vârstei și sexului, nerespectarea principiilor unui stil de viață fiziologic argumentat; d) administrarea de antibiotice și alți factori, care contribuie la perturbarea compoziției bacteriocenozei intestinale; e) consumul cronic de alcool; f) infecții virale și bacteriene, care contribuie la dezvoltarea gastroenteritelor.

Bibliografie:

1. ФУРДУЙ, Ф. И., ЧОКИНЭ, В. К., ФУРДУЙ, В. Ф. и др. *Элементарная структурно-функциональная единица сокращения, базальная и оперативная морфо-функциональные системы ритмической активности сердца*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice și chimice*, 2003, №1(290), с. 34-42.
2. ФУРДУЙ, Ф. И., ЧОКИНЭ, В. К., ВУДУ, Л. Ф. и др. *Механизмы регуляции системы внешнего дыхания в саногенных условиях. Сообщение 1. Современное представление о механизмах регуляции функции респираторной системы. Элементарная морфо-функциональная единица вдоха и выдоха*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2006, №3(300), с. 4-17.
3. ФУРДУЙ, Ф. И., ЧОКИНЭ, В. К., ФУРДУЙ В. Ф. и др. *Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том 1. Проблема здоровья. Санокреатология. Потребность общества в ее развитии*. Chișinău: Tipografia AȘM, 2016, 228 с.
4. ЧОКИНЭ, В. К. *Факторы, нарушающие саногенические механизмы деятельности сердца и их классификация*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice și chimice*, 2003, №1(290), с. 4-17.
5. KIELA, P. R., GHISHAN, F. K. *Physiology of Intestinal Absorption and Secretion*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016, Apr; 30 (2), p. 145-159.
6. GRIMBLE, G. K. *The physiology of nutrient digestion and absorption*. Geissler, C and Powers, H, (eds.) Hum Nutr Oxford Univer Press: Oxford, United Kingdom. 2017, p. 68-94.
7. DUCA, F. A., WAISE, T. M. Z., PEPPLER, W. T. et al. *The metabolic impact of small intestinal nutrient sensing*. *Nat Commun*. 12, 903, 2021.
8. SHAO, C. *Understanding Nutrient Absorption: The Vital Role of the Digestive System*. *Anat Physiol*. 2023, vol. 13, p. 421.
9. DELBAERE, K., ROEGIERS, I., BRON, A. et al. *The small intestine: dining table of host-microbiota meetings*. *FEMS Microbiology Reviews*. Vol. 47, Issue 3, May 2023, fuad022.
10. COLLINS, J. T., NGUYEN, A., BADIREDDY, M. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, Jan.
11. BASILE, E. J., LAUNICO, M. V., SHEER, A. J. *Physiology, Nutrient Absorption*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597379>.

12. WEINBERG JENNIFER, L. *Navigating Nutrient Absorption: Functional Medicine for Optimal Digestion*. Rupa, Inc. Made with. 2024, <https://www.rupahealth.com/post/navigating-nutrient-absorption-functional>.
13. OVERDUIN, T. S., PAGE, A. J., YOUNG, R. L. et al. *Adaptations in Gastrointestinal Nutrient Absorption and its Determinants During Pregnancy in Monogastric Mammals: A Scoping Review*. *Nutr Rev.* 2025 Mar 1;83(3):e1172-e1196.
14. MCQUILKEN SHONA, A. *Digestion and absorption, Anaesthesia Intensive Care. Medicine*. 2021, vol. 22. Is. 5, p. 336-338.
15. WANG, J. Y., WANG, J., GOLOVINA, V. A. et al. *Role of K⁺ channel expression in polyamine-dependent intestinal epithelial cell migration* *J. Ph. Cell.* 2000, vol. 278, p. 303-314.
16. SILVER, K., LITTLEJOHN, A., THOMAS, L. et al. *Inhibition of Kv channel expression by nsoids depolarizes membrane potential and inhibits cell migration by disrupting calpain signaling*. *Biochem. Pharmacol.* 2015, vol. 98, p. 614-628.
17. SHEPTITSKIĬ, V. A., GUSKA, N. I. *Ca²⁺-dependent glucose absorption in the small intestine of rats under head-down tilt stress*. *Fiziologicheskii Zhurnal Imeni I. M. Sechenova*, 1996, vol. 82, p. 125-130.
18. ШЕПТИЦКИЙ, В. А. *Ca²⁺-зависимое всасывание глюкозы в тонкой кишке*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2018. Nr. 1(334), p. 49-60.
19. ШЕПТИЦКИЙ, В.А., ПОЛЯКОВА, Л.Д., БУРОВЕНКО, И. Ю. *Роль кальция в регуляции всасывания моносахаридов в тонкой кишке. В: Биогеохимические инновации в условиях коррекции техногенеза биосферы: труды Международного биогеохимического Симпозиума*. Тирасполь. 2020, том. 1, с. 338-351.
20. CHRISTAKOS, S., DHAWAN, P., AJIBADE, D. et al. *Mechanisms involved in vitamin D mediated intestinal calcium absorption and in non-classical actions of vitamin D*. *Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010, vol. 121, p. 183-187.
21. CHEN, L., TUO, B., DONG, H. *Regulation of Intestinal Glucose Absorption by Ion Channels and Transporters*. *Nutrients*. 2016, vol. 8(1), p.43.
22. БОБКОВ, Д. Е., ЛУКАЧЕВА, А. В., КЕБЕР, Л. В. и др. *Роль кальциевых каналов в регуляции поглощения глюкозы в клеточной in vitro модели поляризованного кишечного эпителия*. *Цитология*, 2024, том 66, №2, с. 150-160.
23. ALEXANDER, A. N., CAREY, H. V. *Involvement of PI 3-kinase in IGF-I stimulation of jejunal Na⁺-K⁺-atpase activity and nutrient absorption*. *Physiol. Gastrointest*, 2001, vol. 280, p. G222-G228.
24. GHEZZI, C., LOO, D. D. F., WRIGHT, E. M. *Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2*. *Diabetologia*, 2018, vol. 61, p. 2087-2097.
25. SANO, R., SHINOZAKI, Y., OHTA, T. *Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential*. *J Diabetes Investig.* 2020, vol. 11(4), p. 770-782.
26. ZHU, H., CAI, H., WANG, X. et al. *Sodium-glucose co-transporter 1 (SGLT1) differentially regulates gluconeogenesis and GLP-1 receptor (GLP-IR) expression in different diabetic rats: a preliminary validation of the hypothesis of SGLT1 bridge as an indication for surgical diabetes*. *Ann Transl Med.* 2022, Is.10(8), p.481.
27. LI, Y., THELEN, K. M., FERNÁNDEZ, K. M. et al. *Developmental alterations of intestinal SGLT1 and GLUT2 induced by early weaning coincides with persistent low-grade metabolic inflammation in female pigs*. *J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022, vol.1, 322(3), p.G346-G359.
28. NAKAMURA, C., ISHIZUKA, N., YOKOYAMA, K. et al. *Regulatory mechanisms of glucose absorption in the mouse proximal small intestine during fasting and feeding*. *Sci Rep.* 2023, vol. 13: 10838.
29. SOCHA-BANASIAK, A., SAKOWICZ, A., GAJ, Z., KOLEJWA, M. et al. *Intestinal fructose transporters GLUT5 and GLUT2 in children and adolescents with obesity and metabolic disorders*. *Advances in Medical Sciences*. 2024, vol. 69. Is. 2, p. 349-355.
30. TUMMINIA, A, AUSILIA, M. L., MARIA L. A. et al. *The SGLT-1/SGLT-2 dual inhibitor canagliflozin has positive effects on glucose trends, targets and variability in late dumping syndrome following gastrectomy: A case report*. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*. 2024, vol. 31:100163.
31. MATHEW, D., DAVIDSON, S., YELLON, D. *The SGLT family—sodium-glucose transporters with roles beyond glucose and the kidney*. *J Cell Mol Med.* 2024, vol. 28, e18152.
32. LI, Y., CAI, H.Y., LIU, G.H. et al. *Effects of stress simulated by dexamethasone on jejunal glucose transport*. *Poult Sci.* 2009, vol. 88(2), p. 330-337.

33. 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, 70(2):185-193.
34. CHAN, L. K., LEUNG, P. S. *Multifaceted interplay among mediators and regulators of intestinal glucose absorption: potential impacts on diabetes research and treatment*. *Physiol Endocrinol Metab*. 2015, vol. 309(11), p. 887-899.
35. EOM, Y. S., WILSON, J. R., BERNET, V. J. *Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis*. *Diabetes Metab J*. 2022. Mar, vol. 46 (2), p.239-256.
36. ZHANG, J. et al. *A two-front nutrient supply environment fuels small intestinal physiology through differential regulation of nutrient absorption and host defense*. *Cell*. 2024, vol. 187. Is. 22, p. 6251- 271.
37. LOVSHIN, J., DRUCKER, D. J. *Synthesis, secretion and biological actions of the glucagon-like peptides*. *Pediatr Diabetes*. 2000,1, p. 49-57.
38. REICHARDT, S. D. et al. *Glucocorticoids enhance intestinal glucose uptake via the dimerized glucocorticoid receptor in enterocytes*. *Endocrinol*. 2012, vol. 153(4), p. 1783-1794.
39. GROMOVA, L. V., FETISSOV, S. O., GRUZDKOV, A. A. *Mechanisms of Glucose Absorption in the Small Intestine in Health and Metabolic Diseases and Their Role in Appetite Regulation*. *Nutrients*. 2021, Jul 20, vol. 13(7), p. 2474.
40. SHEPHERD, E. J. et al. *Stress and glucocorticoid inhibit apical GLUT2-trafficking and intestinal glucose absorption in rat small intestine*. *J. Physiol*. 2004, vol. 560, p. 281-290.
41. THIESEN, A. et al. *Dietary lipids alter the effect of steroids on the transport of fructose following intestinal resection in rats*. *Dig. Dis. Sci*. 2008, vol. 53(8), p. 2126-2139.
42. DROZDOWSKI, L., THOMSON, A. *Intestinal hormones and growth factors: Effects on the small intestine*. *Gastroenterol*. 2009, vol. 15(4), p. 385-406.
43. ШЕПТИЦКИЙ, В. А., ГУСКА, Н. И., БОЦАН (ЧЕБАН), Л. Н. *Быстрые изменения всасывания моносахаридов в тонкой кишке под влиянием гормональных факторов. Тезисы докладов V международной конференции, посвященной 100-летию В.Н.Черниговского. Ст.-Петербург, 2007, с. 359-360.*
44. ШЕПТИЦКИЙ, В. А. *Роль катехоламинов в перестройках мембранного гидролиза и всасывания углеводов в тонкой кишке при кратковременном стрессе и пути реализации их эффектов*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice și chimice*, 2003, №2(291), p. 54-69.
45. ШЕПТИЦКИЙ, В. А. *Изучение механизмов всасывания моносахаридов и его модификации в различных условиях как одна из фундаментальных проблем теории санокреатологического питания. Современные проблемы физиологии и санокреатологии. Сборник научных трудов, посвященный академику АНМ Ф. И. Фурдуй в связи с 70-летием со дня рождения. Кишинев. 2005, с. 243-254.*
46. NAMOLOVAN, L., JITARI, Y., SHEPTITSKII, V. *The role of dopamine in the regulation of glucose absorption in the small intestine*. *Clinical Nutrition*. 2008, vol. 3, p. 66-67.
47. CARLSON, D., POULSEN, H., SEHESTED, J. *Influence of weaning and effect of post weaning dietary zinc and copper on electrophysiological response to glucose, theophylline and 5-HT in piglet small intestinal mucosa*. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol*. 2004, vol. 137, no. 4, p. 757-765.
48. FREEMAN, S. L., GLATZLE, J., ROBIN, C.S. et al. *Ligand-induced 5-HT₃ receptor internalization in enteric neurons in rat ileum*. *Gastroenter*. 2006, vol. 131, p. 97-107.
49. ШЕПТИЦКИЙ, В. А., ГУСКА, Н. И., ЧЕБАН, Л. Н. и др. *Роль гормональных факторов в быстрых изменениях всасывания моносахаридов в тонкой кишке. Тезисы XIV Межд. конгресса. Парентеральное и энтеральное питание. Москва. 2011, с. 58.*
50. MARTIN, A. M., YOUNG, R. L., LEONG, L. et al. *Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin*. *Endocrinology*. 2017, vol. 158. Issue 5, p. 1049-1063.
51. ZAHEDI, ASL.S., ALIPOUR, M. *The effects of insulin on glucose and fluid transport in the isolated small intestine of normal rats*. *Life Sci*. 2007, vol. 81(1), p. 26-30.
52. MERINO, B., FERNÁNDEZ-DÍAZ, C.M., CÓZAR-CASTELLANO, I. et al. *Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease*. *Nutrients*. 2020, vol. 12, p. 94.
53. TORMO, M.A., MARTINEZ, I. M., ROMERO DE TEJADA, A. et al. *Morphological and enzymatic changes of the small intestine in an n0-STZ diabetes rat model*. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes*. 2002, vol. 110(3), p. 119-123.

54. TORMO, M. A., GIL-EXOJO, I., ROMERO DE TEJADA, A. et al. *White bean amylase inhibitor administered orally reduces glycaemia in type 2 diabetic rats*. *Br. J. Nutr.* 2006, vol. 96(3), p. 539-544.
55. MACE, O. J., MORGAN, E. L., AFFLECK, J. A. et al. *Calcium absorption by Cav1.3 induces terminal web myosin II phosphorylation and apical GLUT2 insertion in rat intestine*. *J. Physiol.* 2007, vol. 580, p.605-616.
56. COLLIE NATHAN, L. *Hormonal Regulation of Intestinal Nutrient Absorption in Vertebrates*. *American Zoologist*. 2015, vol. 35. Issue 6, p. 474-482.
57. DEBNAM, E. S., CHOWRIMOOTO, G. *Insulin induced hypoglycaemia and sugar transport across the brush border and basolateral membranes of rat jejunal enterocytes*. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993, vol. 23, no. 8, p. 480-485.
58. STUMPEL, F., SCHOLTKA, B., JUNGERMANN, K. *Stimulation by portal insulin of intestinal glucose absorption via hepatoenteral nerves and prostaglandin E2 in the isolated, jointly perfused small intestine and liver of the rat*. *Ann N.-Y. Acad. Sci.* 2000, vol.915, p. 111-116.
59. SHARP, P. A., SRAI, S. R. S., DEBNAM, E. S. *Insulin treatment of diabetic rats causes rapid changes in SGLT1-mediated glucose uptake at the jejuna brush-border membrane and basolateral membrane (BLM)*. *J. Physiol. Proc.* 1995, vol. 482, p. 23-24.
60. SERHAN, M. F., KREYDIYYEH, S. I. *Insulin down-regulates the Na⁺/K⁺ ATPase in enterocytes but increases intestinal glucose absorption*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2010, vol. 167(2), p. 228-233.
61. ШЕПТИЦКИЙ, В. А. *Особенности всасывания глюкозы и фруктозы в тонкой кишке при стрессе*. *Бюлетин АȘМ. Științele vieții*. 2017, nr. 3(333), p. 64-76.
62. YUJIA, J. et al. *Amino acid utilization allows intestinal dominance of Lactobacillus amylovorus*. *The ISME Journal*. 2022, 16.11, p. 2491-2502.
63. SHEALY, N., BALTAGULOV, M., BYNDLOSS, M. *A long journey to the colon: The role of the small intestine microbiota in intestinal disease*. *Mol. Microbiol.* 2024, vol. 122, p. 304-312.
64. ФУРДУЙ, Ф. И., ШЕПТИЦКИЙ, В. А., ЧЕБАН, Л. Н. *Всасывание глюкозы в тонкой кишке в условиях диет с различным содержанием углеводов в раннем постнатальном онтогенезе*. *Инфекция, иммунитет и фармакология*, 2019, № 2, с. 353-354.

N. B.: *Articolul a fost elaborat în cadrul subprogramului: 011001 – Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedurilor și măsurilor de menținere a ei.*

Date despre autori:

Vladimir ȘEPTIȚCHI, doctor habilitat în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific principal, USM, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6306-7021>

E-mail: septitchi@mail.ru

Ana LEORDA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific coordonator, USM, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2923-8843>

Email: leorda-ana64@mail.ru

Prezentat: 06.03.2025