

УДК 612.4/.33: 599.323.4

## ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АССИМИЛЯЦИИ УГЛЕВОДОВ В ТОНКОЙ КИШКЕ КРЫС ПЕРИОДА МОЛОЧНОГО ПИТАНИЯ

Кучкарова Л.С., Кудешова Г.Т., Дустматова Г.А.

*Национальный университет Узбекистан им. М. Улугбека, Министерства высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан. Ташкент, e-mail: uzmu\_rektor@nuuz.uz).*

В статье обобщены собственные данные о влиянии некоторых гормонов на ассимиляцию углеводов в тонкой кишке крыс в период молочного питания в свете современной литературы. Гидрокортизон, тироксин и инсулин оказывают стимулирующее влияние на «дефинитивные» функциональные системы (активность  $\alpha$ -глюкозидаз поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкой кишки, и также транспорт глюкозы, сопряженного с гидролизом мальтозы). Влияние экзогенных гормонов на «ювенильные» функциональные системы специфично. Гидрокортизон не вызывает каких-либо сдвигов, тироксин преждевременно репрессирует, а инсулин приводит к индукции активности лактазы и темпов всасывания «свободной» глюкозы. В регуляции ассимиляции углеводов в тонкой кишке принимают участие как эндогенные, так и экзогенные гормоны материнского молока.

**Ключевые слова:** гидрокортизон, тироксин, инсулин, активность карбогидраз, всасывание глюкозы, растущие крысы, гормональный статус матери

## HORMONAL REGULATION OF THE CARBOHYDRATE ASSIMILATION IN THE RAT SMALL INTESTINE DURING THE MILK NUTRITION PERIOD

Kuchkarova LS Kudeshova GT, Dustmatova GA

*National University of Uzbekistan named after M. Ulugbek of Ministry of high and middle special education of Uzbekistan Republic. Tashkent. e-mail: uzmu\_rektor@nuuz.uz).*

The article is summarized own data on the effect of some hormones on the carbohydrate assimilation in the rat small intestine during the milk nutrition period in the light of modern literature. Hydrocortisone, thyroxin and insulin are stimulated activity of "definitive" functional systems (activity of pancreatic and enteral  $\alpha$ -glucosidases, as well as transport glucose, coupled with maltose hydrolysis). Effect of exogenous hormones on the "juvenile" functional systems is specific. Hydrocortisone has not caused any changes, thyroxin has premature repressed and insulin has resulted in induction of the lactase activity and absorption of a "free" glucose. As endogenous and exogenous mother milk hormones take part in the regulation of carbohydrate assimilation in the small intestine.

**Keywords:** hydrocortisone, thyroxin, insulin, carbohydrase activity, glucose absorption, growing rats, mother hormonal status

Известно, что развитие гидrolитическо-транспортных систем желудочно-кишечного тракта является генетически запрограммированным процессом, сдвиги в котором резко проявляются в период перехода от лактоτροφного к смешанному и от последнего к дефинитивному питанию [19, 20, 26, 35, 39, 40, 45]. Большинство иммагурантно рождающихся млекопитающих полностью зависят от молока своей матери и такая зависимость, например у крыс, сохраняется в течение двух недель. С трехнедельного возраста у крыс грудное молоко с основным углеводом - лактозой сменяется твердой пищей, где представителями углеводов являются крахмал, мальтоза, сахароза и другие поли- и дисахариды. Такому изменению диеты соответствуют и сдвиги ферментного спектра пищеварительного тракта, в частности активностей карбогидраз поджелудочной железы и тонкой кишки [19, 20, 26, 35, 39, 40, 45].

У крыс, активность кишечной лактазы в период, когда основным источником углеводов является лактоза материнского

молока, проявляется на высоком уровне, и резко понижается к концу третьей недели постнатальной жизни, т.е. ко времени отнятия. В тоже время активность таких карбогидраз, как  $\alpha$ -амилаза поджелудочной железы, а также мальтаза,  $\gamma$ -амилаза и сахараза слизистой оболочки тонкой кишки весьма слабо выражена и/или отсутствует в период молочного питания и разительно возрастает ко времени перехода животных на самостоятельную пищу [19, 20, 35, 39, 40, 45, 60]. Генетическая программа хода развития ферментных систем пищеварения в раннем онтогенезе существенно подвержена влиянию факторов внешней и внутренней среды, в том числе и нейрогуморальному контролю [1, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 35, 39, 40, 45, 46, 68].

Целью настоящего обзора является обобщение собственных данных о роли гормонального статуса растущего организма и его кормящей матери в становлении гидrolитическо-транспортных систем переваривания углеводов в свете современной литературы.

Считают, что глюкокортикоиды имеют существенное значение в матурационных изменениях гидролитических систем тонкой кишки [1, 21, 23, 48, 55, 68]. Инъекция гидрокортизона вызывает преждевременное увеличение  $\alpha$ -глюкозидазных активностей поджелудочной железы и тонкой кишки [9, 14, 15, 16, 17]. Кроме того, экзогенный гидрокортизон ускоряет всасывание глюкозы, сопряженное с гидролизом мальтозы и сахарозы у растущих крыс [16, 44]. Следовательно, после введения гидрокортизона в тонкой кишке растущих животных, благодаря индукции активности пищеварительных  $\alpha$ -глюкозидаз ( $\alpha$ -амилаза,  $\gamma$ -амилаза, мальтаза, сахараза) и сопряженных с гидролизом дисахаридов транспортных систем (всасывание глюкозы из мальтозы и сахарозы) повышается способность ассимилировать поли- и олигосахариды «взрослой» пищи. Такая реакция гидролитических и транспортных систем тонкой кишки зависит от возраста и слабо проявляется после введения гормона в начале периода молочного вскармливания крыс, достигает максимального уровня в середине периода лактотрофного питания и; ослабевая к периоду отнятия, исчезает вовсе в более поздние сроки [9, 14, 16, 44]. Максимальное индуцирующее влияние гидрокортизона на системы ассимиляции углеводов, активность которых в течение индивидуальной жизни возрастает, проявляется в середине лактотрофного питания [14, 23, 44], т.е. к тому времени, когда обычно увеличивается уровень собственного эндогенного кортикостерона у грызунов [62]

Следует отметить, что после однократной инъекции гидрокортизона активность энтеральной сахаразы - слабо проявлялась или же отсутствовала через 24 часа у 5-15 дневных крыс. Через 48, 72 и 96 часов после обработки животных гидрокортизоном индукция активности кишечных  $\alpha$ -глюкозидаз (мальтаза и сахараза) прогрессивно увеличивалась [9, 15]. Запоздывающее влияние гидрокортизона на индукцию активностей  $\alpha$ -глюкозидаз тонкой кишки косвенно доказывает, что гидрокортизон влияет на активность  $\alpha$ -глюкозидаз в незрелых клетках крипт. Изменения, начавшись в клетках крипт, обнаруживаются на протяжении всего пути миграции клеток от основания к верхушке ворсинок, который у крыс лактотрофного питания составляет 3-4 суток [60, 62]. Замена эпителиоцитов с большим пулом сахаразной и мальтазной активности способствует, по мере миграции энтероцитов по ворсинке, большей способности кишечника переваривать дисахариды пищи взрослых [9, 15]. Однако, некоторые авторы

преждевременное появление сахаразной активности у животных, обработанных кортикостероидными гормонами, связывают с индукцией протеосинтеза [65].

Регуляторная роль кортикостероидных гормонов в формировании кишечной функции растущего организма доказана также с применением адреналэктомии. Удаление надпочечников у 15-дневных крыс задерживает, но не предотвращает обычное повышение активностей сахаразы и мальтазы [48, 62]. В то же время удаление надпочечников в 7-9 дневном возрасте приводит к существенной задержке развития сахаразной и мальтазной активностей тонкой кишки [23].

Эти данные позволяют предположить, что кортикоидные гормоны необходимы в качестве толчка, дающего начало изменениям кишечной гидролитическо-транспортной функции в период перехода крыс на дефинитивную пищу, богатыми такими углеводами как крахмал, мальтоза, сахароза и др.

Следует подчеркнуть, что при выраженной индукции панкреатических и энтеральных  $\alpha$ -глюкозидаз,  $\beta$ -галактозидазная активность (щеточнокаемная лактаза) и скорость собственного транспорта глюкозы, выраженность которых в течение индивидуальной жизни крыс уменьшается, сколько-нибудь заметным изменениям не подвергались [17, 23, 44]. Это свидетельствует о том, что в регуляции активности увеличивающихся ( $\alpha$ -амилаза,  $\gamma$ -амилаза, мальтаза, сахараза, всасывание из раствора дисахаридов) и уменьшающихся (активность лактазы и всасывание глюкозы из раствора мономера) в течение индивидуальной жизни гидролитическо-транспортных систем участвуют различные механизмы.

Итак, вполне очевидно, глюкокортикоиды являются основными триггерами в сдвигах карбогидразного спектра ферментов и систем транспорта углеводов, возрастающих ко времени перехода растущего организма от молочного на дефинитивное питание. Глюкокортикоиды приводят к преждевременной индукции «дефинитивных» гидролитических и транспортных систем, но не влияют при этом на «ювенильные».

Несмотря на столь значительную роль гормонов коры надпочечников в развитии ассимиляции углеводов в тонкой кишке, вскармливание крыс гиперкортикоидной матерью, которой в течение всего периода лактации ежедневно вводили гидрокортизон в дозе 1,25 мг/кг не приводило к индукции ни гидролитических, ни транспортных систем [7]. Отсутствие эффекта в этом случае, возможно, обусловлено угнетением функции надпочечников как у кормящей матери, так и у вскармливаемого ею потом-

ства при хроническом поступлении гормона по принципу «обратной связи» [30, 31], наличием кортикостеронсвязывающих глобулинов в сыворотке крови и в молоке [38] и кратким периодом полужизни гормона [18]. В тоже время адrenaлэктомиа матери в период лактации вызывала кратковременное увеличение активностей дефинитивных  $\alpha$ -глюкозидаз [7]. По-видимому, индуцирующее влияние адrenaлэктомии лактирующей крысы на  $\alpha$ -глюкозидазные активности слизистой оболочки тонкой кишки потомства обусловлено увеличением концентрации адrenокортикотропного гормона в сыворотке крови и молоке матери, вызванной уменьшением глюкокортикоидных гормонов в гемокрикулляции адrenaлэктомии [43]. Этот тропный гормон, поступая в циркуляцию крови растущего организма, способен оказывать индуцирующее влияние на развитие ряда ферментов, в том числе и углеводного пищеварения у развивающихся крыс [40, 45].

Итак, глюкокортикоиды играют важнейшую роль в адаптации гидролитическо-транспортных систем тонкой кишки к дефинитивному типу питания, вызывая преждевременную матурацию функциональных систем, ответственных за переваривание «взрослой» пищи. В то же время функциональные системы, которые при рождении хорошо сформированы и жизненно важны для развивающегося потомства их воздействию не подвержены. Такая «ареактивность» функционально значимых в период молочного питания систем, мы считаем, играет защитную роль, предохраняя кишечник, приспособленный к перевариванию лактозы молока от каких-либо перестроек. Действительно, при различных стрессорных воздействиях, с которыми сталкиваются незрелорождающиеся животные, в том числе и крысы, сохранение активности лактазы, на высоком уровне играет защитную роль, так как оберегает фермент, приспособленный к усвоению основного углевода молока из единственного источника пищи в период «чисто» молочного питания от каких-либо воздействий. Биологическое значение таких адаптивных сдвигов, обеспечивающих усиленную доставку энергетического и пластического материала растущему организму, очевидно, направлено на выживание.

Гормоны щитовидной железы являются вторыми кандидатами в регуляторы развития желудочно-кишечного тракта в онтогенезе, и влияние тиреоидных гормонов на функциональное становление желудочно-кишечного тракта интенсивно изучается [1, 19, 28, 34, 39, 40, 49, 53, 68]. О роли ти-

роксина в регуляции развития тонкой кишки свидетельствует и то, что концентрация тиреоидных гормонов, в частности у крыс, резко возрастает на второй неделе постнатальной жизни [57], т.е. к тому времени, когда происходят резкие изменения соотношения активностей «дефинитивных» и «ювенильных» ферментных и гидролитических систем в тонкой кишке [19, 20, 39, 40].

Инъекция тироксина ускоряет функциональное созревание кишечного пищеварения, приводя к преждевременному увеличению активностей карбогидраз, которые в течение индивидуальной жизни возрастают ( $\alpha$ -амилаза поджелудочной железы и  $\gamma$ -амилаза, мальтаза, сахараза слизистой оболочки тонкой кишки) [5; 13, 14], и, напротив, к более ранней репрессии активности лактазы [7, 8, 13]. Такой эффект экзогенного тироксина проявляется независимо от способа поступления гормона к растущему организму, подкожно, перорально [13], или же при экспериментальном тиреотоксикозе кормящей матери в составе материнского молока [7, 11, 66].

Регуляторная роль тиреоидных гормонов проявляется не только в том, что, экзогенный тироксин вызывает преждевременное повышение активности панкреатических и энтеральных  $\alpha$ -глюкозидаз и более раннее снижение лактазой активности. Существенным сдвигам в зависимости от тиреоидного статуса растущего организма подвергаются и темпы транспорта нутриентов в полости тонкой кишки [6, 7, 16, 56]. Это проявлялось в преждевременной репрессии скорости транспорта глюкозы из раствора мономера и более ранней индукции темпов всасывания глюкозы, сопряженной с гидролизом мальтозы у растущего организма при экспериментальном гипертиреоидном состоянии [6, 7, 16]. Однако, если на 8-10 сутки после рождения крыс удалить щитовидную железу или блокировать её фармакологически, то репрессия лактазы в обычные сроки не наступает - она ослабевает или затягивается во времени [23].

Возможно, влияние тироксина на активности  $\alpha$ -амилазы, мальтазы и сахаразы опосредовано глюкокортикоидными гормонами, т.к. введение тироксина приводит к преждевременному повышению уровня кортикостерона в плазме именно в середине периода лактотрофного питания с последующим увеличением активностей  $\alpha$ -глюкозидаз тонкой кишки [16, 59, 68]. Участие надпочечников в матурации тонкой кишки при гипертиреоидном состоянии подтверждается и тем, что тироксин, вводимый в течение 2-й постнатальной недели адrenaлэктомированным крысам, не вызывает индукции активности

сахаразы и мальтазы [40]. В пользу того, что тироксин не оказывает непосредственного индуцирующего влияния на активности «дефинитивных» гидролаз говорит также и тот факт, что этот гормон, в противоположность глюкокортикоидам, не способен повышать активность  $\alpha$ -глюкозидаз в кишечных эксплантатах или культуре кишечной ткани сосунков [50].

При столь значительной роли гормонов надпочечников в преждевременной индукции «дефинитивных» гидролитическо-транспортных систем, неидентичная возрастзависимость влияния гидрокортизона и тироксина предполагает «независимое» влияние тироксина на активности  $\alpha$ -глюкозидаз. Так, гидрокортизон явно индуцирует сахаразную активность от 1-го до 17-18 дня жизни крыс [14, 17], а эффект тироксина практически отсутствует до 10-дня постнатальной жизни крыс и проявляется в более поздние возрастные периоды [17] по сравнению с гидрокортизоном [23]. Т.е. чувствительность ферментных систем к тироксину возрастает к периоду перехода от лактотрофного на дефинитивное питание, в то время как реакция активностей карбогидраз к глюкокортикоидам ко времени отнятия снижается [7, 17, 23]. Возможно, такой возрастзависимостью воздействия гормонов и объясняется противоречивость мнений различных авторов о синергии влияния тироксина и кортикостероидов. Одни, изучая эффект тироксина в ранние периоды молочного вскармливания приходят к выводу, что он опосредован через кортикоидные гормоны, а другие, исследуя влияние в более поздние сроки онтогенеза, считают, что его эффект не зависит от надпочечников [17, 39, 40, 50, 65]. Механизм участия тиреоидных гормонов в развитии гиполактазии связан и с увеличением скорости пролиферации и миграции энтероцитов по ворсинке, а, следовательно, снижением периода полужизни энтероцитов, т.е. более быстрой сменой одной клеточной популяции на другую, более зрелую с меньшим содержанием лактазы и большим содержанием  $\alpha$ -глюкозидаз [65, 68].

Пероральное введение тироксина вызывает такие же изменения активности карбогидраз, как подкожная инъекция этого гормона [13]. Это дало основание предположить, что тироксин, содержащийся в материнском молоке, преодолевая желудочно-кишечный барьер, участвует в регуляции развития ферментных систем пищеварительного тракта растущего организма. Действительно при вскармливании крыс гипертиреоидными самками, проявляется такая же специфичность реакции панкреатических, кишечных ферментов и транспортных

систем в тонкой кишке как и при подкожном или пероральном введении гормона. Мало того, тиреоидэктомия лактирующих крыс, вызванная заменой питьевой воды раствором метилтиоурацила, приводит к запаздыванию времени естественной индукции активности  $\alpha$ -глюкозидаз ( $\alpha$ -амилазная активность поджелудочной железы,  $\gamma$ -амилазная, мальтазная, сахаразная активности тонкой кишки), равно как и скорости всасывания глюкозы из раствора мальтозы, также как и более поздней репрессии активности щеточнокаёмной лактазы и скорости всасывания глюкозы как таковой, которые обычно наблюдаются у крыс ко времени отнятия [7, 11].

Таким образом, тиреоидные гормоны играют важнейшую роль в онтогенетической регуляции органов пищеварения. В этой регуляции наряду с собственной тиреоидной системой потомства, немаловажное значение играет также тироксин, синтезируемый в щитовидной железе материнского организма и поступающий к потомству в составе материнского молока.

Концентрация третьего важнейшего регулятора в развитии ферментно-транспортных систем тонкой кишки - инсулина, также возрастает на третьей постнатальной неделе жизни крыс, когда имеют место резкие сдвиги в активностях кишечных ферментов в связи с переходом последних от молочного питания на дефинитивную пищу [51]. Нами выявлено, что инъекция инсулина при самых различных дозах, никогда не приводила к сколько-нибудь заметным изменениям в активностях карбогидраз тонкой кишки в начале периода молочного вскармливания. Явно выраженное индуцирующее влияние гормона проявлялось с 10-го дня жизни животных (середина лактотрофного питания). Эффект экзогенного инсулина заметно ослабевал у крыс после отнятия [12]. Следует отметить, что влияние инсулина проявляется тогда, когда концентрация гормона начинает увеличиваться как в сыворотке крови у сосунков, так и в молоке у кормящей их матери [42], т.е. во второй половине лактотрофного питания крыс. Возрастспецифичность реакции гидролитических и транспортных систем органов пищеварения на инсулин зависит от ряда факторов, таких как: зрелость рецепторов в ткани-мишени, наличие самого гормона в крови, степени насыщенности рецепторов и т.д. [33, 42]. Трофическое влияние инсулина на слизистую тонкой кишки [12] согласуется с данными о влиянии гормона на митотическую активность энтероцитов и пролиферацию клеток эпителия кишечника [33, 81].

Считаем, что индуцирующий эффект инсулина на активность кишечных карбгидраз не обусловлен его влиянием на кортикоидную систему, т.к. во-первых, латентный период инсулинвызванной индукции активности  $\alpha$ -глюкозидаз значительно короче, чем у глюкокортикоидвызванной индукции [15]; во-вторых, в отличие от экзогенного гидрокортизона, который не влияет на активность лактазы, инъекция инсулина приводит к заметному возрастанию активности этого фермента. «Независимую» регуляторную роль гормона подтверждает также характер индукции активности пищеварительных ферментов при добавлении инсулина в культуру ткани кишечника мелких грызунов [37].

Важно отметить, что, эффект инсулина (повышение активности ферментов начального и заключительного этапов гидролиза углеводов и всасывания глюкозы из растворов моно- и дисахаридов) проявляется и при вскармливании крысят гиперинсулинемической лактирующей самкой Другими словами, вскармливание крыс гиперинсулинемическими самками повторяет эффект хронического введения инсулина непосредственно самим крысам с 1-го по 21-й день постнатальной жизни, т.е. в период лакто-трофного питания [4].

О важной роли инсулина материнского молока говорит и то, что концентрация инсулина в молоке, например женщины и свиньи от 3 до 30 раз выше, чем в сыворотке крови и снижение трофической активности молозива происходит параллельно со снижением в нем концентрации инсулина [43]. Наличие рецепторов инсулина в развивающейся ткани слизистой оболочки у крыс-сосунков, количество которых резко уменьшается после отнятия [33] также ассоциирует с функциональной значимостью инсулина в молоке для новорожденного.

Итак, гормоны являются не только триггерами в реализации генетически запрограммированной схемы развития кишечной функции, но и могут существенно изменить сроки формирования этой функции. Реакция гидролитическо-транспортных систем ассимиляции углеводов на экзогенные гормоны заметно проявляется либо в первой (гидрокортизон) либо во второй (тироксин, инсулин) половине молочного питания животных и резко уменьшается ко времени отнятия [7, 14, 15].

Гидрокортизон оказывает индуцирующее влияние на гидролитические системы ( $\alpha$ -глюкозидазы поджелудочной железы и тонкой кишки, транспорт мономера из дисахаридов), активность которых в процессе развития увеличивается, не влияя при этом

на ферментативные активности, которые в процессе индивидуального развития уменьшаются (щеточнокаёмная лактаза, транспорт «свободной глюкозы») [7, 9, 14, 15, 16, 17, 21, 23, 44]. Тироксин играет определяющую роль в активности тех систем, которые на протяжении индивидуального развития уменьшаются, в частности в уменьшении активности лактазы и темпов всасывания глюкозы из раствора мономера [7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 66] ко времени отнятия. Такая функциональная роль гормонов надпочечников и щитовидной железы полностью подтверждает гипотезу А.М. Уголева, о том, что гипоталамо-гипофизарно-кортикоидная ось обеспечивает в онтогенезе своевременную индукцию  $\alpha$ -глюкозидаз, способствуя притоку новых веществ, на фоне продолжающегося поступления молока, а гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось приводит к репрессии лактазы, способствуя разрыву пищевой связи между матерью и потомством [Ugolev et al., 1979].

Инсулин не относится к гормонам, секреция которых находится под контролем гипофиза, хотя между  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и гипофизом и имеются многочисленные опосредованные различными межучастными метаболитами связи. Секреция инсулина регулируется в основном обратной связью, определяющим фактором в которой является гликемия [61]. Экзогенный инсулин не приводил к гипогликемии у сосунков крыс, ни при введении гормона растущим крысам, ни при вскармливании крыс гиперинсулинемической матерью [4, 7, 19, 41]. Возможно, что отсутствие гипогликемии у инсулинообработанных крыс-сосунков является следствием увеличения поступления глюкозы из пищевых субстратов, в результате инсулинзависимой тотальной активизации гидролитических и транспортных систем тонкой кишки, ответственных за ассимиляцию углеводов. В пользу такого предположения говорит и тот факт, что, у крыс после отнятия, введение инсулина не оказывает стимулирующего влияния на ферментно-транспортные системы тонкой кишки, поставляющие глюкозу во внутреннюю среду организма крыс [12, 15, 16], тогда как «инсулиновая» гипогликемия в этот период хорошо проявляется [10, 61].

Наличие относительной «ареактивности» пищеварительной системы по отношению к гормонам в первые дни после рождения крыс, с нашей точки зрения, выполняет положительную роль для растущего организма, так как обеспечивает надежность функционирования, оберегая естественный спектр ферментов, адаптиро-

ванный к ассимиляции молока, от всякого рода воздействий. Появление способности ферментативных систем реагировать на гормоны ко времени отнятия имеет большое физиологическое значение в приспособлении гидролитическо-транспортных систем к усвоению «взрослой» пищи под влиянием потока раздражителей, поступающих в связи с включением в действие обонятельных, слуховых, зрительных и др. анализаторов, которые стимулируют различные звенья эндокринных систем, что в целом направлено на выживание.

Следует подчеркнуть и то, что гормоны, поступающие в пищеварительную систему в составе молока матери, также принимают участие в регуляции темпов формирования гидролиза питательных веществ. Гипер- или же гиподисфункциональное состояние той или иной эндокринной железы матери в период лактации не всегда воспроизводит эффект избытка или же недостаточности гормона в самом растущем организме. Так, введение гидрокортизона сосункам вызывает резкую индукцию пищеварительных  $\alpha$ -глюкозидаз у развивающихся крыс, однако вскармливание крыс гиперкортикоидной матерью никакого влияния на гидролитические системы тонкой кишки потомства не оказывает [7, 9, 14]. С нашей точки зрения, такое явление, когда новорожденный полностью зависит от матери и любое неспецифическое воздействие вызывает увеличение количество стероидов в крови, ограничение поступление в составе материнского молока, «стрессовых» гормонов, обладающих катаболическим эффектом, оберегает от функциональных перестроек тонкую кишку потомства, способную переваривать только молоко. [32].

Вскармливание крыс гипертиреоидными лактирующими самками полностью воспроизводило эффект хронического подкожного введения гормона крысам-сосункам на гидролитическо-транспортную функцию тонкой кишки, т.е. вызывало преждевременное увеличение активностей  $\alpha$ -глюкозидаз и скорости транспорта глюкозы из мальтозы наряду с репрессией  $\beta$ -галактозидаз и снижением темпов собственного глюкозного транспорта. Гипотиреоидное состояние лактирующей крысы, вызванное фармакологическим ингибированием щитовидной железы, напротив, задерживало ход развития гидролитических и транспортных систем тонкой кишки у развивающихся крыс. Введение физиологических доз тироксина тиреоидэктомированным на 5-й день лактации матерям, оказывало компенсаторное влияние на ход развития гидролитических систем поджелудочной железы и тонкой

кишки [66]. У крысят, выращенных гипертиреоидными самками, происходило заметное повышение концентрации тироксина в сыворотке крови и, напротив, у крысят, вскормленных гипотиреоидными самками, уровень тироксина временно снижался, компенсируясь впоследствии за счет гиперфункции железы потомства [66].

Вскармливание крысят гиперинсулинемической матерью полностью воспроизводит эффект хронического подкожного введения гормона сосункам. В пользу перехода инсулина из молока матери в кровь потомства свидетельствуют данные литературы, о повышенном содержании инсулина в сыворотке крови при интрагастральном введении гормона в составе молочной смеси [42], и стабильности инсулина в желудочно-кишечном тракте крыс-сосунков [63].

В настоящее время литературные данные не оставляют никакого сомнения о полной проницаемости слизистой желудочно-кишечного для биологически активных соединений, в том числе и для гормонов [30, 36, 42, 43, 58]. Считают, что поступление гормонов, содержащихся в молоке, в циркулирующую кровь потомства обеспечивается морфофункциональными особенностями органов пищеварения в раннем постнатальном онтогенезе. В желудке сосунков молекулы белка практически не расщепляются из-за низкой кислотности и протеолитической активности его содержимого [43, 53]. Кроме того, высокая активность пиноцитоза в энтероцитах [46, 49], [43], и низкая протеолитическая активность в проксимальных отделах [21] пищеварительной трубки крыс молочного периода питания способствуют поступлению биологически активных компонентов молока, в том числе и гормонов, в интактном виде во внутреннюю среду растущего организма.

Можно предположить, что в связи с функциональной недостаточностью собственной эндокринной системы новорожденных [43, 54, 58] потребность в тироксине и инсулине удовлетворяется за счет содержания последних в составе материнского молока, которые поступая в циркуляторную систему оказывают существенное влияние на формирование органов и систем, в том числе пищеварительной.

Специфичность реакция функциональных систем кишечного пищеварения на экзо- и эндогенные гормоны еще раз подтверждает существование у высших организмов селективных регуляторных механизмов различных звеньев гидролиза и транспорта, которые достаточно сложны, переплетаются между собой и в настоящее

время широко обсуждаются [1, 18, 20, 24, 25, 26, 27, 35, 40, 45, 47, 53, 68]

Реактивность по отношению к тироксину и инсулину у крыс во времени совпадает с увеличением количества тиреоидных гормонов и инсулина в материнском молоке [42, 43, 61]. Это позволяет рассматривать изменения гормонзависимости ферментных систем желудочно-кишечного тракта в онтогенезе, с одной стороны, и содержания гормонов в молоке на протяжении лактации, с другой, как строго скорелированное в ходе естественного отбора явление. Благодаря взаимодействию эндогенно продуцируемых и поступающих в составе материнского молока гормонов, желудочно-кишечный тракт растущего организма, адекватно реагируя на влияние факторов окружающей среды, перестраивается от переваривания молока к усвоению дефинитивной пищи.

Обобщение данного обзора еще раз подтверждает уже бесспорный факт незаменимости грудного вскармливания, благодаря наличию в материнском молоке ряда биологически активных соединений, в том числе и гормонов [2, 33, 43, 61], участвующих и в формировании функций, включая пищеварительные, у растущего организма. Следует отметить, что роль этого пути поступления особенно важна для преждевременно родившихся детей и новорожденных с относительно малой массой тела, так как у них отмечена гипофункция как пищеварительной, так и эндокринной систем [29] и их развитие в большей степени зависит от гормонального статуса кормящей матери.

Таким образом, в развитии желудочно-кишечного тракта наряду с эндогенно продуцируемыми гормонами определенную роль играют и экзогенные, которые поступают в составе материнского молока в полость желудочно-кишечного тракта, а затем в циркуляцию крови новорожденного и влияют не только на его эндокринный баланс, но и на гидролиз и всасывание пищевых ингредиентов, в частности углеводов, в тонкой кишке. Грудное вскармливание, являясь трансформацией системы «мать-плацента-плод» в ее постнатальный аналог «мать-молоко-дитя» обеспечивает и специфические задачи развития и адаптации органов и систем, в том числе и пищеварительной. И любые воздействия, вызывающие сдвиги гормонального статуса развивающегося потомства и кормящей матери могут отразиться на функциональном становлении желудочно-кишечного тракта – важнейшего звена, связывающего организм с внешней средой. Это обстоятельство еще раз напоминает нам о важности грудного вскармливания для развития желудочно-кишечного

тракта, уникальной системы, поставляющей организму энергетический и пластический материал и обуславливающей выживание и процветание вида в целом.

#### Список литературы

1. Егорова В.В., Гордова Л.А., Иезуитова Н.Н., Никитина А.А., Тимофеева Н.М. Влияние тироксина и дексаметазона на кинетические характеристики ферментов тонкой кишки крысят при низкобелковом рационе самок в период лактации // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т.88, № 9. – С. 1219-1224.
2. Каримова Ш.Ф., Юлдашев Н.М., Исмаилова Г.О., Нишантаев М.К. Биохимия молока // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-3. – С. 422-428.
3. Кучкарова Л.С., Рахимов К.Р., Ахмедова И.М. Роль тироксина в регуляции лактазной активности тонкой кишки в период молочного питания // Педиатрия (Ташкент). – 2001. – № 4 – С. 103-105.
4. Кучкарова Л.С. Влияние гипер- и гипоинсулинемии матери на развитие гидролиза и транспорта углеводов в тонкой кишке крыс // Известия ВУЗОВ (Ташкент). – 2001. – № 1. – С. 69–74.
5. Кучкарова Л.С. Влияние тироксина на развитие сахарозной активности тонкой кишки // Узб. биол. журн. – 2000. – №1. – С. 27-30.
6. Кучкарова Л.С. Влияние тироксина на транспортную активность тонкой кишки в период молочного питания // Узб. биол. журн. – 2002. – №1. – С. 10-14.
7. Кучкарова Л.С. Развитие гидролитическо-транспортных систем тонкой кишки в зависимости от гормонального статуса матери и потомства: автореф. дис. д-ра биол. наук. – Ташкент, 2001. – 34 с.
8. Кучкарова Л.С. Роль тироксина в развитии сахарозной и лактазной активности у крыс-сосунков // Известия ВУЗов (Ташкент). – 2001. – № 2-4. – С. 69-71.
9. Кучкарова Л.С., Дузматова Г.А., Кудешова Г.Т. Влияние гидрокортизона на развитие систем ассимиляции дисахаридов в тонкой кишке крыс // Узб. биол. журн. – 2011. – № 6. – С.11-13.
10. Кучкарова Л.С., Кудешова Г.Т. Инсулинзависимый гомеостаз глюкозы в раннем онтогенезе при воздействии солей тяжелых металлов // Инфекция, иммунитет, фармакология (Ташкент). – 2009. – N 2. – С. 45-49.
11. Кучкарова Л.С., Рахимов К.Р. Влияние тиреоидного статуса матери на развитие активности ферментов начального и заключительного этапов гидролиза углеводов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, N 7. – С. 995-1002.
12. Кучкарова Л.С., Рахимов К.Р. Развитие олигосахаридных активностей при гипер – и гипоинсулинемии // Докл. АН Рuz. – 2000. – №10. – С.52 – 54.
13. Кучкарова Л.С., Рахимов К.Р. Сравнительная оценка влияния подкожно и орально введенного тироксина на лактазную и инвертазную активности тонкой кишки в раннем постнатальном онтогенезе // Докл. АН УзССР – 1986. – №10. – С. 51-52.
14. Кучкарова Л.С., Рахимов К.Р., Усманова О.Д. Влияние экзогенных тироксина и гидрокортизона на активность некоторых панкреатических и энтеральных ферментов у крыс в период молочного питания // Узб. биол. журн. – 1988. – № 7. – С. 44–47.
15. Кучкарова Л.С., Садыков Б.А. Влияние однократной инъекций гидрокортизона, тироксина и инсулина на динамику развития активностей кишечных карбогидраз // Известия Вузов (Ташкент). – 2004. – N 4. – С. 42-46.
16. Кучкарова Л.С., Садыков Б.А. Влияние хронических инъекций гидрокортизона, тироксина и инсулина на всасывание глюкозы у растущих крыс // Педиатрия (Ташкент). 2004. – № 1-2. С. 53-57.

17. Кучкарова Л.С., Садыков Б.А. Роль гидрокортизона и тироксина в передаче сигналов на функциональное состояние тонкой кишки новорожденного // *Узб. биол. журн.* - 2003. № 1-2. С. 36-41.
18. Меркулов В.М., Климова Н.В., Меркулова Т.И. Внутрисуточный ритм секреции глюкокортикоидов и динамика генного ответа // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* - Т. 19, № 2. - С. 214-22.
19. Рахимов К.Р., Демидова А.И. Углеводы и механизмы их усвоения. Ташкент: Фан, 1986. - 132 с.
20. Рахимов К.Р., Демидова А.И. Ферменты начального и заключительного этапов переваривания углеводов в онтогенезе млекопитающих // *Успехи совр. биол.* - 1987. - Т. 104, вып. 4. - С. 22 - 35.
21. Рахимов К.Р., Каримов О.К., Курбанов А.Ш., Кучкарова Л.С. Перестройки спектра пищеварительных протеаз в постнатальном онтогенезе крыс // *Журн. эвол. биохим. физиол.* - 2002. - Т. 38, № 2. - С. 141-145.
22. Рахимов К.Р., Демидова А.И., Махмудов А.А. Возрастные особенности изменений активности ферментов, реализующих полостной и мембранный гидролиз углеводов при стрессе // *Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова.* - 1996. - Т. 82, № 3. - С. 89-94.
23. Садыков Б.А., Кучкарова Л.С. Роль надпочечников в регуляции мембранного пищеварения // *Узб. биол. журн.* - 2001. - № 5-6. - С. 24-28.
24. Тимофеева Н.М., Гордова Л.А., Егорова В.В., Никитина А.А. Отдаленные последствия дефицита белка в питании лактирующих самок в отношении формирования ферментных систем пищеварительных и непищеварительных органов у потомства // *Биол. экспер. биол. и мед.* - 2002. - Т. 133, № 4. - С. 374-376.
25. Тимофеева Н.М., Гордова Л.А., Егорова В.В., Никитина А.А., Иезуитова Н.И. Поздние эффекты дефицита белка в питании беременных самок крыс на формирование ферментного спектра пищеварительных и непищеварительных органов у потомства // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* - 2002. - Т. 88, № 8. - С. 1028-1035.
26. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: Элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985. - 544 с.
27. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. Санкт-Петербург: Наука, 1991. - 272 с.
28. Adam R., Brown A.R., Simmen R.C.M., Simmen F.A. The role of thyroid hormone signaling in the prevention of digestive system cancers // *Int. J. Mol. Sci.* - 2013. - Vol. 14, №8. - P. 16240-16257.
29. Baer G.R., Nelson R.M. A review of ethical issues involved in premature birth Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington (DC): National Academies Press, 2007. - 772 p.
30. Catalani A., Giovanni S.A., Cinque C., Zuena A.R., Casolini P. Maternal corticosterone effects on hypothalamus-pituitary-adrenal axis regulation and behavior of the offspring in rodents // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* - 2011. - Vol. 35, Is. 7. - P. 1502-1517.
31. Cole M.A., Kim P.J., Kalman B.A., Spencer R.L. Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies // *Psychoneuroendocrinology.* - 2000. - Vol. № 25. - P. 151-167.
32. Collins A., Salibaa R.S., Mifsuda K.R., Cartera S. D., Gutierrez-Mecinas M., Qianb X., Linthorstb A. C.E. Glucocorticoids, epigenetic control and stress resilience // *Neurobiology of Stress.* - 2015. - Vol. 1. - P. 44-59.
33. Cummins A.G., Thompson F.M. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans // *Gut.* - 2002. - Vol. 51. - P. 748-754.
34. Daher R., Yazbeck T., Jaoude J.B., Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera // *World J. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 15, № 23. - P. 2834-2838.
35. Drozdowski L.A., Clandinin T., Thomson A.B.R. Ontogeny, growth and development of the small intestine: Understanding pediatric gastroenterology // *World J. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 16, №7. - P. 787-799.
36. Fukudo S., Nomura T., Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome // *Gut.* - 1998. - Vol. 42, № 6. - P. 845-849.
37. Georgiev I.P., Georgieva T.M., Pfaffl M., Ontsouka E., Hageleit M., Blum J.W. Insulin-like growth factor and insulin receptors in intestinal mucosa of neonatal calves // *Journal of Endocrinology.* - 2003. Vol. 176. - P. 121-132.
38. Gulfo J., Ledda A., Gea-Sorli S., Bonjoch L., Closa D., Grasa M., Esteve M. New roles for corticosteroid binding globulin and opposite expression profiles in lung and liver // *PLOS ONE.* - 2016. - Vol. 11, № 1. doi:10.1371/journal.pone.0146497.
39. Henning S. J. Functional development of the gastrointestinal track // *Physiology of the gastrointestinal track, second edition / L. R. Johnson, (Eds.), New-York: Rowen Press, 1987. - № 9. - P. 285 - 300.*
40. Henning S.J., Rubin R.C., Shulman R.J. Ontogeny of the intestinal mucosa. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract, LR Johnson, (Eds.), Raven Press, 1994. - P. 571-610.*
41. Issad T., Coupe C., Ferre P., Girard J. Insulin resistance during suckling period in rats // *Am. J. Physiol.* - 1987. - Vol. 253. - P. E142- E148.
42. Kinouchi T., Koizumi K., Kuwata T., Yajima T. Crucial role of milk-borne insulin in the development of pancreatic amylase at the onset of weaning in rats // *Am. J. Physiol.* - 1998. - Vol. 275. - P. R1958-R1967.
43. Koldovsky O. Hormones in milk // *Vitam Horm.* - 1995. - Vol. 50. - P. 77-149.
44. Kuchkarova L.S., Kudeshova G.T. Effect of hydrocortisone on juvenile and definitive systems of disaccharide assimilation in the rat small intestine // *European Journal of Biomedical and Life Sciences.* - 2016. - N.2. - P. 4 - 6
45. Lebenthal A., Lebenthal E. The Ontogeny of the small intestinal epithelium // *Journal of parenteral and enteral nutrition.* - 1999. - Vol. 23, №5. - P. S3-S6.
46. Maheshwari A., Zemlin M. Ontogeny of the intestinal immune system // *Haematologica Reports.* - 2006. - Vol. 2, №10. - P. 18-26.
47. Marandi S.I., De Keyser N., Saliez A., Maernoudt A.S., Sokal E.M., Stilmant C., Rider M.H., Buts J.P. Insulin signal transduction in rat small intestine: role of MAP kinases in expression of mucosal hydrolases // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2001. - Vol. 280, №2. - P.G229-G240.
48. Martin G., Henning S. Relative Importance of corticosterone and thyroxine in the postnatal development of sucrase and maltase in rat small intestine // *Endocrinology.* - 1982. - Vol. 3, №3. - P. 912-918.
49. Mauro A., Neu J., Riezzo G., Raimondi F., Martinelli D., Francavilla R., Indrio F. Gastrointestinal function development and microbiota // *Ital. J. Pediatr.* - 2013. - Vol. 39. - P. 15 - 21.
50. Ménard D., Arsenault P. Human fetal colon in organ culture // *Anat Embryol.* - 1987. - Vol. 176, №4. - P. 441-448.
51. Merzouk H., Madani S., Chabane Sari D., Prost J., Bouchenak M., Belleville J. Time course of changes in serum glucose, insulin, lipids and tissue lipase activities in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes // *Clin. Sci. (Lond).* - 2000. - Vol. 98, №1. - P. 21-30.
52. Miyata T., Minai Y., Haga M. Impaired growth of small intestinal epithelium by adrenalectomy in weaning rats // *Acta Histochem. Cytochem.* - 2008. - Vol. 41, №4. - P. 83-88.
53. Morriset J. Regulation of growth of gastrointestinal tract // *J. Dary Sci.* - 1993. - Vol. 76. - P. 2080-2093.

54. Motil K.J., Thotathuchery M., Montandon C.M., Hachey D.L., Boutton T.W., Klein P.D., Garza C. Insulin, cortisol and thyroid hormones modulate maternal protein status and milk production and composition in humans // *J. Nutr.* - 1994. - Vol. 124, №8. - P. 1248-1257.
55. Mozes S.I., Sefčíkov Z., Lenhardt L., Racek L. Effect of adrenalectomy on the activity of small intestine enzymes in monosodium glutamate obese rats // *Physiol Res.* - 2004. - Vol. 53, №4. - P. 415-622.
56. Naim H.Y. Molecular and cellular aspects and regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase // *Histol. Histopathol.* - 2001. - Vol. 16, №2. - P. 553-561.
57. Oberkotter L.V., Rasmussen K.M. Changes in plasma thyroid hormone concentrations in chronically food-restricted female rats and their offspring during suckling // *J. Nutr.* - 1992. - Vol. 122, №3. - P. 435-441.
58. Powera M.L., Schulkina J. Maternal regulation of offspring development in mammals is an ancient adaptation tied to lactation // *Applied and Translational Genomics.* - 2013. - Vol. 2. - P. 55-63.
59. Root A.W., Shulman D., Root J., Diamond F. The interrelationships of thyroid and growth hormones: effect of growth hormone releasing hormone in hypo- and hyperthyroid male rats // *Acta Endocrinol. Suppl.* - 1986. - Vol. 79. - P. 367-375.
60. Sanderson I.R., Walker W.A., (Eds.) *Development of gastrointestinal tract.* Hamilton, London: Saint Louis, 2000. - 324 p.
61. Savino F, Fissore M.F., Liguori S.A., Oggero R. Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children? // *Clin. Endocrinol.* - 2009. - Vol. 71. - P. 757-765.
62. Schmidt M.V., Enthoven L., van der Mark M., Levine S., de Kloet E.R., Oitzl M.S. The postnatal development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the mouse // *Int. J. Dev. Neurosci.* - 2003. - Vol. 21, №3. - P. 125-132.
63. Shen W.H., Xu R.J. Gastrointestinal stability and absorption of insulin in suckling pigs // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* - 2000. - Vol. 125, №3. - P. 389-401.
64. Thompson C.I., Munford J.W. Buell E.H., Karry R.J., Lee C.T., Morgan B.L., Radnovich A.J. Plasma constituents and mortality in rat pups given chronic insulin via injection, pellet, or osmotic minipump // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 2002. - Vol. 80. - P. 180-192.
65. Tsuboi K.K., Kwong L.K., Sunshine P. Castillo R.O. Mechanism of maturational decline of rat intestinal lactase-phlorizin hydrolase // *Biochem. J.* - 1992. - Vol. 282. - P. 107-113.
66. Turaculov Y.Kh., Rakhimov K.R., Karimova Sh.F., Kuchkarova L.S. Postnatal development of pancreatic amylase and intestinal sucrase and lactase in rat sucklings as related to thyroid function of mothers // *Endocr. Exp.* - 1989. - Vol. 23. - P. 217-227.
67. Ugolev A.M., De Laey P., Iezuitova N.N. et al. Membrane digestion and nutrient assimilation in early development // *Development of mammalian absorptive processes.* Ciba Found. Symp. 70. / K. Elliott, J. Whelan (Eds). Amsterdam etc.: Excerpta Medica, 1979. - P. 221-246.
68. Yeh K.Y., Yeh M., Holt P.R. Thyroxine and cortisone cooperate to modulate postnatal intestinal enzyme differentiation in the rat // *Am. J. Physiol.* - 1991. - Vol. 260. - P. G371-G378.