

Симбионтное пищеварение в свете теории А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере

Профессор А.И. Парфенов¹, В.В. Чернин²,
профессор В.М. Бондаренко³, профессор О.В. Рыбальченко⁴

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр ДЗМ»

² ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России

³ ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет

В 1958 г. А.М. Уголев сделал эпохальное научное открытие. Он обнаружил неизвестное ранее явление – увеличение скорости гидролиза олигомеров до более мелких фрагментов, пригодных к всасыванию, ферментами, располагающимися на внешней стороне апикальной мембраны энтероцитов. Пристеночное пищеварение, названное позднее автором мембранным, принципиально отличается от полостного расщепления полимеров строго направленным, или векторным, характером расположения последовательности активных центров энзимов или ферментов – оно сопряжено с транспортными системами мембраны, обеспечивающими всасывание. Трехэтапная последовательная триада: полостное пищеварение (ПП) – мембранное пищеварение (МП) – всасывание является основой современной теории пищеварения, сформулированной академиком А.М. Уголевым в трудах, удостоенных премий им. И.П. Павлова (1963), им. И.М. Сеченова (1968), медали Гиппократа и золотой медали М.В. Ломоносова (1990).

Процесс гидролиза (переваривания) пищевых веществ до составляющих их мономеров происходит за счет ПП, внутриклеточного и МП. Транспортные системы, предназначенные для обеспечения всасывания, расположены на той же клеточной поверхности, что и пищеварительные ферменты, благодаря чему ассимиляция пищи осуществляется максимально эффективно. В дальнейшем А.М. Уголевым и его учениками было показано, что скоростные характеристики полостного гидролиза, мембранного гидролиза и всасывания расщепляемых нутриентов находятся в одной полосе значений. Таким образом появился термин «пищеварительно-транспортный конвейер».

А.М. Уголев в созданной им новой парадигме питания значительное место в обеспечении нормальной трофики организма отводил физиологическим функциям микрофлоры. Он сформировал представление об эндозоологии как об эволюционно закрепленной форме существования большинства многоклеточных организмов. Для А.М. Уголева не вызывал сомнения тот факт, что присутствие чрезвычайно сложной экосистемы, приспособленной для жизни в организме хозяина, оказывает существенное воздействие на его здоровье. Од-

ним из доказательств являлись первые попытки применения бактерий, находящихся в симбионтной связи с человеком, для профилактики и лечения болезней человека. Симбионтная микрофлора (СМ) в процессе эволюции приобрела в кишечнике оптимальные условия для существования с необходимым набором питательных веществ. А человек обеспечил себя дополнительным (микробным) типом пищеварения, дающим возможность использовать продукты метаболизма микробов для своего жизнеобеспечения и защиты от патогенной микрофлоры.

В свете новейших данных, полученных с помощью молекулярно-генетических методов, установлено, что организм человека служит средой обитания более чем 5000 известных видов бактериальной микрофлоры, и лишь около 100 из них относятся к патогенным [1]. Количество кишечной микрофлоры составляет приблизительно 10^{14} КОЕ с биомассой свыше 2,5 кг [2, 3]. Качественный и количественный состав микробиоты стабилен, но зависит от локализации. Он колеблется от 10^{11} КОЕ в слепой и восходящей ободочной кишке до 10^7 – 10^8 в дистальном отделе подвздошной кишки и до 10^2 – 10^3 в проксимальном отделе подвздошной и тощей кишки. Бактериальное симбионтное сообщество представлено в значительной мере анаэробами, их на несколько порядков больше, чем аэробов. До 60–90% микробиоты представлено бифидобактериями, бактероидами, эубактериями, фузобактериями и лактобациллами [3]. СМ располагается в просвете кишечника, на внешней стороне апикальной мембраны эпителиоцитов и в примембранном слое слизи. Если растянуть внутреннюю поверхность кишечника взрослого человека до эпителиоцита, то площадь этой поверхности достигнет 300–400 м² [4]. Вся эта огромная поверхность заселена не менее впечатляющим количеством микроорганизмов – их число на порядок превышает число клеток, из которых состоит человек. Большая часть СМ прикреплена к эпителию с помощью адгезивных связей. Эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника наряду с пищеварительно-транспортной функцией обеспечивает герметичную защиту внутренней среды организма человека от внешней (просвет кишки). Этот

барьер обеспечивается структурными, энзимными и химическими средствами защиты [5]. Нарушения кишечного барьера – реальная угроза развития сепсиса и хронизации воспалительного процесса [6].

Апикальная мембрана представляет собой пористую поверхность, образованную микроворсинками, гликокаликсом и покрывающим их слоем слизи, а также межклеточными соединениями. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что СМ укрепляет трофику эпителиоцитов и барьерную функцию слизистой оболочки кишечника [7]. У стерильных мышей наблюдается дистрофия эпителиоцитов и других слоев слизистой оболочки кишечника [8].

Анализ литературы и собственные исследования позволили нам сформулировать положение, согласно которому СМ, населяющая ЖКТ, осуществляет еще один этап пищеварения – **симбионтное пищеварение** (СП) [9].

В зависимости от среды обитания СМ может быть разделена на просветную и мукозную (пристеночную). Просветная микрофлора обитает и функционирует в полостной среде пищеварительного тракта, а мукозная адгезируется на поверхности надэпителиального слоя слизи, образуя биопленку. Бактериальная биопленка – сложное структурное образование, в которой изолированно функционирует мукозная СМ, обеспечивающая пристеночное СП.

Просветная микрофлора обеспечивает полостное СП, которое, как и собственное, зависит от функциональных отделов пищеварительного тракта, а также характера биотопа. В связи с этим при изучении этого типа пищеварения следует выделять такие отделы пищеварительного тракта, как ротовая полость, пищевод, желудок, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная, толстая кишки.

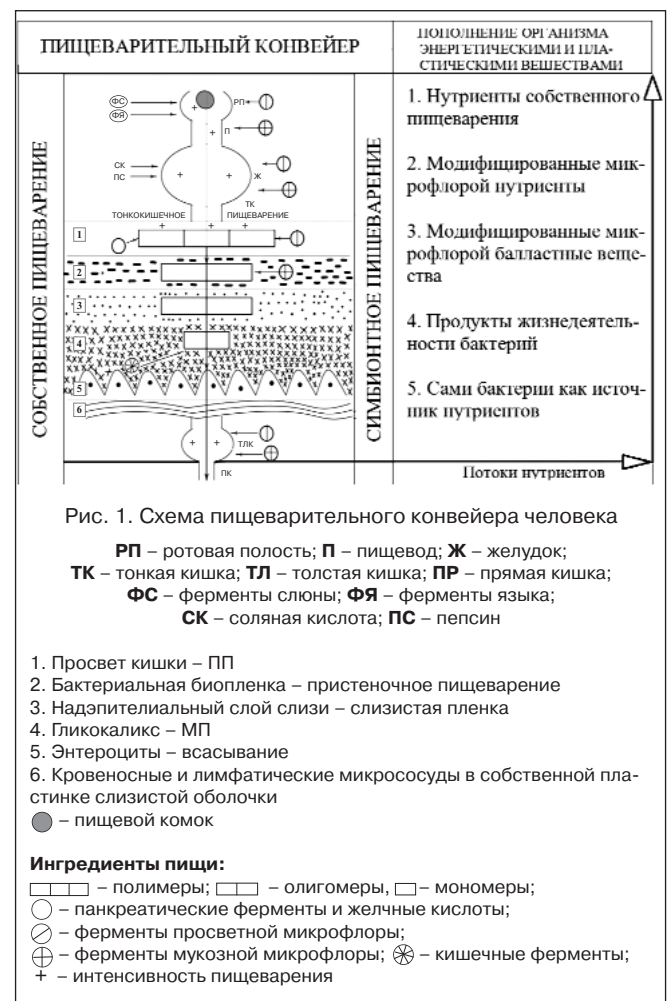
Так, ротовая полость здоровых людей обильно заселена микроорганизмами с преобладанием просветной микрофлоры над мукозной. В пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов вследствие бактерицидных свойств секретов этих отделов уменьшается с преобладанием мукозной микрофлоры, защищенной от их воздействия биопленкой. В тощей и подвздошной кишке, где активно протекает и завершается собственное пищеварение (по сравнению с предыдущими отделами пищеварительного тракта), численность микроорганизмов отчетливо возрастает с существенным преобладанием мукозной микрофлоры. В толстой кишке, где практически отсутствует собственное пищеварение, выявляется наибольшее количество микроорганизмов без преобладания просветной или мукозной микрофлоры.

Микробиота пищеварительного тракта участвует в переваривании всех групп углеводов, белков и липидов, гидролизе холестерина, деконъюгации желчных кислот, трансформации билирубина, синтезе и всасывании витаминов и аминокислот, продукции уреазы и гидролизе мочевины, регуляции водно-солевого баланса, образовании короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), аминов, гормонов и других биологически активных веществ,

пополняющих организм необходимыми энергетически и пластическими веществами. СП у человека протекает параллельно с собственным, совершенствует и существенно расширяет пищеварительные процессы путем увеличения потоков поступающих в организм нутриентов. Это нутриенты собственного пищеварения, модифицированные микрофлорой нутриенты, модифицированные микрофлорой балластные вещества, продукты жизнедеятельности бактерий и сами бактерии как источник пищевых ингредиентов. Полученные данные о характере и процессах СП дают нам основание дополнить теорию А.М. Уголева об этапах пищеварения в тонкой кишке человека.

Учитывая, что собственное пищеварение и СП – единый, взаимосвязанный и взаимопротекающий процесс, можно считать, что усвоение пищи организмом человека осуществляется в 4 этапа: ПП – пристеночное СП – МП – всасывание. Полостное тонкокишечное пищеварение происходит под действием панкреатических ферментов, желчи и ферментов просветной микрофлоры, пристеночное СП – преимущественно под влиянием ферментов мукозной микрофлоры биопленок, а МП – с участием кишечных ферментов.

Если сопоставить полученные нами данные о процессах СП с механизмами собственного пищеварения, то пищеварительный конвейер человека можно представить в виде схемы на рисунке 1.



Из изложенного становится понятным, какие существенные изменения в организме человека могут возникнуть при нарушении СП.

Нарушения СП

Нарушения СП связаны с дисбактериозом различных отделов пищеварительного тракта, возникающим вследствие его воспалительно-эрозивно-язвенных поражений, патологии панкреатобилиарной системы, длительного лечения антибактериальными препаратами, иммунодефицита.

Расстройства ферментации углеводов, белков и жиров дисбиотической микрофлорой, приводящие к усилению процессов брожения и гниения в различных отделах пищеварительного тракта, способствуют увеличению образования токсических веществ и ухудшению основных положительных функций нормофлоры, появлению эндотоксина грамотрицательных бактерий, нарастанию численности условно-патогенных микроорганизмов, усиливающих морфофункциональные изменения в органах пищеварения, связанные с фоновой патологией и дисбактериозом.

Факторами, предрасполагающими к расстройству СП, служат нарушения моторики кишечника, избыточное поступление микрофлоры в тонкую кишку, нарушения кишечного пищеварения и всасывания, воспалительные заболевания кишечника и патология иммунной системы.

Нарушение моторики тонкой кишки вызывают:

- а) сужения кишки вследствие воспалительных процессов, опухолей и спаек;
- б) нарушения пропульсивной функции, возникающие при склеродермии и псевдообструкции;
- в) стазы в кишечных петлях после оперативных вмешательств с наложением межкишечных анастомозов (синдром слепой петли).

Избыточному поступлению условно-патогенной микрофлоры в тонкую кишку способствуют:

- а) желудочная ахилия или длительный прием омепразола;
- б) резекция или недостаточность илеоцекального клапана.

Нарушения кишечного пищеварения и всасывания развиваются при:

- а) заболеваниях тонкой и толстой кишок;
- б) пострезекционном синдроме короткой тонкой кишки;
- в) заболеваниях поджелудочной железы и печени, сопровождающихся недостаточностью панкреатических ферментов и желчи.

Причинами иммунодефицита могут быть:

- а) врожденная гипогаммаглобулинемия;
- б) вторичная иммунная недостаточность (СПИД, лимфома западного типа, болезнь тяжелых α-цепей и др.).

Все перечисленные причины вызывают избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и дисбиоз толстой кишки. В просвете кишечника происходят пролиферация условно-патогенных микроорганизмов и подавление симбионтной флоры. В результате физиологическая система ассимиляции пищевых веществ в тонкой кишке нарушается вследствие конкурентного метаболизма химуса микробиотой. В просвете кишечника начинают преобладать гнилостные и бродильные процессы.

Клинические симптомы нарушения СП в кишечнике

Вследствие преждевременной деконъюгации первичных желчных кислот и образования вторичных желчных кислот, вызывающих гиперсекрецию воды и электролитов в просвет кишечника, появляется диарея. В

Таблица 1. Клиническая характеристика нарушений ПП, МП, СП и всасывания в кишечнике

Симптомы	Нарушение			
	ПП	МП	СП	всасывания
Диарея	+/-	++	++	+++
Полифекалия (>300 г/сут)	+++	+/-	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+	+++
Непереносимость дисахаридов	-	+++	-	-
Нарушение трофики (снижение веса тела, гиповитаминозы и др.)	+/-	+/-	-	+++
Остеопороз	-	-	-	+++
Снижение уровня железа в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение содержания витамина В ₁₂ в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение уровня холестерина в сыворотке крови	-	-	+	+++
Тест с d-ксилозой	Норма	Норма	Норма	Снижено всасывание d-ксилозы
Тест с лактозой	Норма	Гиполактазия	Норма	Норма
Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки	Норма	Могут быть признаки атрофии	Могут быть признаки атрофии	Признаки атрофии
Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке	+/-	+	+++	++

Условные обозначения: +++ – симптом является характерным; ++ – симптом встречается часто; + – симптом наблюдается редко; +/- – симптом не является характерным; - – симптом не встречается

результате избыточной потери желчных кислот с калом возможно развитие желчнокаменной болезни. Бактериальные токсины, протеазы, другие метаболиты, например фенолы, биогенные амины, бактерии могут связывать витамин В₁₂, что ведет к анемии. Избыточная микробная флора может приводить к повреждению эпителия тонкой кишки, т. к. метаболиты некоторых микроорганизмов обладают цитотоксическим свойством. Наблюдаются уменьшение высоты ворсинок, углубление крипт, а при электронной микроскопии можно видеть дегенерацию микроворсинок, митохондрий и эндоплазматической сети. Дефицит желчных кислот способствует появлению стеатореи. Нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, D и К.

В таблице 1 приведены основные особенности клинических проявлений нарушений ПП, МП, СП и всасывания. Видно, что для нарушения СП особенно характерен избыточный рост бактериальной флоры в тонкой кишке, с которым связаны диарея и другие клинические симптомы, свойственные недостаточной ассимиляции пищевых веществ в кишечнике.

Лечение

Лечение нарушений СП должно осуществляться с учетом особенностей основного заболевания. Принципы терапии показаны на рисунке 2.

Антибиотики. Применение антибиотиков — основных виновников подавления симбионтной микробиоты должно быть ограничено абсолютными и относительными показаниями. Абсолютными показаниями к назначению антибиотиков служат бактериемия и угроза энтерогенного сепсиса, причина которых — нарушение барьерной функции кишечника. Препаратами выбора являются антибиотики широкого спектра действия, к которым чувствительны обнаруженные в крови микробы.

Относительные показания к применению антибиотиков могут появиться при избыточном бактериальном



росте патогенной микробной флоры в просвете тонкой кишки (пострезекционный синдром короткой тонкой кишки, спаечная болезнь, общая вариабельная гипогаммаглобулинемия, целиакия, не отвечающая на строгое следование аглютиновой диете и др.). Однако лечение следует начинать с применения кишечных антисептиков, которые оказывают менее губительное влияние на симбионтную микробную флору, чем антибиотики. К ним относятся нифуроксазид, нитроксалин, фуразолидон и др. Антибактериальные препараты назначают в течение 10–14 дней. Применение антибиотика оправданно в качестве резервного средства.

Бактериальные препараты. Препараты, в состав которых входят живые микроорганизмы, оказывающие благоприятные эффекты на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина путем оптимизации его микробиологического статуса, именуются **пробиотиками**. Концептуальная основа терапии пробиотиками хорошо обоснованна [10]. Терапия бактериями может повысить эффективность полезных функций нормальной микрофлоры. Этого можно достигнуть путем использования питательных сред, полезных для симбионтов. Последние в свою очередь могут подавлять или стимулировать врожденную иммунную систему, в частности защитные Т-клеточные ответы, а также способны конкурентно подавлять химическую сигнализацию патогенных микробов.

Пробиотические препараты не могут полностью соответствовать разнообразию человеческой микрофлоры и продуктов питания. Тем не менее они обладают неопределимыми преимуществами перед традиционными фармакологическими средствами, применяемыми в лечении воспалительных заболеваний кишечника, системных аутоиммунных, аллергических и метаболических нарушений (отсутствие системных побочных эффектов и др.).

В основном применяются хорошо изученные и полезные для организма представители симбионтной кишечной микрофлоры — бифидобактерии и лактобациллы. Не умаляя значения указанных микроорганизмов, мы склонны считать, что перспективы создания новых видов пробиотиков будут также связаны с бактероидами, эубактериями и фузобактериями. Учитывая физиолого-биохимическую активность указанных бактерий, можно ожидать не меньшего, чем от регуляции численности бифидобактерий и лактобацилл, влияния на их численность. Поэтому представляется перспективной разработка пробиотиков и пребиотиков на основе этой группы бактерий.

В кишечнике человека выживает 1–10% вводимых клеток интродуцентов нормальной микрофлоры, которые способны хотя бы временно поддерживать ее физиологическую функцию. Наиболее часто используется пробиотик бифидобактерии бифидум. Курс лечения должен длиться 1–2 мес.

Пребиотики, синбиотики и постбиотики. Другой метод терапии заключается в обеспечении организма человека и в частности эпителиальных клеток кишечника продуктами метаболизма нормальных микроорга-

низмов и субстратами, способствующими поддержанию жизнедеятельности полезных микробов, т. е. пребиотиками. К ним относят различные фруктоолигосахариды, инулин, лактулозу и др. Дополнение пищевого рациона пребиотиками увеличивает концентрацию КЖК в кишечнике и тем самым улучшает его анатомическую структуру и моторно-эвакуаторную функцию. Пребиотики можно доставлять в организм в составе синбиотиков, включающих живые пробиотические бактерии и комплексные добавки, используемые микробиотой в качестве источника энергии и роста.

Наконец, можно применять пробиотики-дериваты (постбиотики) – селективные компоненты метаболизма бактерий – КЖК, а также нежизнеспособные бактериальные клетки, компоненты их клеточной стенки и ДНК. В этих случаях можно избегать риска сепсиса и других потенциальных осложнений, связанных с лечением пробиотиками. Особенно это касается больных с нарушенной барьерной функцией кишечника. Многолетние результаты изучения нормальной микрофлоры кишечника свидетельствуют о том, что при нарушении функционирования симбиотической системы «человек – микробиота» в восстановлении функций нуждаются обе подсистемы. Решающее значение при целенаправленной терапии могут иметь как те или иные пробиотические препараты, так и низкомолекулярные микробные сигнальные экзометаболиты, регулирующие межмикробные и молекулярно-клеточные взаимоотношения по принципу «чувства кворума» (quorum sensing) и cross talking. Из пребиотиков наиболее известна лактулоза.

Регуляторы кишечного пищеварения и моторики. Улучшению СП способствуют правильно подобранная диета и применение ферментных препаратов. При заболеваниях кишечника, сопровождающихся диареей, диетическое питание должно восстанавливать нарушенную перистальтику, уменьшать секрецию воды и электролитов в просвет кишки. Набор продуктов должен соответствовать по составу и количеству пищевых веществ ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. Диета должна быть механически и химически щадящей, содержать повышенное количество белка, из нее исключаются тугоплавкие жиры и продукты, к которым снижена толерантность. Этим требованиям практически полностью отвечает диета № 4б.

Хорошим терапевтическим эффектом обладают ферменты поджелудочной железы. Для уменьшения метеоризма, как правило, наблюдающегося при нарушении СП, дополнительно назначают симетикон. Восстановлению нарушенной пропульсивной функции кишечника способствуют лоперамид и тримебутин.

Энтеросорбенты. Эта группа препаратов не угнетает нормальную микрофлору кишечника, адсорбирует внутрипросветную условно-патогенную микрофлору и ее токсины. Препараты назначаются короткими курсами – от 5 до 10 дней. Энтеросорбенты применяются только в виде монотерапии, т. к. они могут инактивировать действие других препаратов. К ним относятся: смектит диоктаэдрический, лигнин гидролизный, лактофилтрум, метилкремниевой кислоты гидрогель, кремния диоксид коллоидный.

Стимуляторы реактивности организма. Для повышения реактивности организма ослабленным больным целесообразно применять глутамил-триптофан, сок травы эхинацеи пурпурной и другие иммуностимулирующие средства. Курс лечения должен продолжаться в среднем 4 нед. Одновременно назначают витаминные.

Профилактика

Первичная и вторичная профилактика нарушений СП представляет собой одну из важных задач здравоохранения, направленных на оздоровление населения. Ее решение связано с улучшением экологии, питания, рациональным применением антибактериальных и других препаратов, вызывающих дисбактериоз. Принципиально иное решение проблемы борьбы с дисбактериозом, направленное на профилактику многих болезней и увеличение продолжительности жизни населения, т. е. претворение в жизнь идей И.И. Мечникова, связано с применением в составе пищевого рациона полезной микрофлоры и олигосахаридов, необходимых для ее роста.

Заключение

По мере расширения наших представлений о кишечной микробиоте и СП становятся все более очевидными 3 направления реализации этих знаний. Во-первых, необходимо оберегать собственную микробиоту от вредных факторов внешней среды. Во-вторых, следует продолжать изучать качественные и количественные характеристики микробиоты, используемой для создания лекарственных препаратов и продуктов функционального питания, добиваясь их соответствия реальным потребностям организма. В-третьих, необходимо создавать новые пробиотики и другие формы биопрепаратов, ориентируясь на разнообразные виды симбиотной кишечной микрофлоры.

Литература

1. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease // *Nature*. 2007. Vol. 449. P. 811–818.
2. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science*. 2006. Vol. 312. P. 1355–1359.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 306 с.
4. Madara J.L., Nash S., Moore R. et al. Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease // *Monogr Pathol*. 1990. Vol. 31. P. 306–324.
5. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.М. Энзиматический барьер тонкой кишки // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 1992. № 78 (8). С. 1–20.
6. Бондаренко В.М., Рыбиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // *Журн. микробиол.* 2010. № 1. С. 92–100.
7. Madsen K., Cornish A., Soper P., et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. P. 580–591.
8. Pull S.L., Doherty J.M., Mills J.C. et al. Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. Vol. 102. P. 99–104.
9. Чернин В.В., Парфенов А.И., Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Червинец В.М. Симбиотное пищеварение человека. Тверь: Триада, 2013. 232 с.
10. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбиотной кишечной микрофлоры // *Тер. арх.* 2012. № 83 (2). С. 5–10.