

КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. И. И. МЕЧНИКОВА

Ерофеев Н. П., Радченко В. Г., Селиверстов П. В.

**Клиническая физиология
толстой кишки.
Механизмы действия
короткоцепочечных
жирных кислот в норме
и при патологии**

Монография

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2012

Ерофеев Н.П.

E78 Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии: монография / Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В.; Ком. по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургский гос. ун-т, Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова. – Санкт-Петербург: Форте Принт, 2012. – 56 с.

ISBN 978-5-905757-14-3

Толстая кишка играет значимую роль в поддержании локальных и системных гомеостатических функций организма человека. Появление нового высокотехнологичного препарата Закофальк® продиктовало необходимость значительно расширить и углубить представления об основных процессах, происходящих в толстой кишке на органном, клеточном и субклеточном уровнях в норме и при патологии.

Настоящая монография представляет интерес для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов, клинических фармакологов, физиологов, ординаторов, аспирантов и студентов медицинских факультетов.

Монография разработана профессором Н. П. Ерофеевым, Санкт-Петербургский государственный университет; профессором В. Г. Радченко и ассистентом П. В. Селиверстовым, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова.

Художественное оформление – Д. Мушинский.

Рекомендовано к печати проблемной комиссией «Медико-социальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней органов пищеварения» СЗГМУ им. И. И. Мечникова, протокол № 3, от 24.05.2012 года.

Утверждено Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 29 июня 2012 года.

Рецензенты: Е. И. Ткаченко, з.д.н. РФ, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СЗГМУ им. И. И. Мечникова, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; О. А. Саблин, д.м.н., профессор, заведующий отделом терапии и профпатологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России.

УДК 616.345
ББК 54.133

© Ерофеев Н. П., Радченко В. Г.,
Селиверстов П. В., 2012

ISBN 978-5-905757-14-3

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| Внутренняя среда организма и роль толстой кишки в гомеостазе | 4 |
| Локализация толстой кишки в брюшной полости | 5 |
| Структура и функции толстой кишки человека | 7 |
| Кровоснабжение толстой кишки | 15 |
| Лимфоток в толстой кишке | 16 |
| Функциональная анатомия колоноцитов | 16 |
| Структура и функция плотного контакта | 16 |
| Организация абсорбции воды, натрия и других ионов в толстой кишке | 19 |
| Призматический колоноцит – основная клетка абсорбции в толстой кишке | 20 |
| Клинический аспект теоретических знаний абсорбции и секреции в колоноците | 29 |
| Двигательная активность толстой кишки | 32 |
| Дефекация | 32 |
| Структура и функциональная значимость микробиоты толстой кишки | 33 |
| Состав микрофлоры | 33 |
| Распределение и локализация микробиоты в толстой кишке | 35 |
| Функции микрофлоры толстой кишки | 35 |
| Короткоцепочечные жирные кислоты – продукты жизнедеятельности микробиоты толстой кишки | 36 |
| Структура КЦЖК и их путь в организме | 36 |
| Краткая история изучения КЦЖК | 38 |
| Физиологические эффекты и клинические проявления действия короткоцепочечных жирных кислот в организме человека | 39 |
| Локальные эффекты КЦЖК | 39 |
| Системные эффекты КЦЖК | 43 |
| Терапия дефицита КЦЖК при заболеваниях толстой кишки | 46 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 50 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 53 |

ВВЕДЕНИЕ

В теле человека взаимодействие между макроорганизмом и собственной микрофлорой эволюционно приобрело особенно важное значение для желудочно-кишечного тракта. Технические и концептуальные достижения последнего времени позволили достичь быстрого и значительного прогресса в определении таксономического состава, метаболических способностей и иммуномодуляторной активности микробиоты толстой кишки человека. Выявленные молекулярные механизмы деятельности микробного сообщества толстой кишки, особенно сигнальная роль короткоцепочечных жирных кислот, определили их гомеостатические функции, которые выходят за рамки традиционных представлений, что микробиота непосредственно способствует благополучию только толстой кишки. Новые теоретические и клинические знания функции микробиоты и КЦЖК ставят ее изучение в ранг неотъемлемого компонента физиологии человека. Полагаем, что дальнейшее исследование теоретических основ и клинических проявлений спектра иммуномодулирующих, противовоспалительных, антиканцерогенных, метаболических и сигнальных действий КЦЖК будет способствовать более полному выявлению механизмов, которыми можно манипулировать в терапевтических целях и управлять с помощью высокотехнологичных лекарственных средств, к которым относится Закофальк®.

Понимание механизмов действия высокотехнологичных лекарственных средств и применение их для эффективного лечения требует не только традиционного клинического подхода, но и фундаментальных знаний о структуре и функции той области организма человека, на которую направлен вектор действия фармакологического препарата.

В связи с этим кратко напомним:

- желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой единую целостную алиментарную трубку;
- функции секреции и всасывания в пищеварительной системе выполняют эпителиальные клетки, в толстой кишке – это колоноциты;
- макро- и микроструктура стенки каждого отдела системы четко соответствует выполняемой функции;
- проксимальные и дистальные отделы пищеварительной трубки имеют прямые и обратные связи;
- единство ЖКТ обусловлено едиными системными и локальными механизмами регуляции секреции, абсорбции и моторики.

Внутренняя среда организма и роль толстой кишки в гомеостазе

В организме человека успешная деятельность клеток различных органов и систем зависит от постоянства состава и объема внеклеточной жидкости, крови, неизменности физико-химических условий окружающей их околочелюточной среды. Во второй половине XIX века французский физиолог Клод Бернар обосновал по-

ложение, что у многоклеточных организмов имеется 2 среды – внешняя, в которой обитают живые существа, и внутренняя среда, которая окружает каждую клетку внутри организма. Он высказал мысль, что постоянство внутренней среды есть условие независимого существования. Толстая кишка вместе с другими физиологическими системами непрерывно обеспечивает стабильность физико-химических условий всех жидкостных компартментов организма, поддерживая гомеостаз.

★ Толстая кишка является не только одним из органов выделения, но на конечном участке пищеварительной системы человека возвращает в порталный кровоток важнейшие ионы, например, натрия, хлора и другие, а также воду до их экскреции с фекальными массами, что обеспечивает участие колоноцитов толстой кишки в поддержании постоянства осмоляльности крови и выполнение ею осморегулирующей функции. Таким образом, колоноциты и плотные контакты между ними управляют интенсивностью абсорбции воды и электролитов и выступают в роли органа локального и системного водно-солевого гомеостаза.

★ Толстая кишка имеет собственный локальный механизм транспорта ионов натрия из просвета кишки в интерстициальную жидкость. Такое перемещение ионов натрия совершается против осмотического градиента Na^+/K^+ насосом, который встроен в базолатеральную часть плазматической мембраны колоноцитов. Для обеспечения работы Na^+/K^+ насоса необходима энергия АТФ. АТФ синтезируется в митохондриях колоноцита путем β -окисления короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). В свою очередь КЦЖК вырабатываются собственной микробиотой толстой кишки путем ферментации олиго-, ди- и полдисахаридов.

★ Толстая кишка участвует в гомеостазе, осуществляя **эксреторную** функцию: освобождает организм от конечных продуктов обмена, чужеродных и токсичных веществ, солей и органических соединений, поступивших с пищей или образовавшихся в ходе метаболизма.

★ Толстая кишка выполняет ряд **неэксреторных** функций. Они направлены на поддержание постоянства электролитного состава крови за счет абсорбции солей натрия и осмотически связанной с ними воды, неизменное содержание других катионов и анионов в плазме крови, стабилизации кислотно-основного состояния крови, ее pH.

★ Толстая кишка выполняет **инкреторную** функцию, упомянутая функция обеспечивается секрецией эндокриноцитами толстой кишки в кровь биогенных аминов и пептидных гормонов: серотонина, соматостатина, вазоинтестинального полипептида (ВИП), глюкагоноподобного пептида-1, пептида YY и др.

★ Микробиота толстой кишки выполняет роль уникального естественного ферментативного **биореактора**.

Локализация толстой кишки в брюшной полости

Толстая кишка у человека (intestinum crassum) является конечным отделом пищеварительной системы. Началом толстой кишки считается место впадения тонкой кишки в слепую кишку (илеоцекальный угол) в правой подвздошной области. У взрослых длина толстой кишки колеблется от 1 до 1,5 метров, диаметр ее в начальной части 6–7 см и в конечной – 3–4 см.

Толстую кишку (colon) разделяют на следующие части (рис. 1), каждая из которых имеет особенности строения и функции: слепая кишка (caecum); червеобразный отросток (appendix vermiformis); восходящая ободочная кишка (colon ascendens); поперечная ободочная кишка (colon transversum); нисходящая ободочная кишка (colon descendens); сигмовидная кишка (colon sigmoideum); прямая кишка (rectum).

По положению в брюшной полости толстая кишка имеет вид обода, отсюда она и получила название ободочной кишки. Отдел кишки, который располагается в брюшной полости на передней поверхности крестца вначале несколько слева от средней линии, а далее книзу занимает срединное положение, называется прямой кишкой.

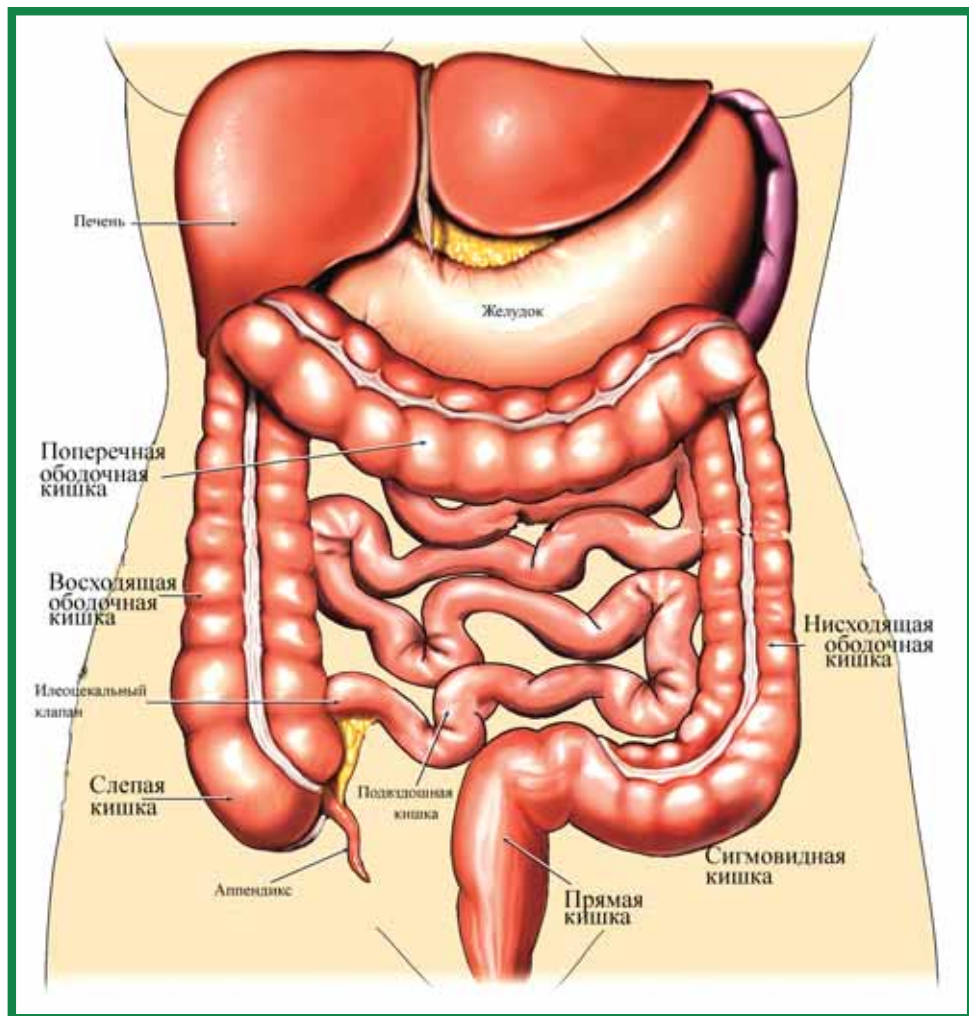


Рис. 1. Локализация толстой кишки человека (вид спереди)

Структура и функции толстой кишки человека

Стенка толстой кишки на всем протяжении имеет стандартную структуру и образована **слизистой оболочкой, подслизистой основой, мышечной и серозной оболочками**. Рельеф внутренней поверхности ободочной кишки обладает рядом особенностей:

а) наблюдается большое количество полулунных циркулярных складок, значительно увеличивающих ее площадь. В образовании складок принимают участие все слои стенки кишки, но в области лент (taenia coli) складки отсутствуют, поэтому складки носят полулунный характер;

б) на внутренней поверхности **отсутствуют ворсинки**, поэтому поверхность слизистой оболочки является относительно гладкой по сравнению с тонкой кишкой (рис. 2);



Рис. 2. Схема слизистой оболочки тонкой и толстой кишки.

в) слизистая оболочка имеет большое количество кишечных крипт (желез) (рис. 2, 3), которые представляют собой трубчатые углубления в слизистой оболочке.

Крипты толстой кишки глубже, шире и многочисленнее, чем тонкой, и содержат большое количество бокаловидных экзокриноцитов, из-за чего крипты на срезе имеют дырчатый вид (рис. 4). Крипты распространяются до мышечной пластинки слизистой оболочки и служат местом для деления и регенерации всех эпителиальных клеток кишки путем пролиферации и дифференцировки их из стволовых (недифференцированных) клеток, находящихся в глубине крипты (рис. 3, 5). Стволовые клетки в криптах при таком расположении их надежно защищены от действия

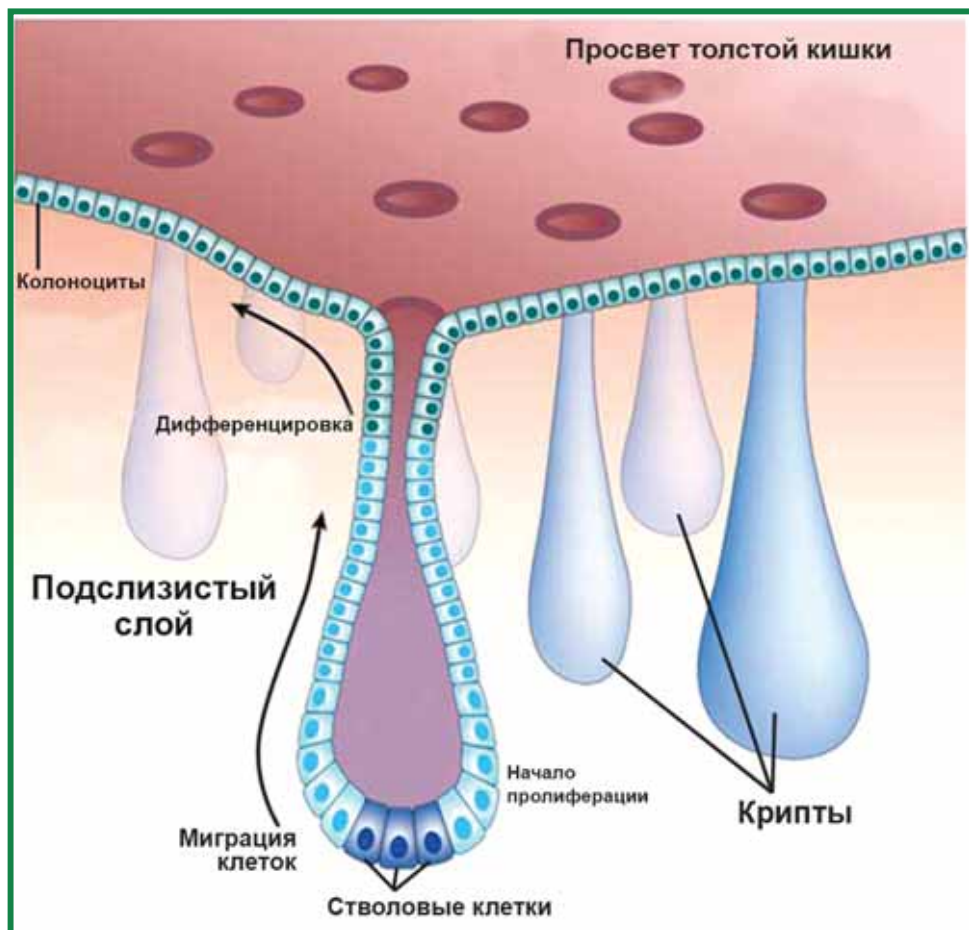


Рис. 3. Локализация крипт в слизистой толстой кишки

пищеварительных ферментов. Пролиферация кишечного эпителия ограничена пределами крипт. Отсюда клетки мигрируют в сторону просвета кишки и замещают на поверхности слизистой колоноциты, утраченные вследствие старения и естественной убыли (рис. 3).

Слизистая оболочка толстой кишки представлена одним слоем **поляризованных** (имеющих полярность, заряд) **эпителиальных клеток**. Эпителиальные клетки покрывают всю поверхность слизистой оболочки между криптами и выстилают сами крипты. Основную массу эпителиоцитов составляют призматические (столбчатые) клетки – **колоноциты** (рис. 5).

Призматические клетки имеют **каемку**, образованную микроворсинками (рис. 3), которые формируют **абсорбирующую** поверхность кишки. Поэтому призматические колоноциты так и называются – **абсорбирующие**.

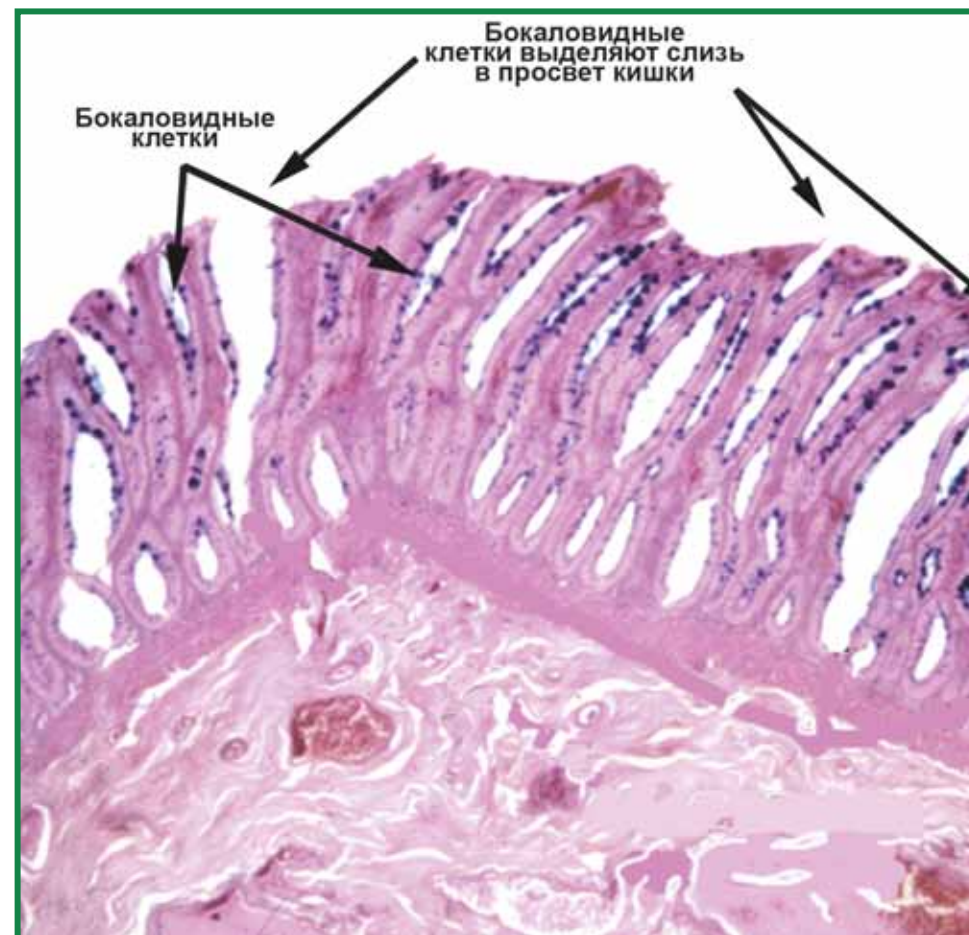


Рис. 4. Бокаловидные клетки в составе эпителия слизистой толстой кишки

Абсорбция означает совокупность процессов, обеспечивающих перенос воды и других веществ из просвета толстой кишки через апикальную мембрану колоноцита в его цитозоль, а затем через базолатеральную мембрану в интерстициальную жидкость, кровь и лимфу. Процессы **секреции** имеют противоположное абсорбции направление транспорта воды и иных веществ из кровеносных капилляров и интерстициального пространства в просвет кишки.

Функция всасывания слизистой толстой кишки существенно меньше, чем у тонкой кишки, так как:

- снижено количество призматических клеток эпителия;
- отсутствуют ворсинки на апикальной поверхности;
- микроворсинки имеют меньшую высоту, поэтому слой каемчатого апикального эпителия тонкий.

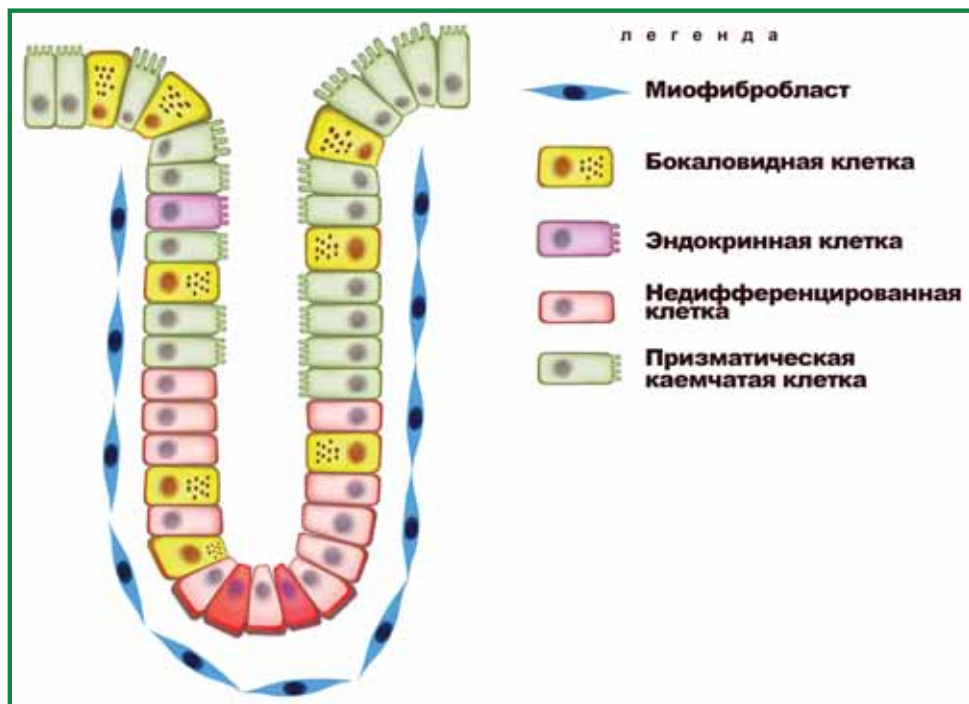


Рис. 5. Схема состава клеток крипты слизистой толстой кишки

Колоноциты обладают несколькими уровнями защиты от механических, химических, иммунных и других воздействий со стороны просвета толстой кишки (рис. 6).

Слизистая оболочка толстой кишки постоянно подвергается воздействию физических, химических и иммунных раздражителей, остатками непереваренной пищи и прочим и у здорового человека остается неповрежденной. Существующий **естественный барьер защиты эпителиального слоя толстой кишки выполняет функцию колонопротекции**. Морфологический и функциональный защитный каркас над колоноцитами напоминает многоэтажный дом, состоящий из 3 основных слоев, в которых конструкционным материалом являются специальные гликолизированные белки и липиды, слизь и вода.

Первый уровень колонопротекции и естественный барьер защиты (со стороны просвета) – это **неперемешивающийся водный слой** (рис. 6). Он сохраняет свою структуру даже при интенсивных перистальтических сокращениях и облегчает движение растворимых гидрофильных веществ в направлении апикальной мембраны колоноцита, одновременно мешая прохождению жирорастворимых молекул.

Второй барьер защиты – **слой слизи**, который является продуктом деятельности бокаловидных колоноцитов и на поверхности образует непрерывный неперемешиваемый слой. Структурообразующим и функциональным компонентом слизи являются

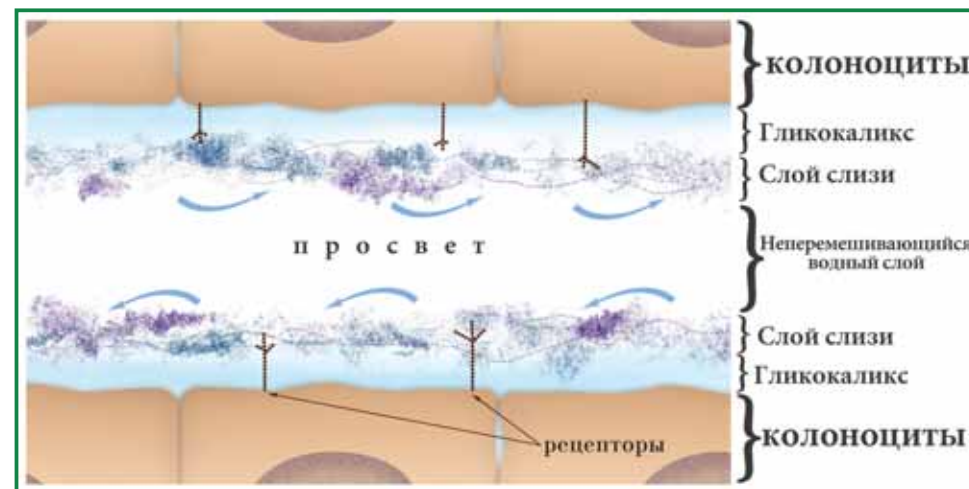


Рис. 6. Локализация барьеров защиты апикальной мембраны колоноцита

шесть типов муцинов (от англ. mucus – слизь) с высокомолекулярной массой в тысячи кДа. В составе муцинов значительное место занимают углеводы (50–80% от массы молекулы), образующие разветвленные олигосахаридные цепочки, которые объединены огликозидной связью с белком. Существенными компонентами этого защитного барьера являются: иммуноглобулины A1 и A2, связанные с гликопротеинами слизи (рис. 7). Важным физиологическим свойством слизи, которое определяет ее функциональное предназначение, является физическое состояние геля. Гель – это система, в которой все макромолекулы соединяются друг с другом поперечными связями, что приводит к образованию макромолекулярного сита. К тому же слизь толстой кишки не растворяется ни в воде, ни в физиологическом растворе и даже не очень набухает в них. Примечательно, что такое физическое состояние геля исключает резкое и быстрое изменение объема, а если объем и меняется, то это происходит так медленно, что почти не обнаруживается. Слизь в толстой кишке ведет себя, с одной стороны, как жидкость, то есть она обладает свойством текучести, а с другой стороны, она имеет свойство твердого тела, так как она может выдерживать определенную нагрузку. Сложная конструкция муцинов, входящих в состав слизи, связана не только с функцией защиты от механических повреждений эпителиальных клеток. Слизь защищает колоноциты от проникновения во внутреннюю среду организма бактерий, вирусов и токсинов. Слизь также играет роль селективного фильтра, поскольку величина его пор не пропускает к поверхности слизистой молекулы размером более 1 кДа. У отдельных людей компоненты муцинов имеют индивидуальные различия.

Третий барьер защиты – **углеводная оболочка**. Призматические клетки синтезируют гликопротеины, которые накапливаются в везикулах у апикальной поверхности колоноцита. Гликопротеины выделяются из везикул в просвет кишки и являются составной частью вязкого желеподобного сплошного слоя, который называется **углеводная оболочка – гликокаликс** (γλυκύ, греч.- сладкий и calix,

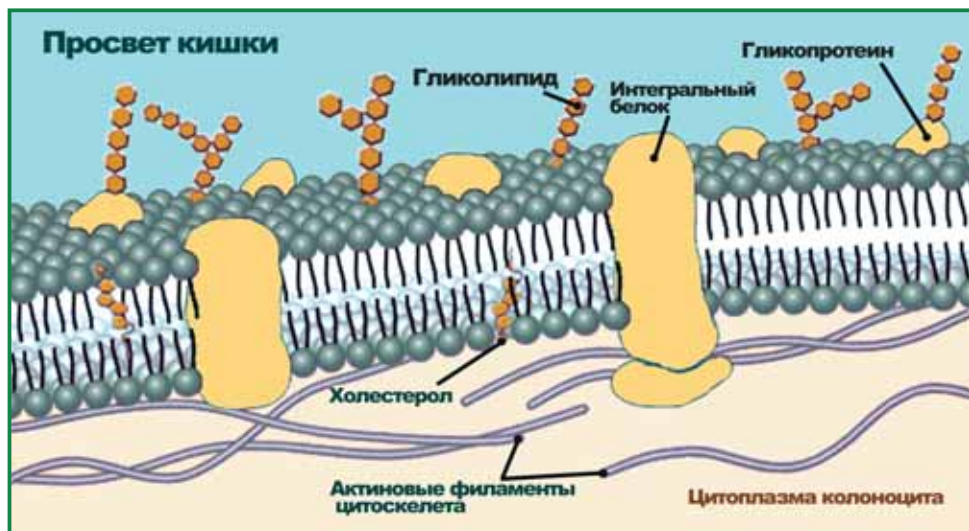


Рис. 7. Схема расположения компонентов углеводной оболочки

лат. – кубок, чаша (рис. 7). Основные компоненты этого слоя представлены углеводами: мембранными гликолипидами (заякорены в апикальную мембрану колоноцита), гликопротеинами и надмембранными частями периферических и интегральных белков (рис. 7), почему слой и получил название – углеводная оболочка. Указанные элементы образуют сеть филаментов (нитей), свободные концы которых (подобно антеннам) направлены в просвет толстой кишки. Слой углеводной оболочки является динамичной структурой со свойствами текучести: входящие в ее состав глико-протеины и липиды способны перемещаться вдоль апикальной мембраны колоноцита и внедрены в вышележащий слой слизи. Иными словами, гликокаликс обеспечивает взаимодействие апикальной мембраны колоноцита с другими эпителиальными клетками и со средой, находящейся в полости толстой кишки.

Углеводная оболочка постоянно обновляется и не только защищает апикальную мембрану колоноцита от механических и других повреждений, но и является источником энергетических субстратов для нормальной микрофлоры толстой кишки.

Толщина углеводной оболочки составляет примерно 100–500 нм. Следует иметь в виду, что и сам эпителиальный слой представляет собой защитный барьер, который включает апикальную мембрану, структурные особенности которой блокируют пассаж в цитоплазму колоноцита макромолекул. Кроме этого, в состав субэпителиального слоя и собственной пластинки входят лимфоидная ткань, Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, которые обеспечивают адекватную иммунную защиту и обеспечивают пиноцитоз, фагоцитоз и трансцитоз.

► **Функции углеводной оболочки (гликокаликса):**

★ *Функция отбора, селекции веществ, двигающихся из просвета толстой кишки в направлении к апикальной мембране колоноцита.* Углеводная оболочка благодаря

особенностям структуры (размер пор между нитями и гидрофильность) и отрицательному заряду позволяет воде, растворимым в ней веществам, например короткоцепочечным жирным кислотам (КЦЖК), лекарствам, небольшого размера ионам (натрий, хлор, водород, бикарбонат) и дыхательным газам (кислород, двуокись углерода) свободно проникать к апикальной мембране колоноцита. Гликокаликс в этом смысле выполняет роль **селективного фильтра**, который сортирует по размерам вещества и способствует их беспрепятственному достижению апикальной мембраны для участия в клеточном метаболизме. При этом апикальная мембрана благодаря конструктивным особенностям углеводной оболочки практически недоступна для многих высокомолекулярных соединений, например токсинов, бактериальных тел и других. В то же время гликокаликс легко проницаем для молекул тех питательных веществ, для которых в его пространстве имеются соответствующие ферменты. Избирательность для движения сквозь гликокаликс разных веществ связана еще и с тем, что углеводные части гликопротеинов и гликолипидов придают его поверхности **отрицательный заряд**. Благодаря этому свойству процессы переноса положительно заряженных веществ, например ионов натрия в сторону апикальной мембраны колоноцитов, приобретают направленный (векторный) характер.

★ *Функция барьера (защиты).* Структурные особенности углеводной оболочки (наличие отрицательного заряда и минимальные расстояния между соседними филаментами, лимитируют проникновение из просвета кишки макромолекул, антигенов, токсинов и служат барьером для проникновения их в колоноциты (значит, и во внутреннюю среду организма).

★ *Функция распознавания химических сигналов и адгезии.* Гликопротеины углеводной оболочки как детекторы выступают наружу словно антенны (рис. 7), обеспечивают распознавание мигрирующих из тонкой кишки химических сигнальных веществ и клеток, а также адгезивное взаимодействие с ними. Эту функцию выполняют рецепторные белковые комплексы (высокоспецифические сайты), которые располагаются на конечных участках гликопротеинов для связи с лигандами (например, с Закофальком). Гликопротеины также выполняют роль рецепторов гормонов и гистосовместимости. Функция распознавания химических сигналов делает углеводную оболочку участником контроля поступления значимых для обеспечения метаболизма колоноцитов молекул, управлять проницаемостью апикальной мембраны, превращать внешние сигналы во внутриклеточные, а также связывать молекулы межклеточного матрикса с цитоскелетом колоноцита.

★ *Функция непрерывного конвейерного процесса трансэпителиального обмена между просветом толстой кишки, цитоплазмой колоноцита и интерстициальной жидкостью.*

Характерной особенностью супраэпителиального слоя щеточной каймы колоноцитов является высокая скорость его регенерации.

Углеводная оболочка и покрывающая ее слизь абсорбируют из просвета кишки ферменты. Эти ферменты гидролизуют не переваренные в тонкой кишке полисахариды, липиды, в том числе КЦЖК. Последние затем служат субстратом для обеспе-

чения жизнедеятельности микрофлоры толстого кишечника и транспортируются через апикальную мембрану колоноцитов в цитоплазму.

На всем протяжении толстой кишки относительное количество призматических клеток по отношению к другим колоноцитам слизистой остается постоянным и уменьшается лишь с возрастом человека. Жизненный цикл типичного колоноцита составляет около 4–6 дней.

Между эпителиальными клетками крипт слизистой оболочки находятся многочисленные **бокаловидные экзокриноциты** (рис. 3, 5), их количество больше чем в тонкой кишке. Эти клетки секретируют слизь, и она выводится в просвет толстой кишки. Слизистый секрет – продукт подавляющего количества бокаловидных экзокриноцитов толстой кишки (по сравнению с количеством других клеток эпителия), увлажняет ее поверхность, защищает от травмирования, замедляет слушивание колоноцитов и облегчает прохождение формирующихся в этом отделе каловых масс.

Среди других клеток слизистой оболочки отметим наличие **недифференцированных клеток**. Недифференцированные клетки расположены в глубине крипт и выполняют функцию стволовых клеток. Пролиферация и дифференцировка этих клеток за счет миграции их из глубины крипт обеспечивает постоянную регенерацию призматических, бокаловидных и эндокринных колоноцитов кишечного эпителия в течение 4–6 суток (рис. 5).

Эндокриноциты входят в состав эпителия толстой кишки и представляют собой одиночные эндокринные клетки APUD- системы (рис. 5). Их функция – образование биогенных аминов и пептидных гормонов, регулирующих локальную и системную секреторную и двигательную активность в зависимости от количества и качества пищи. Эндокриноциты представлены в эпителии толстой кишки EC-, D-, D¹- и L- клетками, и они не столь многочисленны, как бокаловидные клетки. Указанные клетки синтезируют и секретируют через базальную мембрану в кровеносные капилляры гормоны: серотонин, соматостатин, вазоинтестинальный полипептид (ВИП), глюкагоноподобный пептид-1 и пептид YY. Все эндокриноциты эпителия толстой кишки составляют часть диффузной эндокринной системы (APUD system) организма человека. Гормоны – химические сигналы эндокриноцитов регулируют не только алиментарные функции, но и системные реакции целостного организма, например аппетит, голод и насыщение.

Слизистая оболочка толстой кишки располагается на **собственной пластинке**. Собственная пластинка представлена тонкими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани между криптами. Непосредственно под криптами формируется **мышечная пластинка слизистой оболочки** (рис. 2). Мышечная пластинка слизистой оболочки более развита, чем в тонкой кишке, и состоит из двух слоев. Внутренний слой более плотный, образован преимущественно циркулярно расположенными пучками гладких миоцитов. Наружный слой содержит пучки рыхло расположенных гладких миоцитов, ориентированных частично продольно, частично косо по отношению к оси кишки.

Подслизистая основа толстой кишки (рис. 2) составлена из рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой находятся кровеносные и лимфатические сосу-

ды, а также подслизистое Мейснерово (G. Meissner) нервное сплетение, одиночные лимфоидные узелки, проникающие из слизистой оболочки, жировые клетки.

Мышечная оболочка представлена двумя слоями гладких мышц: внутренним – циркулярным и наружным – продольным. Внутренний представляет сплошной непрерывный циркулярный слой мышц вокруг толстой кишки. Наружный слой мышечной оболочки в ободочной кишке имеет, как уже выше упоминалось, особенности строения. Этот слой не сплошной, и пучки гладких миоцитов в нем собраны в три плоские ленты, тянущиеся вдоль всей ободочной кишки. Мышечные ленты при сокращении укорачивают толстую кишку и создают круговую функциональную опору для циркулярного мышечного слоя, составляющего основу полулунных складок. В участках кишки, лежащих между лентами, обнаруживается лишь тонкий слой, состоящий из незначительного количества продольно расположенных пучков гладких миоцитов. Эти участки кишки образуют **вздутия (гаустры)**, взбухающие наружу. Между двумя слоями мышечной оболочки есть прослойка рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой проходят сосуды и находится межмышечное Ауэрбахово (L. Auerbach) нервное сплетение. Наружная поверхность толстой кишки представлена **серозной оболочкой**. Ее характерными особенностями являются наличие уже упомянутых трех продольных тяжей – лент (taenia coli), своеобразных поперечных «сборок» – гаустр и пальцеобразных отростков (appendices epiploicae). Эти выросты являются скоплениями жировой ткани, покрытые брюшиной.

Иннервация толстой кишки осуществляется посредством двух иннервационных механизмов: экстрамурального и интрамурального. Все отделы толстой кишки получают экстрамуральную иннервацию из симпатической (plexus mesentericus superior et inferior) и парасимпатической (n. vagus) систем. Интрамуральная нервная система состоит из подслизистого (мейснерова) и межмышечного (ауэрбахова) нервных сплетений.

Кровоснабжение толстой кишки

Источниками артериального притока толстой кишки являются две брыжеечные артерии (верхняя и нижняя), которые берут начало непосредственно от брюшной аорты (рис. 8). Верхняя брыжеечная артерия обеспечивает кровью правую половину толстой кишки. Другие отделы – часть поперечноободочной кишки, нисходящую и сигмовидную кишку, а также верхний отдел прямой кишки – снабжает кровью нижняя брыжеечная артерия. Все артериальные сосуды, питающие толстую кишку, анастомозируют между собой, образуя артериальные аркады. В целом подобные аркады образуют на всем протяжении толстой кишки так называемый краевой сосуд, от которого отходят прямые сосуды, внедряющиеся в толщу стенки кишки. Интрамуральные сосуды представляют собой непосредственное продолжение прямых сосудов. Они проникают через мышечный слой и образуют подслизистое сосудистое сплетение, от которого отходят тонкие артерии к слизистой оболочке и возвратные веточки через мышечный слой к серозной оболочке. Вены ободочной кишки соответствуют артериям и впадают в воротную вену, последняя образуется из слияния верхней брыжеечной, нижней брыжеечной и селезеночной вен.

Лимфоток в толстой кишке

Начальная лимфатическая сеть толстой кишки образована межмышечными и субсерозными лимфатическими капиллярами. Отводящие лимфатические сосуды толстой кишки также, как вены, располагаются в основном по ходу артерий. Эти сосуды отводят лимфу к центральным группам лимфатических узлов, которые находятся в брыжейке поперечной ободочной, сигмовидной и частично в брыжейке тонкой кишки. Отсюда лимфа попадает в узлы, расположенные у корня брыжейки тонкой кишки, а из них в кишечные стволы (*trunci intestinalis*) и далее в цистерну грудного протока.

Функциональная анатомия колоноцитов

Колоноцит – это структурно-функциональная единица слизистой толстой кишки. Призматические колоноциты, как другие эпителиальные клетки и супра-эпителиальный слой толстой кишки, являются пограничным барьером, разделяющим внешнюю среду (просвет кишки) и внутреннюю среду (интерстициальная жидкость) в организме человека. С другой стороны, эти же компартменты обеспечивают избирательный транспорт молекул, ионов и воды, который происходит двумя путями: трансцеллюлярный путь (через мембрану колоноцита) и парацеллюлярный путь (через плотные контакты между соседними колоноцитами) (рис. 9).

В абсорбирующем колоноците различают **апикальную мембрану**, которая обращена в просвет кишки, и **базальную мембрану**, находящуюся на стороне противоположной просвету, участок мембраны, отделяющий соседние колоноциты, называется **латеральной мембраной** (рис. 9). Базальная и латеральная части мембраны именуются также **базолатеральной мембраной**. Латеральная часть мембраны изолирует соседние колоноциты друг от друга с боковых сторон, а базальная часть той же мембраны отграничивает колоноцит от интерстициального пространства, омывается интерстициальной (межклеточной) жидкостью и соприкасается с кровеносными и лимфатическими капиллярами. На уровне апикальной мембраны два смежных колоноцита прочно скрепляются посредством **плотного контакта** (рис. 9).

Структура и функция плотного контакта

Свое название плотный контакт получил потому, что при световой микроскопии он выглядит в виде плотной структуры. Плотные контакты в области апикальной мембраны соединяют соседние колоноциты между собой (рис. 10). Плотные контакты составлены из белковых молекул семейства клаудинов, окклюдина, трицеллюлина и других.

Наличие плотных контактов вначале рассматривалось как непроницаемый барьер для движения между колоноцитами воды и ионов. Оказалось, что плотный контакт не является анатомическим барьером, а скорее каналом, проницаемость которого определяется качественным составом белковых молекул в плотных контактах, а также функциональным состоянием колоноцита. Иными словами, плотный контакт, как и колоноцит (благодаря наличию поляризованной мембраны), сохраняет

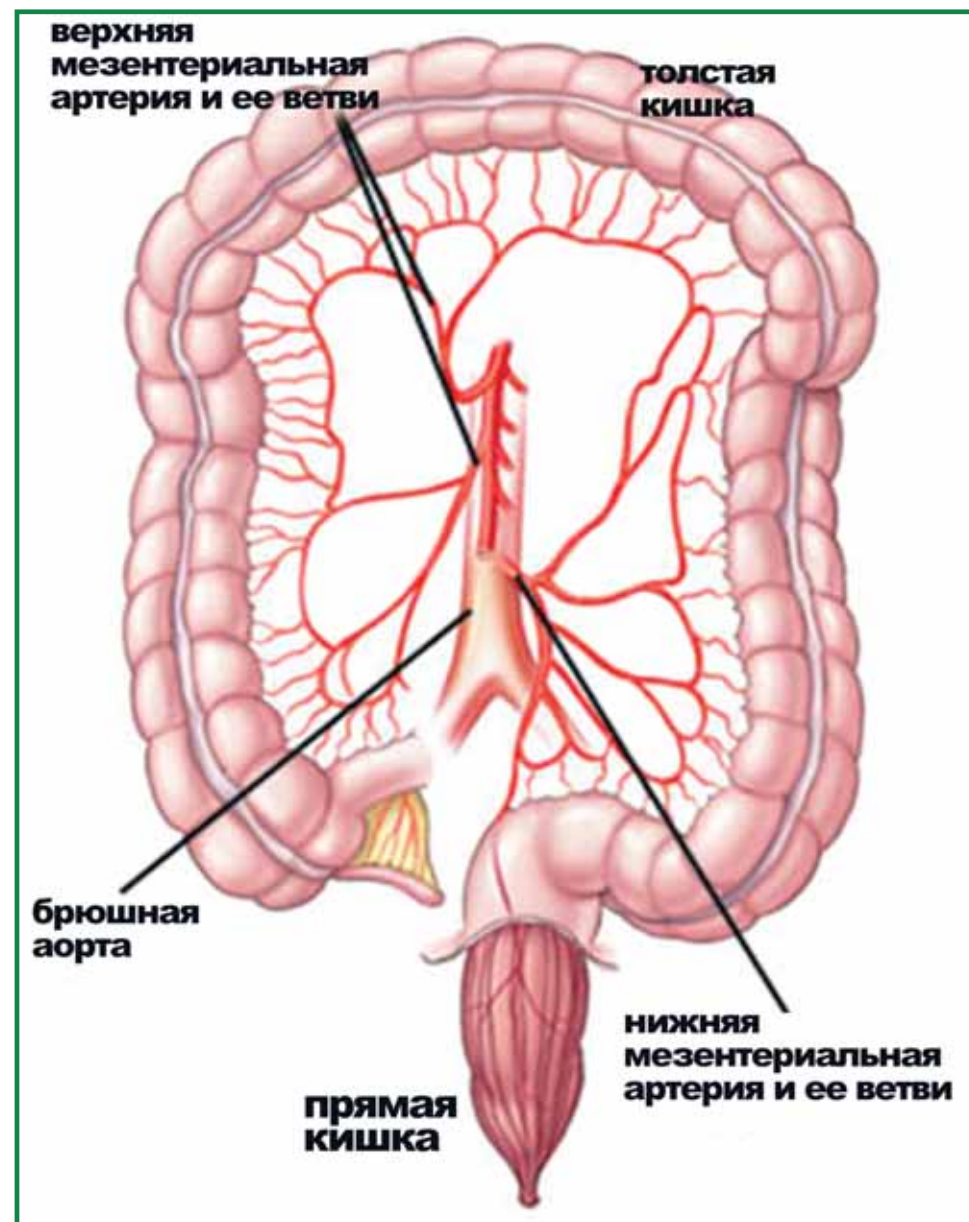


Рис. 8. Схема артериального кровообращения в толстой кишке.

и регулирует отличие физико-химического состава микросреды полости кишки и межклеточного пространства. Плотный контакт регулирует интенсивность потока по параклеточному пути и таким образом выполняет наряду с функцией барьера

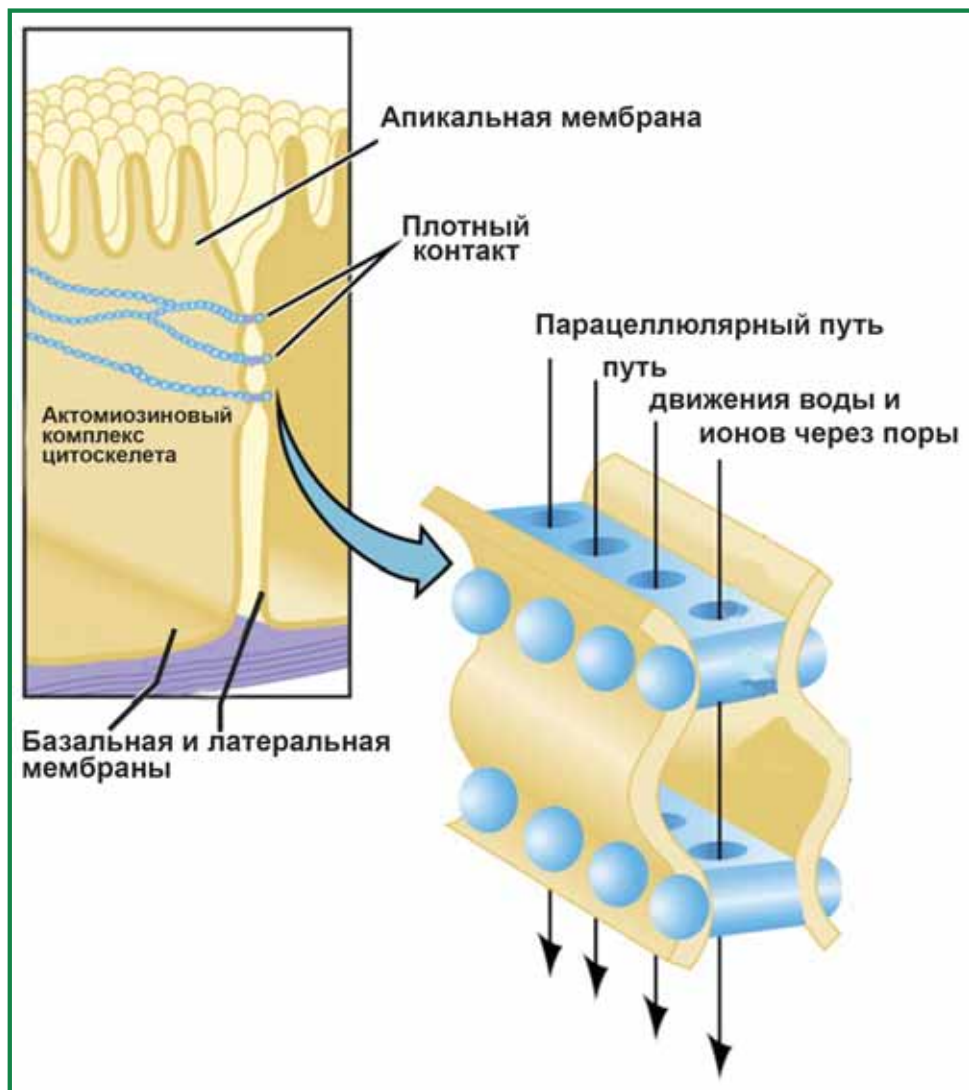


Рис. 9. Локализация и структура плотного контакта в толстой кишке

и функцию селективного фильтра. Если колоноцит находится в состоянии покоя, то расстояние между белковыми молекулами плотного контакта минимальное, и они образуют канал (водную пору) с размерами отверстия, через которое способна пройти только молекула воды (рис. 10). Показано, что клаудины -1, -3, -4, -5, -8 снижают проницаемость по парацеллюлярному пути, а клаудины -2, -7, -12 увеличивают проницаемость и их определяют как порообразующие клаудины. Во время абсорбции количество водных пор (каналов) плотного контакта и межклеточного

пространства между колоноцитами увеличивается, при этом объем смежных колоноцитов уменьшается и соответственно усиливается парацеллюлярная проницаемость. В экспериментах установлено, что если в состав плотных контактов входят белки семейства клаудинов -1, -3, -5 и -18, проницаемость плотных контактов для воды снижается, а клаудин-2 увеличивает проницаемость для катионов и воды. Причем клаудин-1 увеличивает водонепроницаемость межклеточного контакта у человека. Проницаемость поры (канала) для движения воды и малых молекул активно регулируется: с латеральной стороны каждого колоноцита белковый комплекс плотного контакта соединен с сократительными белками цитоскелета – актином и миозином (рис. 10). Сокращение и расслабление сократительных белков внутриклеточного цитоскелета таким образом управляют размерами межклеточного пространства, а значит, и проницаемостью плотного контакта.

Теоретические знания о функции плотных контактов для гастроэнтеролога – это прежде всего инструмент возможности управления абсорбцией через межклеточный контакт: делать его более или менее проницаемым для воды и других молекул. Действительно показано, что в норме (водная нагрузка, снижение концентрации глюкозы в просвете толстой кишки) и при патологии (воспаление, дисбиоз, токсины, патогенные бактерии) парацеллюлярная проницаемость изменяется. Внутриклеточные (изменения количества киназ легких цепей миозина, фосфатаз и т.п.) и внеклеточные (увеличение количества цитокинов, лейкоцитов, локальных гормонов, инкретинов в интерстициальной жидкости и т.п.) химические сигналы модулируют состав белковых молекул плотного контакта (увеличивают количество водных каналов). Цитокины и другие внеклеточные стимулы активируют актомиозиновый комплекс сократительных белков, расположенных внутри колоноцита, и таким образом снижают барьерные функции плотного контакта. И наоборот, увеличение углеводов продуктов, пре- и пробиотиков восстанавливают его водонепроницаемость.

Поры (каналы) в плотных контактах толстой кишки проницаемы для молекул диаметром 0,22–0,25 нм, это самый маленький размер пор (сравни с тощей – в этом отделе каналы пропускают молекулы диаметром – 0,75–0,8 нм). Плотные контакты между эпителиальными клетками толстой кишки имеют большую плотность (водонепроницаемость), чем аналогичные в тонкой кишке. Это препятствует значительной обратной диффузии ионов через плотные контакты, соответственно позволяя слизистой толстой кишки абсорбировать ионы натрия более полно, вопреки более высокому градиенту концентрации, чем это может быть в тонкой кишке.

► Организация абсорбции воды, натрия и других ионов в толстой кишке Пути и механизмы абсорбции веществ через колоноцит

Толстая кишка осуществляет сложное взаимодействие между процессами абсорбции, секреции и экскреции на финишном участке пищеварительной системы человека. Призматические колоноциты, располагающиеся на поверхности эпителия и в криптах, специализированы для абсорбции и секреции. Суть абсорбции заключается в возврате из просвета кишки в портальный кровоток всех полезных для жизнедеятельности организма веществ, то есть сохранении и использовании

их для пластических и энергетических целей до экскреции с фекальными массами. Вектор транспорта электролитов и воды в системный кровоток необходим для поддержания гомеостаза собственно толстой кишки и организма в целом. Секреция предусматривает удаление из цитозоля колоноцитов и кровеносных капилляров некоторых продуктов, например ионов K^+ , протонов H^+ и других, в просвет толстой кишки через апикальную мембрану.

Толстая кишка играет важную роль в сохранении энергии для функции собственных колоноцитов.

▶ Призматический колоноцит – основная клетка абсорбции в толстой кишке

Особой структурой, через которую происходит абсорбция и секреция в колоноците, является плазматическая мембрана, часть ее обращена в просвет толстой кишки. Апикальная мембрана абсорбирующих клеток специализирована для транспорта веществ, так как имеет трансмембранные каналы для хода ионов и воды. Трассами трансмембранного движения служат ионные: натриевые, калиевые, кальциевые, хлорные и водные (аквапорины) каналы, а также специальные «буксиры», роль которых исполняют транспортные белки. Движение всех молекул по указанным двум трассам происходит по электрохимическому градиенту из просвета кишки в цитозоль колоноцита, оттого и носит пассивный характер. Для пассивного транспорта не требуется затрат энергии. Далее ионы и вода из внутренней части колоноцита – цитозоля перемещаются в интерстициальную жидкость, окружающую колоноциты, а затем в порталный кровоток и лимфу. Этот путь «проложен» через базолатеральную мембрану колоноцита против градиента концентрации ионов (концентрация ионов натрия в крови выше, чем в цитозоле колоноцита), поэтому и требуются затраты энергии. Для этих целей в колоноците используется АТФ, которая обеспечивает работу Na^+/K^+ -насоса. Указанный насос перекачивает ионы против градиента концентрации. Абсорбция в толстой кишке в основном происходит в проксимальном отделе, поэтому данный участок так и называется – **всасывающая толстая кишка**.

В пищеварительной системе человека водный компартмент складывается из воды, которую человек потребляет внутрь (примерно 2 л/сутки), и воды, которая поступает в желудочно-кишечный тракт вместе со слюной, желудочным и кишечным соками, соком поджелудочной железы и желчью (около 6–8 л/сутки) (рис. 11).

Перемещение воды в просвет и из просвета желудочно-кишечного тракта происходит пассивно, по осмотическому градиенту, который создается активным транспортом электролитов. Этот ионный транспорт контролирует абсорбцию и секрецию воды. Как уже упоминалось, это одна из основных функций эпителия толстой кишки. Исполнителями указанной функции являются **абсорбирующие** колоноциты, они тем самым обеспечивают динамическое равновесие и стабильную работу локальных и системных физиологических механизмов водно-солевого обмена организма человека. В этом отношении толстая кишка занимает особое место как ведущий осморегуляторный орган, наряду с почкой и кожей.

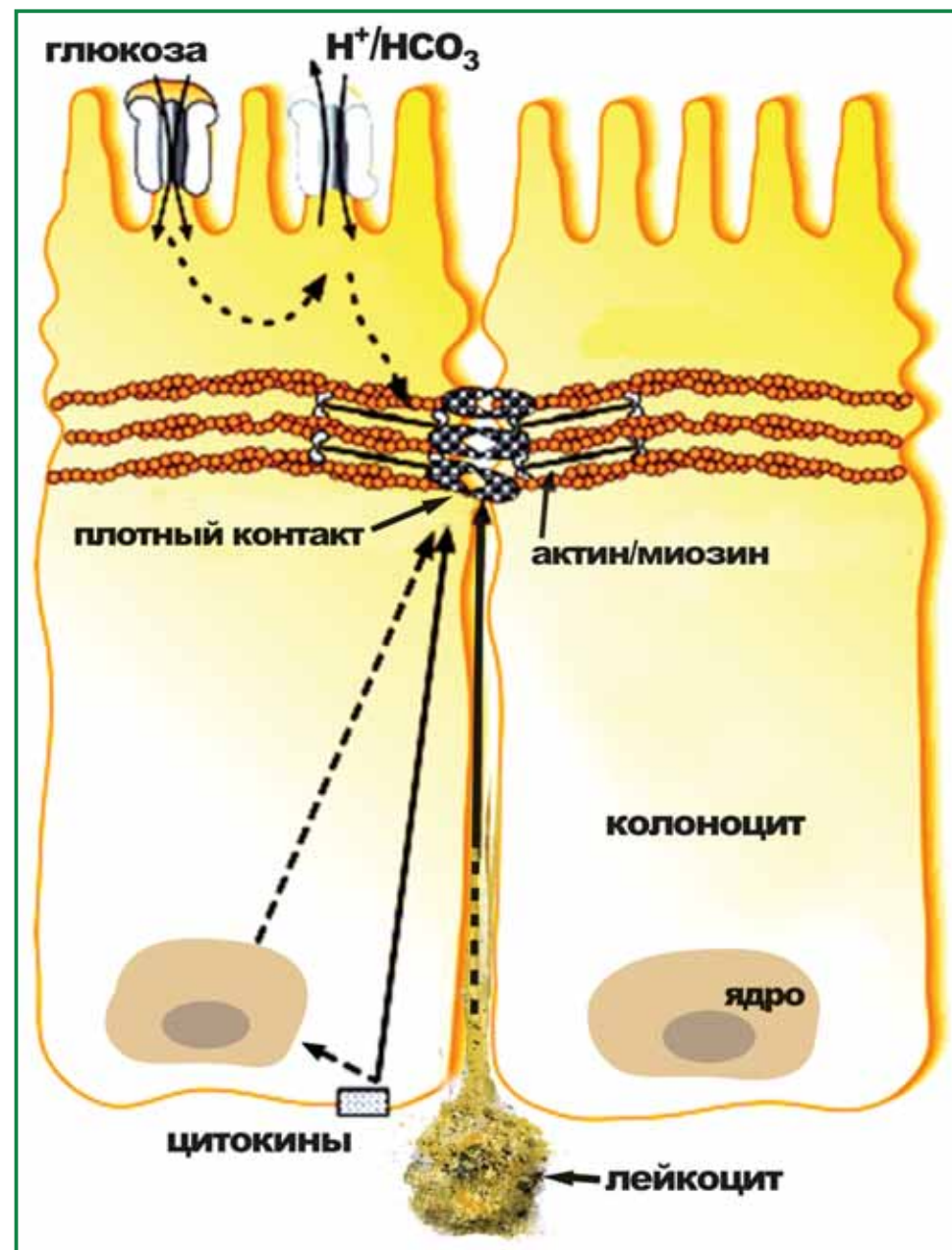


Рис. 10. Схема регуляции проницаемости плотного контакта

На апикальной поверхности абсорбирующего колоноцита имеется **щеточная кайма**, созданная множеством тесно прилегающих микроворсинок (рис. 2). Количество микроворсинок на поверхности колоноцитов не столь многочисленно по сравнению с количеством микроворсинок на энтероцитах тонкой кишки. Микроворсинки тем не менее значительно увеличивают всасывающую поверхность кишки (примерно в 30–40 раз). Ионные каналы и белки-переносчики апикальной мембраны призматического колоноцита имеют иные характеристики проницаемости, набор ферментов, величину разности электрических потенциалов и выполняют неодинаковые транспортные функции для ионов, чем ее базальная и латеральная мембраны, омываемые межклеточной жидкостью и соприкасающиеся с кровеносными капиллярами. Неодинаковые механизмы переноса ионов натрия апикальной и базолатеральной мембран колоноцитов ставят их в ряд эпителиальных клеток с **асимметричными** свойствам цитоплазматической мембраны. Указанные свойства асимметрии позволяют колоноциту выполнять роль уникального осморегулятора.

Движение воды через апикальную и базолатеральную мембраны колоноцита происходит через водные каналы – аквапорины. В толстой кишке имеется четыре изоформы аквапорина: AQP2, AQP3, AQP4, AQP8.

Аквапорины – это интегральные мембранные белки, формирующие каналы в мембранах клеток (рис. 12). Аквапорины открыты в конце XX века, за что Питер Эгр получил в 2003 году Нобелевскую премию по химии совместно с Родриком Маккинном, удостоившимся награды за изучение структуры и механизмов работы калиевых каналов.

Аквапорины в высшей степени селективны для воды, в то же время некоторые представители семейства аквапоринов помимо воды способны пропускать небольшие нейтральные молекулы, такие как глицерин или мочевины.

Аквапорины – это быстрые каналы, через которые может проходить около 3 миллиардов молекул воды в 1 секунду по осмотическому градиенту. У млекопитающих описано 13 типов аквапоринов, из них 4 обнаруживаются в толстой кишке. Аквапорин AQP-2 был обнаружен в апикальной мембране призматических эпителиальных клеток дистального отдела толстой кишки. Аквапорин AQP3 в большом количестве экспрессируется в эпителии нижних отделов пищеварительного тракта. Считается, что он обеспечивает гидратацию эпителиальных клеток, находящихся в контакте с содержимым кишечника. Другой вероятной функцией AQP3 является его участие в механизме абсорбции воды из кишечника, где он вовлечен в процесс трансэпителиального переноса воды к базальной мембране. В этих клетках AQP3 локализован в базолатеральной мембране абсорбирующих колоноцитов, непосредственно обращенных в просвет или к шейке крипт. Водный канал AQP4 в толстой кишке транспортирует воду через базолатеральную мембрану колоноцита. Эксперименты на линии мышей, нокаутированных по AQP4, привели к уменьшению проницаемости воды в проксимальном участке толстой кишки. В отличие от других аквапоринов ободочной кишки, экспрессия мРНК аквапорина AQP4 увеличивалась по направлению от поверхности к основанию крипт.

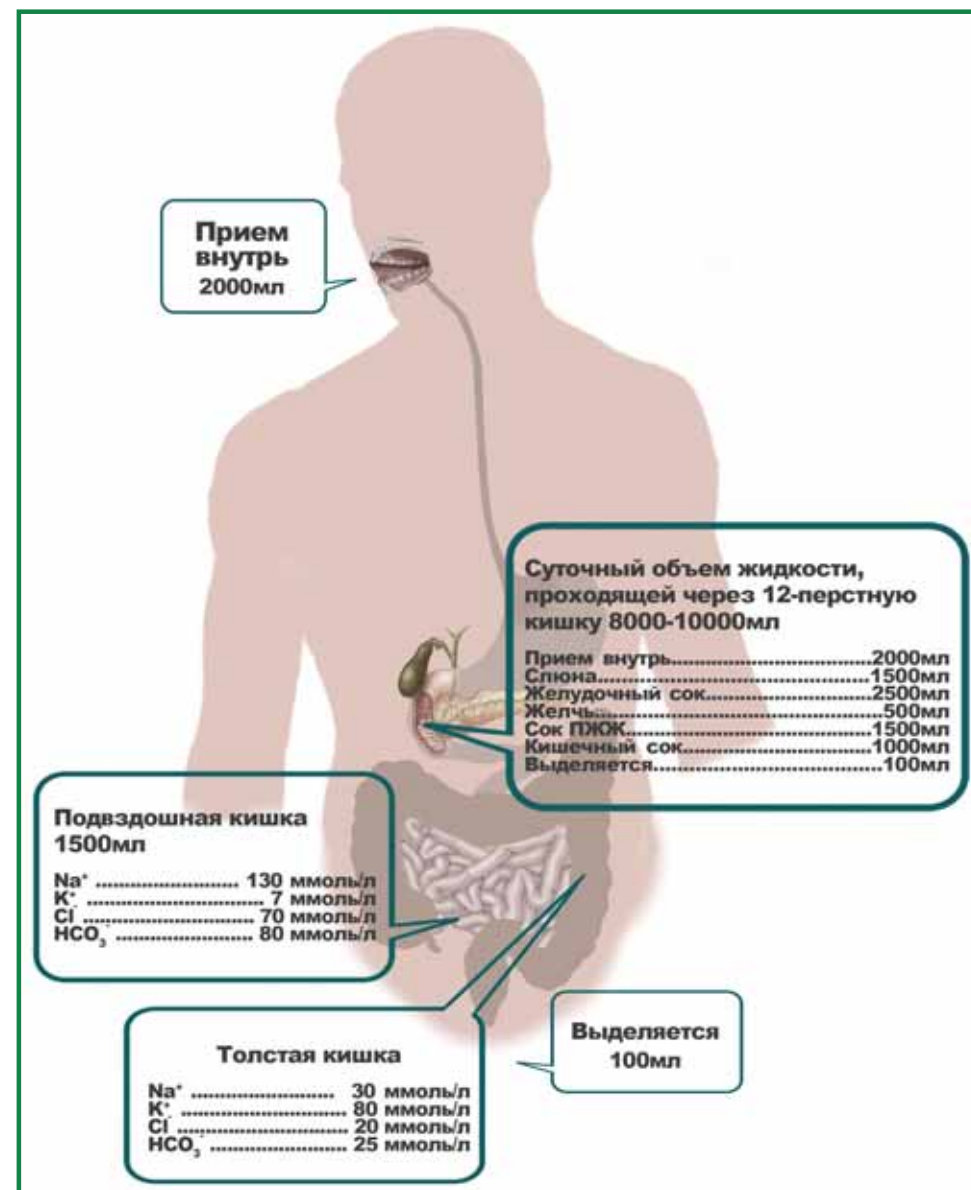


Рис. 11. Баланс воды и содержание основных катионов и анионов в пищеварительной системе человека

Водный канал AQP8 локализован в толстой кишке в апикальной части цитоплазмы призматических колоноцитов проксимального отдела толстой кишки, непосредственно под щеточной каймой. В отношении AQP8 было показано, что он был распределен во всех отделах толстой кишки одинаково. В толстой кишке крыс основной

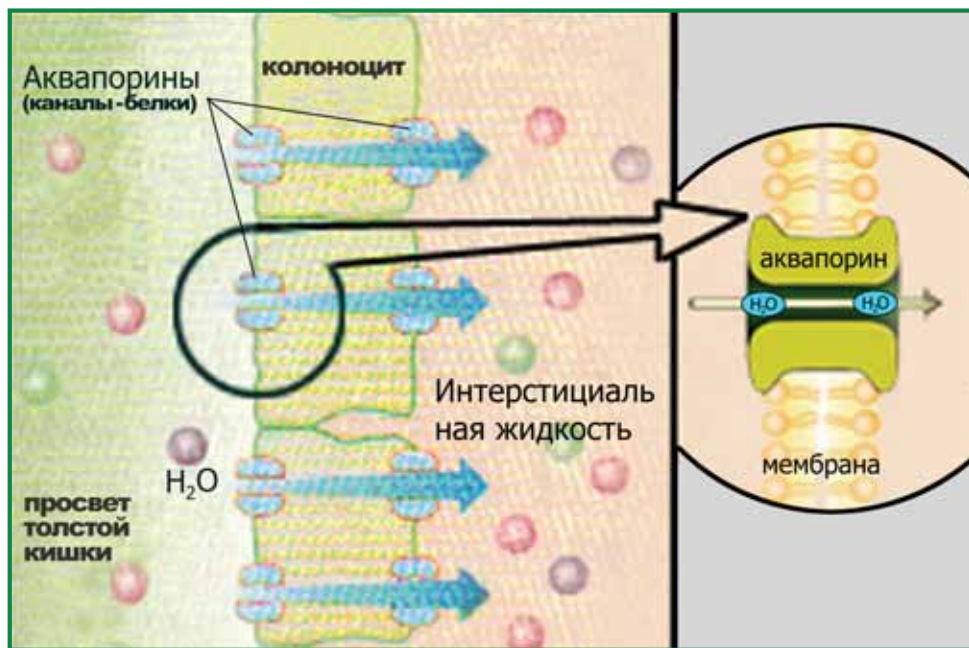


Рис. 12. Аквапорин – канал-белок в плазматической мембране.

транспорт воды происходит через AQP8 в апикальной мембране и через AQP3 и AQP4 в базолатеральной мембране.

Регуляция внутриклеточного транспорта аквапорина осуществляется под действием аргининвазопрессина. Аргининвазопрессин активирует транспорт AQP2 из внутриклеточного депо в апикальную мембрану, где и реализуется его функция канала переноса воды. Вода, абсорбированная при участии AQP2 апикальной мембраны, покидает клетку через AQP3 и AQP4, которые встраиваются в базолатеральную мембрану.

Вода путем диффузии проникает через апикальную мембрану колоноцита по осмотическому градиенту, который создается непереваженными частями химуса, ионами натрия и хлора в просвете кишки, и далее следует через базолатеральную мембрану в межклеточное пространство и затем в порталный кровоток (рис. 13).

Всасывание жидкости в толстой кишке в норме составляет 0,05–2 л/сутки, максимально – до 6 л/сутки. Вода транспортируется из просвета толстой кишки **двумя путями**. Основная часть воды абсорбируется **транселлюлярным путем**, остальная доля воды проходит в интерстициальное пространство через плотные соединения между колоноцитами – **парацеллюлярный путь** (рис. 13).

Транспорт всех веществ из просвета толстой кишки происходит в два этапа:

- вначале ионы и вода проникают через апикальную мембрану внутрь колоноцита и попадают в его цитоплазму;

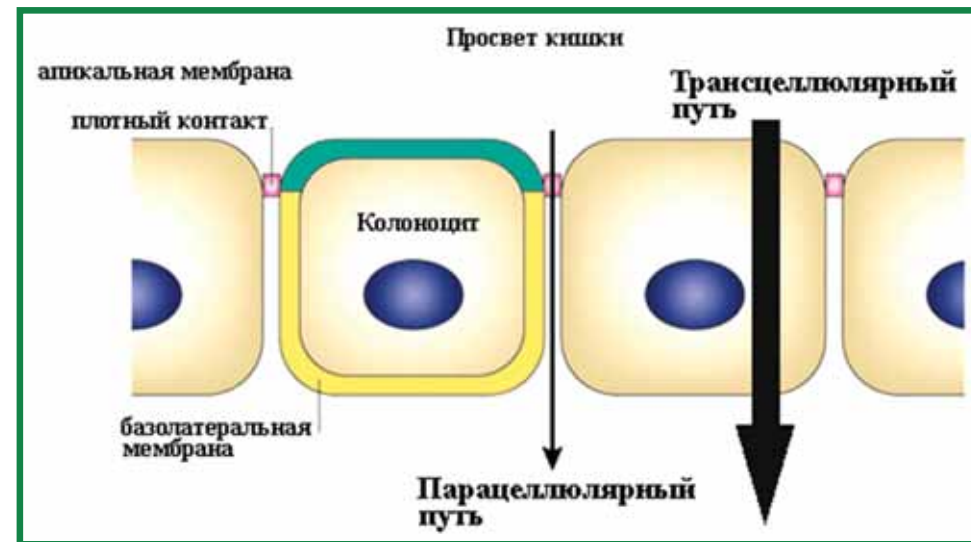


Рис. 13. Пути транспорта веществ через колоноцит

- далее растворитель и растворенные в нем вещества проходят через базолатеральную мембрану колоноцита и направляются в интерстициальную жидкость, а из нее попадают в кровеносные капилляры. Описанный путь переноса называется транселлюлярным и является основным путем абсорбции.

Другой путь – парацеллюлярный, когда вещества абсорбируются в кровь через плотные контакты (межклеточное пространство).

Механизмы транспорта воды. Вода (18 дальтон) по всей длине толстой кишки диффундирует из просвета в интерстициальную жидкость и в обратном направлении только путем пассивного транспорта через липидный бислой плазматической мембраны благодаря малым размерам молекул, несмотря на то, что ее молекулы полярны и не растворимы в жирах. Следует иметь в виду, что вместе с водой перемещаются растворенные в ней вещества. Движение воды через плазматическую мембрану подчиняется **законам осмоса** (по осмотическому градиенту: разнице концентрации хлорида натрия вне и внутри клетки). Транспорт воды происходит (это важно понимать гастроэнтерологу) и в отсутствие или даже против осмотического градиента. Дополнительный поток воды в колоноците осуществляется через аквапорины (**объемный поток**). Движущей силой трансмембранного переноса воды является гидростатическое давление (**диффузия**). Водный транспорт в толстой кишке – это преимущественно транселлюлярный пассаж. Параклеточный путь воды представляется незначительным по отношению к транселлюлярному ходу воды. Доминирующим механизмом абсорбции воды является ее пассивная абсорбция вслед за ионами натрия из просвета толстой кишки. Транспорт воды из просвета кишки в значительной мере служит для преобразования жидкого содержимого

химуса в полутвердые фекалии. Колоноциты имеют некоторые резервные мощности для абсорбции воды: обычно они поглощают в среднем около 1000 мл каждый день, но абсорбция воды может составить и, например, 4500 мл, если возникнет необходимость. Это может быть весьма функционально значимым как компенсация снижения абсорбции воды в тонкой кишке при некоторых заболеваниях.

Абсорбция ионов натрия. В силу асимметричных свойств плазматической мембраны колоноцита абсорбция ионов натрия происходит посредством пассивного и активного транспорта. При абсорбции из просвета кишки Na^+ вначале входит внутрь колоноцита через натриевый канал или при участии белка-переносчика апикальной мембраны **пассивно по концентрационному градиенту** (концентрация ионов натрия в просвете кишки 30–40 ммоль/л и 10–15 ммоль в цитозоле). К тому же внутренняя поверхность апикальной мембраны имеет отрицательный заряд, поэтому положительно заряженный ион натрия беспрепятственно проникает через мембрану по градиенту потенциала. Далее ион натрия движется по цитоплазме колоноцита в направлении базолатеральной мембраны, но преодолеть ее он не может, так как концентрация ионов натрия в интерстициальной жидкости и в капиллярах (140 ммоль/л) выше, чем в цитоплазме колоноцита (10–15 ммоль/л). По этой причине возрастание концентрации ионов натрия внутри колоноцитов должно неминуемо привести к нарушению обычного пассивного хода Na^+ через апикальную мембрану. Необходим иной, не пассивный, механизм выведения этих ионов из клетки против концентрационного градиента. Ионы натрия пересекают базолатеральную мембрану уже **путем активного транспорта с помощью натрий-калиевого насоса**. Активный транспорт через мембраны осуществляется белками-переносчиками. Для активного перемещения молекул требуется затрата энергии. Энергия для переноса через цитоплазматическую мембрану ионов и других молекул против электрохимического градиента обеспечивается работой транспортных аденозинтрифосфатаз (АТФаза). АТФаза – это фермент, который находится в базальных и латеральных мембранах колоноцитов и осуществляет гидролиз АТФ на АДФ и свободный фосфор, при этом высвобождается химическая энергия. Эта освобожденная энергия затрачивается на перенос против электрохимического градиента 3 ионов Na^+ из цитозоля колоноцита в интерстициальную жидкость и далее в кровь и поступление в обратном направлении (из крови в цитозоль колоноцита) 2 ионов K^+ (за 1 цикл работы). Иными словами, АТФазы – это встроенные в мембрану молекулярные транспортеры – белки, выполняющие функцию насосов, которые откачивают из цитозоля колоноцита ионы натрия и закачивают в цитозоль колоноцита ионы калия. Na^+/K^+ -АТФаза непосредственно связывает процессы переноса ионов через мембрану и энергетические процессы в колоноцитах. На откачку 3 молекул ионов натрия через базолатеральную мембрану затрачивается 1 молекула АТФ. Na^+/K^+ -АТФаза поддерживает низкий уровень внутриклеточного Na^+ и высокую концентрацию внутриклеточного K^+ за счет гидролиза АТФ. Na^+/K^+ -АТФаза создает градиенты концентраций: высокую Na^+ – вне клетки и низкую – внутри, а также высокую K^+ – внутри колоноцита (цитозоле) и низкую – вне клетки. Такие градиенты необходимы для поддержания абсорбционной и секреторной активности эпите-

лиальных клеток толстой кишки. Указанный вид активного транспорта называется первично-активным. Первично-активный транспорт используется для переноса через плазматическую мембрану ионов Na^+ , K^+ и Ca^{++} . В клетках возбудимых тканей первично-активный транспорт происходит с помощью следующих АТФаз, которые играют роль насосов (помп): натрий-калиевой, кальциевой, протонной и других.

Рассмотрим для примера работу натрий-калиевой АТФазы. Na^+/K^+ -АТФаза образует в мембране специальный трансмембранный белок – **ионный натрий-калиевый насос**. Такой насос за один цикл работы перекачивает 3 иона Na^+ из цитозоля в окружающую клетку среду, а 2 иона K^+ переносит в обратном направлении, при этом используется одна молекула АТФ. В итоге натрий-калиевый насос поддерживает химический и электрический градиенты на мембране колоноцита и работает как **обменник** (см. рис. 14).

Один полный цикл работы АТФазы состоит из следующих этапов:

- образование комплекса: фермент + АТФ на внутренней поверхности мембраны (эта реакция активируется ионами магния);
- связывание комплексом трех ионов натрия в цитозоле колоноцита;
- фосфорилирование фермента с образованием аденозиндифосфата;
- переворот (флип-флоп) фермента внутри мембраны;
- реакция ионного обмена натрия на калий, происходящая на внешней поверхности мембраны;
- обратный переворот ферментного комплекса с переносом из интерстициального пространства двух ионов калия внутрь колоноцита и возвращение фермента в исходное состояние с освобождением ионов калия и неорганического фосфата (P) в окружающую колоноцит среду.

Таким образом, за полный цикл происходят перенос из колоноцита трех ионов натрия, возвращение в цитозоль двух ионов калия и гидролиз одной молекулы АТФ. При этом, как истинный фермент, Na^+/K^+ -АТФаза гидролизует АТФ, получая для каждого переноса энергию на свою транспортную деятельность. В результате работы Na^+/K^+ -насоса создается высокая концентрация ионов натрия в небольшом участке, между латеральными мембранами смежных колоноцитов (рис. 14). Увеличение осмоляльности (концентрации ионов натрия) в интерстиции способствует непрерывному движению ионов натрия, а вслед за ними и воды из просвета кишки. При этом поддержание такого рода постоянного пассажа растворителя и соли требует постоянного адекватного увеличения потребности в АТФ. Заметьте, данный процесс подобным образом совершается в организме здорового человека. Вместе с ионами натрия из просвета кишки абсорбируются и ионы хлора. Транс- и параклеточный путь движения ионов натрия и хлора создает осмотический градиент по отношению к слизистой толстой кишки, который в свою очередь обеспечивает всасывание воды. Толстая кишка перебрасывает ионы Na^+ в портальный кровоток более эффективно, чем тонкая, так как колоноциты абсорбируют около 95% натрия, находящегося в просвете кишки, по сравнению с около 75% всасыванием его из тонкой кишки. Поэтому толстая кишка сохраняет ионы натрия для целого организма. Na^+/K^+ -АТФаза базолатеральной мембраны колоноцита более

чувствительна к альдостерону, чем в тонкой кишке. Альдостерон это стероидный гормон, который взаимодействует непосредственно с цитозольными рецепторами колоноцитов, и усиливают работу Na^+/K^+ -насоса. Дефекты в этой физиологической системе регулирования транспорта внутрикишечной жидкости и электролитов лежат в основе ряда заболеваний. К тому же плотные контакты между колоноцитами более водонепроницаемы по сравнению с плотными контактами тонкой кишки. Вследствие этого резко снижается возможность существенной диффузии ионов из интерстициальной жидкости в просвет толстой кишки через плотные контакты. Так как абсорбция натрия превышает секрецию его, существует абсорбция осмотически свободной воды в нормальной толстой кишке у здоровых людей (ежедневно 1–1,5 л и резерв абсорбции до 6 л). Данный процесс и формирование осмоляльности в просвете толстой кишки напрямую связано и определяется динамикой концентрации Na^+ по ходу кишечника. В двенадцатиперстной кишке имеет место изосмоляльность, это означает, что концентрация ионов Na^+ одинакова с таковой в плазме крови (140 ммоль/л). В тощей кишке осмоляльность снижается и в подвздошной составляет около 130 ммоль/л. В просвете толстой кишки в норме создается гипотоническая среда, поскольку содержание ионов натрия может достигать 30–40 ммоль/л. Уменьшение осмоляльности в толстой кишке связано с активной абсорбцией Na^+ и значительным по сравнению с тонкой кишкой понижением проницаемости плотных контактов для этого иона. Вследствие указанных причин движение Na^+ и воды вспять в просвет толстой кишки минимизировано.

Абсорбция и секреция хлора и бикарбоната. Абсорбция Cl^- (в просвете кишки концентрация составляет 2 ммоль/л), связана с абсорбцией ионов натрия и совершается двумя путями. Ионы Cl^- абсорбируются через плотные контакты благодаря слабому электрическому потенциалу, отрицательному со стороны просвета кишки. Кроме этого, существует и трансцеллюлярный механизм абсорбции ионов Cl^- из просвета кишки через апикальную мембрану в обмен на секрецию иона HCO_3^- – из цитозоля колоноцита в просвет кишки против электрохимического градиента. Такой совместный перенос (в равных количествах) ионов через апикальную и базолатеральную мембраны колоноцита во встречных направлениях (противоположных друг другу) осуществляет интегральный транспортный белок мембраны. Механизм транспорта называется **антипорт**. Перенос осуществляется в два этапа: сначала один ион пересекает мембрану, затем второй ион – в обратном направлении. Движущая сила этого процесса – разность концентраций одного из переносимых ионов. Бикарбонаты нейтрализуют кислые конечные продукты, которые накапливаются в толстой кишке как результат ферментативной деятельности микробиоты, и тем самым поддерживают щелочную реакцию в просвете. Повторим, что всасывание ионов натрия и хлора создает осмотический градиент по отношению к слизистой толстой кишки, который в свою очередь обеспечивает всасывание воды.

Абсорбция и секреция ионов калия. В толстой кишке концентрация K^+ составляет 9 ммоль/л. Процесс абсорбции иона калия зависит от его концентрации в просвете толстой кишки и потребности организма в ионах K^+ . Абсорбируется K^+ апикальной

мембраной колоноцита, если концентрация превышает 15 ммоль/л и секретируется колоноцитами, которые находятся в криптах слизистой, если концентрация иона падает ниже этого значения. Так как в просвете толстой кишки K^+ обычно менее чем 15 ммоль/л, в норме преобладает процесс секреции. Основным механизмом транспорта калия в толстой кишке является пассивная диффузия через плотные контакты. Сила секреции ионов калия в просвет кишки (движение ионов калия из цитозоля) обеспечивается Na^+/K^+ -АТФ-азой (см. выше) и альдостероном. Абсорбция ионов K^+ поддерживается K^+/H^+ -АТФазой, которая встроена в апикальную мембрану колоноцита.

Клинический аспект теоретических знаний абсорбции и секреции в колоноците

Достижения в области молекулярной биологии позволили использовать фундаментальные знания особенностей транслеточного движения воды, натрия и других ионов через слизистую толстой кишки, в клинической практике, для понимания нарушений транспорта воды и ионов при заболеваниях и управления этими процессами с помощью лекарственных средств. Колоноциты толстой кишки (о чем выше подробно изложено), где в основном происходит всасывание воды и солей, асимметричны или поляризованы, так как апикальная и базальная мембраны имеют разные механизмы пропуска ионов натрия. Благодаря такому свойству вне и внутри колоноцита поддерживается градиент концентраций иона натрия и создается вектор движения воды. Иными словами, плазматическая мембрана управляет осмотическим давлением в просвете толстой кишки. Знания этого аспекта теории движения ионов натрия и воды в толстой кишке важны для клиницистов, поскольку известно, что нарушение системы транспорта ионов Na^+ в толстой кишке может быть причиной ряда заболеваний. В этой связи важно отметить, что вода пассивно вслед за ионами натрия может перемещаться либо по градиенту осмотического давления, либо по градиенту гидростатического, и поскольку гидростатический градиент через эпителий толстой кишки равен нулю, то основным механизмом транспорта воды является осмотический градиент.

Управление этим важным показателем в полости кишки с помощью лекарственных средств создает возможность контроля вектора направления движения воды (абсорбции или секреции), ее объема как в регионе, так и в целом организме. Эти же знания относятся к управлению потоками ионов натрия, но мишенью действия лекарств в этом случае должна служить базолатеральная мембрана колоноцита. В просвете толстой кишки гипотоническая среда в норме функционально обоснована и является следствием действия двух факторов. Первый – высокая непроницаемость стенки для воды. Второй связан с тем, что в межклеточных пространствах происходит аккумуляция ионов натрия, что создает местный локальный градиент, способствующий перемещению жидкости. Главный принцип остается прежним – всасывание воды происходит пассивно вследствие транспорта солей, преимущественно NaCl . Это является ключом к пониманию того, что именно нарушение абсорбции солей и/или появление в просвете толстой кишки неабсорбируемых электролитов вызывают **осмотическую диарею**.

Как уже было сказано, кроме абсорбции в толстой кишке выполняется секреция ионов и воды. Секрецию осуществляют колоноциты, расположенные в криптах. В процессе секреции может иметь место нарушение молекулярных механизмов контроля нормального хода секреторного механизма. Из-за чего и возникает **секреторная диарея**. Секреторная диарея порождается целым рядом причин, конечным результатом которых является активация G-белка и повышение концентрации цАМФ в колоноцитах и, как следствие, открываются хлорные каналы и увеличивается секреция солей натрия и калия в просвет кишечника и связанный с этим прирост секреции воды. Секреторную диарею вызывают микроорганизмы, которые вырабатывают кишечные токсины, ацетилхолин, простагландин E2, вазоинтестинальный пептид, некоторые лейкотриены. Следует в этой связи упомянуть, что перечисленные ранее химические вещества могут активировать и парацеллюлярный путь движения воды, увеличивая водопроницаемость плотных контактов по схеме, изображенной на рис. 14.

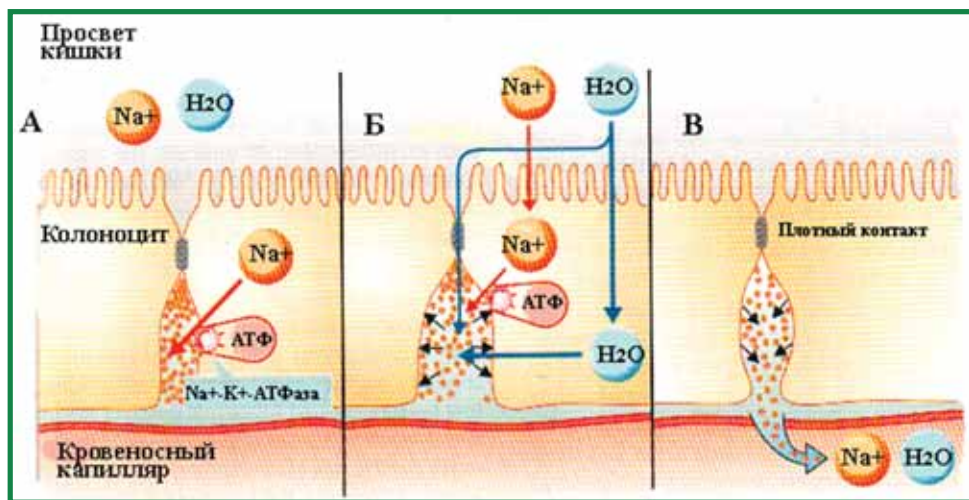


Рис. 14. Схема изменения объема пространства между колоноцитами в покое и при абсорбции. А – в состоянии покоя колоноцита, Б – в состоянии активной абсорбции, В – движение ионов натрия и воды из околоклеточной среды в порталный кровоток

В покое колоноциты имеют типичную призматическую форму (рис. 14 А). Процесс абсорбции через базолатеральную мембрану сопровождается кумуляцией ионов натрия и воды в межклеточных промежутках (рис. 14 Б). В результате повышается гидростатическое давление в интерстиции, плотный контакт не позволяет ионам натрия и воде возвратиться в просвет кишки. В итоге увеличивается объем интерстициального пространства между соседними колоноцитами и изменяется структура эпителиальных клеток толстой кишки (рис. 14 Б). Вода и ионы под действием возросшего гидростатического давления двигаются в кровеносные капилляры через их эндотелиальные клетки (рис. 14 В). Наряду с указанной силой, управ-

ляющей движением воды и малых молекул через плотные контакты, известно, что их проницаемость регулируется внеклеточными стимулами: увеличением концентрации в просвете толстой кишки ионов натрия и глюкозы, цитокинов, лейкоцитов и других химических веществ в интерстициальной жидкости, которые активируют сокращение внутриклеточного актомиозинового комплекса, что приводит к растяжению клаудинов и увеличению размера поры, в результате создаются условия для увеличения проницаемости по парацеллюлярному пути (рис. 14). Кроме этого, целый ряд слабительных средств (лактозула, лактитол) тормозят процессы абсорбции ионов натрия в толстой кишке. Торможение этого процесса приводит к увеличению осмоляльности в просвете и поступлению в него воды (осмотическая диарея). Толстая кишка обеспечивает поддержание водного и электролитного баланса всего организма. Вот почему выпадение функции толстой кишки, особенно проксимальных отделов, влечет за собой избыточную потерю воды и натрия сопровождается умеренной гипогидратацией организма и снижением содержания натрия в плазме. В то же время при нормальной функции толстая кишка «защищает» внутреннюю среду организма от гипонатриемии, даже если потребление натрия с пищей минимальное – 1 ммоль/сутки.

У здорового человека химус, поступающий в толстую кишку, содержит незначительные количества органических компонентов. Белки, липиды, углеводы подверглись гидролизу и абсорбировались в тонкой кишке. Лишь малая часть непереваренных пищевых веществ завершает расщепление с помощью ферментов, поступивших с остатками химуса из тонкой кишки, ферментов колоноцитов и ферментов, выделяемых собственной микробиотой. Ферменты толстой кишки менее активны по сравнению с тонкокишечными, и их меньше в количественном соотношении. рН сока толстой кишки составляет 8,5–9,0. Секреция сока и ферментов в толстой кишке происходит только в результате локального механического раздражения химусом слизистой оболочки кишки. В норме существующие ферменты завершают расщепление остатков непереваренного химуса в проксимальных отделах толстой кишки. Регуляция секреции в толстой кишке целиком определяется местными нервными и гормональными механизмами при участии энтеральной нервной системы. Исключение составляют слущенные эпителиальные клетки из вышележащих отделов пищеварительной трубки и полисахариды (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины и лигнины), которые у человека не перевариваются и не абсорбируются, например растительная клетчатка. Выше подробно изложены механизмы абсорбции ионов и воды. После абсорбции ионов и воды с калом покидает организм человека лишь 100–200 мл воды (из поступивших в толстую кишку 1–1,5 л), 2–4 ммоль/л ионов натрия, 10–15 ммоль/л ионов калия и 2 ммоль/л ионов хлора. В результате химус понемногу сгущается, превращаясь в каловые массы, слизь сцепляет фекальный материал вместе и предохраняет кишечную стенку от повреждений. Кроме этого, слизь защищает кишечную стенку от существенной активности микроорганизмов, находящихся внутри фекалий. Вместе с тем слизь и бикарбонат защищают колоноциты от действия кислот, продуцируемых бактериями.

▶ Двигательная активность толстой кишки

Моторика толстой кишки обусловлена содержанием в стенке трех слоев гладких мышц: продольного, кольцевого и мышечной пластинки слизистой оболочки. Особенности структуры мышечной оболочки подробно рассмотрены выше. Все гладкомышечные волокна мышечных слоев объединяются в продольные и циркулярные пучки. Гладкомышечные клетки в пучках связаны с помощью электрических и механических контактов, благодаря чему мышечный слой функционирует как синцитий. Это значит возбуждение, возникшее в толще мышечного слоя может распространяться во всех направлениях на различные расстояния в зависимости от возбудимости гладкой мышцы. Гладким мышцам стенки толстой кишки присущи все виды движений, характерных для других отделов желудочно-кишечного тракта: быстрые – фазные движения, медленные – тонические движения, однако скоростные характеристики движений значительно замедленны. Двигательная активность направлена на перемешивание и продвижение остатков пищи и фекалий. Перемешивающие движения возникают в результате сильного (иногда вплоть до полного пережатия просвета кишки) сокращения циркулярных мышц. Наряду с этим сокращаются и продольные мышцы. В результате такой комбинации сокращений циркулярного и продольного слоев в толстой кишке формируются похожие на сумки выпячивания – гаустрации. Гаустрации имеют направление движения в сторону ануса. В результате фекальные массы медленно перемешиваются и переворачиваются (как при работе лопатой с землей). Перистальтика толстой кишки также имеет свои особенности: перистальтика происходит в виде форсированных пропульсивных движений, которые перемещают сразу большой объем фекалий в сигмовидную и прямую кишку. Механические раздражения блуждающего и тазового нервов увеличивают частоту и силу сокращений гладких мышц стенки толстой кишки. Прием пищи стимулирует возникновение пропульсивных сокращений за счет желудочно- и дуодено-ободочного рефлекса. Стимуляция симпатических нервных волокон верхнего и нижнего брыжеечных сплетений тормозят моторику.

▶ Дефекация

Акт дефекации приводит к опорожнению толстой кишки от фекальных масс. При заполнении прямой кишки экскрементами давление в ее просвете увеличивается до 40–50 мм водного столба, что вызывает стимуляцию механорецепторов слизистой кишки и возникает позыв к дефекации. Аfferентные импульсы от механорецепторов прямой кишки по срамным и тазовым нервам поступают в спинальный центр дефекации (крестцовые сегменты S1–S4), который регулирует произвольный процесс опорожнения прямой кишки. Далее по эfferентным парасимпатическим волокнам этих же нервов нервные сигналы следуют к гладким мышцам внутреннего сфинктера прямой кишки. Тонус наружного анального сфинктера в начале осуществления акта дефекации повышается, а при достижении надпороговой силы раздражения механорецепторов прямой кишки тормозится, что сопровождается ее опорожнением. Произвольная составляющая рефлекса дефекации осуществляется при участии центров продолговатого мозга, гипоталамуса, и коры больших полушарий головного мозга.

Дефекация сопровождается вегетативными рефlekсами различных систем организма: например, повышается систолическое на 60 мм рт.ст. и диастолическое на 20 мм рт.ст. артериальное давление, увеличивается частота сердечных сокращений на 20 ударов в минуту, задерживается дыхание при натуживании. Нормальная частота актов дефекации по разным источникам колеблется от 1–3 раз в день. Частота актов дефекации зависит от двигательной активности толстой кишки и количества воды в фекальных массах, а количество кала, выделяемое в течение суток, зависит от массы и характера пищи; если в рационе преобладает растительная пища – масса испражнений увеличивается, если преобладает белковая – уменьшается.

В просвете пищеварительной трубки человека накапливается значительное количество газов (азот, двуокись углерода, кислород, метан, водород и пр.). В среднем в толстой кишке образуется от 7 до 10 л газов в день и 0,6 л из них выталкивается наружу через анальное отверстие при дефекации и вне ее. Источниками газов являются заглатывание воздуха при еде (аэрофагия, диффузия газов из крови, ферментативная деятельность микробиоты толстой кишки).

Продвижение фекалий без причинения механической травмы слизистой оболочке стенки кишки потребовало большого количества бокаловидных клеток, выделяющих слизь, в связи с чем крипты толстой кишки более открыты в просвет, чем в тонкой кишке. Такое строение крипт обеспечивает беспрепятственное, быстрое поступление на поверхность слизистой кишки скользящего (смазывающего) материала – слизи. Кроме этого, в толстой кишке имеется еще одна особенность адаптации структуры стенки к обеспечению функции пассажа фекальных масс: на поверхности слизистой нет ворсинок (рис. 2), в противном случае ворсинки могли служить объектом травматизации и препятствием для продвижения полутвердых фекалий.

▶ Структура и функциональная значимость микробиоты толстой кишки

Толстая кишка и населяющая ее микробиота выполняют роль уникального естественного биореактора с идеальными условиями для осуществления метаболической функции.

В полости толстой кишки стабильно поддерживается температура в 38 °С, постоянно поступают разнообразные субстраты: непереваренная пища, слизь, слущенные эпителиоциты из оральных отделов ЖКТ и ферменты, продуцируемые собственными микроорганизмами. В толстой кишке к перечисленным условиям инкубации следует отнести и мобильность, то есть постоянное движение как субстратов, ферментов, так и кишки в целом.

▶ Состав микрофлоры

Нормальная микрофлора толстой кишки человека представляет собой систему множества микробиоценозов, которые включают отдельные виды собственных микроорганизмов. Такое постоянство сохраняется в продолжении всей жизни человека и соответствует физиологическому состоянию хозяина. Естественно, различные заболевания вызывают перестройку состава и свойств кишечной микрофлоры, нарушаются ее локальные и системные функции.

Толстая кишка обладает самой высокой плотностью распределения микроорганизмов в теле человека (рис. 15). Здесь обнаружены более 500 видов представителей микробиоценоза. При этом число анаэробных микроорганизмов в 1000 раз превышает число аэробных. В ней содержится 1012 КОЕ микроорганизмов, что составляет практически 30% сухой массы фекалий. Микрофлора толстой кишки распределяется так, что имеет место преобладание ее в просвете толстой кишки над микрофлорой, находящейся в слизистом слое.

Тесный контакт между отдельными представителями микрофлоры, продуктами их метаболизма, слизистым слоем и химусом обеспечивает синергетическое взаимодействие между ними. Указанный комплекс создает на поверхности слизистой совместно с углеводной оболочкой единую структуру кишечной биопленки.



Рис. 15. Плотность распределения микроорганизмов в тонкой и толстой кишках у человека

► Распределение и локализация микробиоты в толстой кишке

Большую часть микробиоты толстой кишки составляют анаэробы: *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, на долю которых приходится 90% всех бактериальных тел. Другие 10% составляют аэробные микроорганизмы: *E. coli*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptomyces*.

Всю доступную для культивирования нормальную микрофлору толстой кишки условно подразделяют на облигатную (постоянную), факультативную (непостоянную) и транзитную (случайную).

Совокупность микрофлоры толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое микроколонии. Количественный и качественный состав микроколоний полости кишки связан с поступлением в составе химуса неперевариваемых пищевых волокон и поэтому наиболее изменчив по количеству представленных микроорганизмов и их качественному соотношению, чем микрофлора слизистого слоя. Бифидо- и лактобактерии фиксируются на неперевариваемых в тонкой кишке полисахаридах, олигосахаридах и др. макромолекулах, образуют на них колонии и используют их же в качестве субстратов своих ферментативных реакций. Гастроэнтерологи, диетологи исходя из этого, наделяют пищевые волокна пребиотическими свойствами. Структура, распределение и тесное морфо-функциональное взаимодействие микрофлоры с пристеночными слоями апикальной мембраны толстой кишки создают целостный микробно-тканевый комплекс: микрофлора + неперемешивающийся водный слой + слой слизи + углеводная оболочка.

Описанное выше структурно-функциональное единство микроорганизмов, толстой кишки и макроорганизма создают уникальные условия сосуществования микробиоты и внутренней среды хозяина. Микробно-тканевый комплекс формирует местную и системную регуляторную направленность как для микро-, так и для макроорганизма, поскольку в его пределах происходит обмен сигнальными молекулами и осуществляется экспрессия генов.

► Функции микрофлоры толстой кишки

Толстая кишка человека обладает обширным, сложным и динамичным консорциумом микроорганизмов. Их функциональное предназначение многообразно. Микрофлора региона толстой кишки принимает непосредственное участие в процессе локального расщепления остатков транзитного химуса из вышележащих отделов ЖКТ и растительных волокон. Бактериальное сообщество выполняет роль регулятора всасывания, моторики и поставки энергии для обеспечения жизнедеятельности толстой кишки и макроорганизма. Микрофлора, обитающая в толстой кишке, влияет на индивидуальные особенности иммунной системы и на иммунный ответ в целом. В частности, микроорганизмы модулируют ответы рецепторов Т-лимфоцитов и профили цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 1-го и 2-го типов (Th1/Th2-лимфоциты). Производство энергии является преимущественным процессом анаэробной ферментации субстратами, которой служат поли- и олигосахариды, а также др. вещества. В результате гликолиза указанных веществ об-

разуется аденозинтрифосфат (АТФ). АТФ во всех клетках тела человека выполняет роль универсальной молекулы, к которой переносится энергия. АТФ поставляет эту энергию для обеспечения специфических функций клеток, например колоноцитов. Вырабатывая короткоцепочечные жирные кислоты, резидентные микроорганизмы благоприятно влияют на дифференцировку и пролиферацию энтероцитов, на синтез биотина, фолиевой кислоты и витамина К. При этом они способны расщеплять непереваренные пищевые вещества, особенно углеводы и эндогенную слизь эпителиального происхождения, ускорять всасывание кальция, магния, железа. Метаболическая активность микрофлоры организма хозяина позволяет извлекать ценную энергию и различные субстраты полезные как для целого организма, так и для роста и размножения собственных бактерий.

Короткоцепочечные жирные кислоты – продукты жизнедеятельности микробиоты толстой кишки

Обычно пища не служит источником короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Следует заметить, что небольшое количество короткоцепочечных жирных кислот в процессе метаболизма образуется из сливочного жира в желудке и тонкой кишке, откуда они поступают непосредственно в кровь и далее в печень по воротной системе.

Здесь же речь идет о КЦЖК, которые продуцируются микробиотой толстой кишки в результате ферментации полисахаридов и других неперевариваемых в тонкой кишке веществ. При нормальном пищеварении эти вещества поступают в толстую кишку, поскольку не могут быть утилизированы макроорганизмом, так как отсутствуют соответствующие ферментные системы. Перевариваемые углеводы, такие как глюкоза и лактоза, в норме практически полностью расщепляются в тонкой кишке, но они не служат источниками энергии для толстой кишки, хотя кишечные бактерии их могут утилизировать. Собственные микроорганизмы хозяина расщепляют полисахариды путем анаэробного их брожения. Бактериальная ферментация приводит к образованию КЦЖК и их солей, в основном ацетата, пропионата и бутирата, а также газов: двуокиси углерода, водорода, метана, аммиака, оксида азота (рис. 16). Колоноциты утилизируют жирные кислоты с короткой цепью для собственных энергетических потребностей и других целей.

Таким образом, «производителем» короткоцепочечных жирных кислот являются собственные анаэробные бактерии толстой кишки, которые расщепляют растительные волокна и в течение суток синтезируют из них более 300 ммоль/л КЦЖК. Концентрация короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке достигает 70–140 ммоль/л в проксимальных отделах – самом мощном участке биореактора. В дистальной части содержание КЦЖК снижается до 20–70 ммоль/л. Соотношение концентраций ацетат : пропионат : бутират в толстой кишке составляет примерно 60 : 25 : 15.

Структура КЦЖК и их путь в организме

Короткоцепочечные жирные кислоты в своем составе содержат 2–4 атома углерода и обозначаются как уксусная C_2 – содержит 2 углеродных атома, пропионовая C_3 , масляная C_4 . КЦЖК существуют в просвете толстой кишки в форме



Рис. 16. Схема образования короткоцепочечных жирных кислот

неионизированной кислоты либо в виде аниона жирной кислоты, благодаря чему они хорошо растворимы в воде и легко проникают через слой слизи и гликокаликс к апикальной мембране колоноцитов. Образовавшиеся в толстой кишке КЦЖК абсорбируются апикальной мембраной путем неионной диффузии. Обычно примерно 5% КЦЖК выводится с калом, а с мочой выделяется небольшое их количество. Абсорбция КЦЖК наиболее хорошо изучена в отношении бутирата и происходит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть бутирата вновь секретируется в просвет кишки в обмен на ионы хлора. После попадания в цитоплазму колоноцита короткоцепочечные жирные кислоты активируются путем образования ацил-КоА и проникают в матрикс митохондрий. В митохондриальном матриксе происходит последовательное отщепление ацетильных групп между С-2 (α -атомом) и С-3 (β -атомом). Поэтому цикл реакций деградации КЦЖК называется β -окислением, результатом которого является синтез универсального источника энергии – АТФ. В итоге существенная часть полученной АТФ используется для обеспечения работы натрий-калиевой помпы базолатеральной мембраны колоноцита по переносу ионов натрия через нее в интерстициальное пространство.

Ацетат и пропионат транспортируются через колоноцит, поступают в капилляры и стимулируют локальный кровоток в слизистой оболочке. В воротной вене концентрация ацетата и пропионата составляет в среднем 375 ± 70 ммоль/л, в то время как в оттекающей от печени крови она снижается до 148 ± 42 ммоль/л, а в периферической крови до 79 ± 22 ммоль/л. Печень задерживает примерно половину КЦЖК, поступивших через колоноцит, а еще одну четверть элиминируют периферические ткани. Из большей части ацетата и пропионата в них синтезируется глюкоза, а около 10% обеспечивают энергетические нужды.

Краткая история изучения КЦЖК

В течение последнего тридцатилетия КЦЖК привлекли значительный интерес физиологов, патофизиологов, диетологов и клиницистов, поскольку представляют собой важный механизм поставки АТФ для локальных энергетических нужд колоноцитов по поддержанию осмотического градиента и системной водно-солевой регуляции. КЦЖК играют определенную роль в возникновении некоторых типов колитов и, возможно, в неопластических процессах в толстой кишке. В 1983 году был опубликован первый доклад Т. Sakata и W. von Engelhardt о стимулирующем характере воздействия короткоцепочечных жирных кислот на слизистую оболочку кишечника жвачных животных. Авторы в экспериментах *in vitro* инкубировали

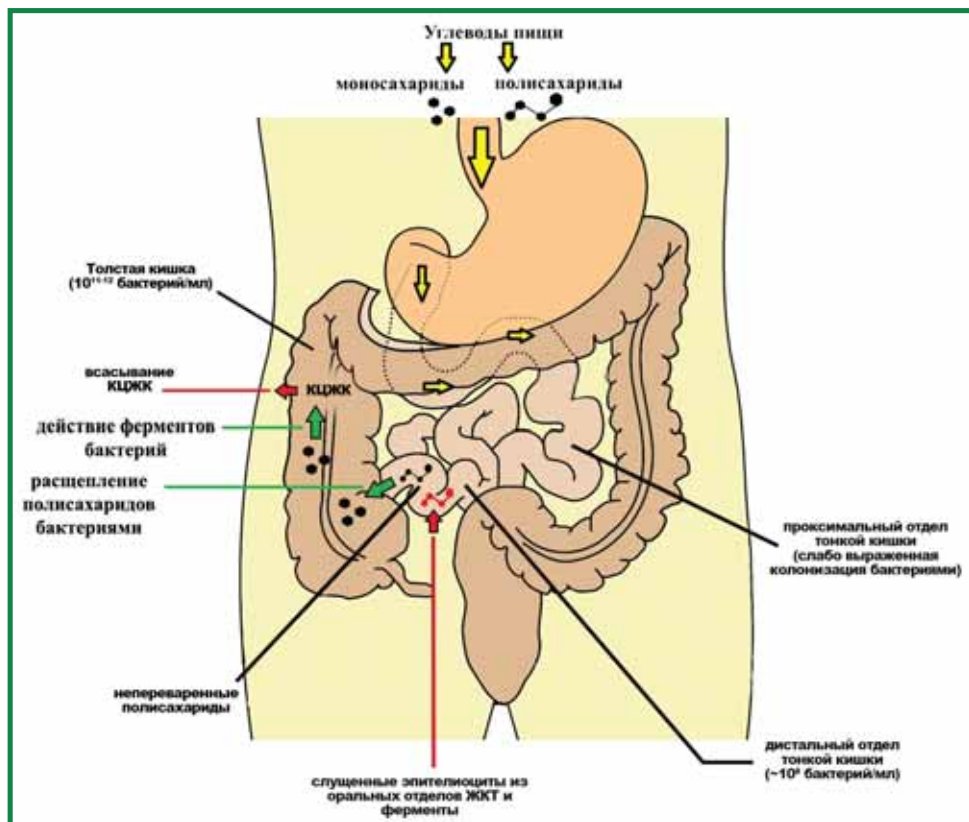


Рис. 17. Происхождение и путь КЦЖК в желудочно-кишечном тракте человека

в течение 1 часа образцы тканей в физиологическом растворе с добавлением 75 ммоль/л ацетата, 35 ммоль/л пропионата и 20 ммоль/л бутирата. Затем в биоптатах определяли митотический индекс – один из показателей пролиферативной активности клеток и скорость включения 3 Н-тимидина в молекулы ДНК. Т. Sakata и W. von Engelhardt обнаружили увеличение митотического индекса и скоро-

сти включения 3 Н-тимидина в молекулы ДНК. Кроме этого, ими в экспериментах *in vivo* было показано, что ваго- и симпатикотомия устраняют стимулирующий эффект воздействия смеси КЦЖК на колоноциты, постулировав таким образом участие вегетативной нервной системы в реализации активирующего воздействия КЦЖК. Позднее (1987–1989) Т. Sakata описал это явление более подробно. Кроме того, ученые L. Rombeau, С. Frenkel и O'Reilly с 1989 по 1995 гг., выполнили аналогичные исследования, чтобы понять механизм действия этого стимулирующего эффекта КЦЖК. Примечательно, что уже в первых экспериментах было обнаружено, что бутират увеличивает энергетический потенциал колоноцитов. В 1997 году Nass и соавт. показали, что недостаток бутирата сопровождается массовым апоптозом эпителиальных клеток проксимальных отделов толстой кишки морской свинки. В России научные исследования по изучению КЦЖК проводят коллективы ученых под руководством профессоров М. Д. Ардатской, Г. А. Осипова и др.

Физиологические эффекты и клинические проявления действия короткоцепочечных жирных кислот в организме человека

Физиологические эффекты КЦЖК проявляются в совокупности их локальных действий в регионе толстой кишки или смежных с ней органов и/или на отдалении, в том числе и на уровне целого организма. Концентрация синтезируемых в просвете толстой кишки КЦЖК и их солей определяет вектор многих локальных воздействий в толстой кишке, а также системных реакций организма человека. КЦЖК, особенно бутират, быстро поглощается апикальной мембраной колоноцитов со скоростью 6,1–12,6 мкмоль/см/час.

Локальные эффекты КЦЖК

Как уже было выше упомянуто, первые исследования эффектов КЦЖК выявили их участие в управлении процессами **пролиферации и дифференцировки колоноцитов** в криптах и на поверхности слизистой оболочки толстой кишки. Механизм действия жирных кислот с короткой цепью связан с подавлением экспрессии гена кишечного фактора-трилистника (intestinal trefoil factor – ITF). В частности, бутират препятствует избыточной пролиферации эпителия. Обнаружилось также, что уровень концентрации КЦЖК контролирует механизмы, инициирующие апоптоз колоноцитов: возрастание экспрессии генов – индукторов апоптоза (или угнетение генов-ингибиторов) либо повышенное поступление кальция внутрь клетки. Апоптоз не приводит к разрушению плазматической мембраны колоноцита. Но под действием возрастающего количества внутриклеточных протеаз начинается расщепление внутриклеточных структур. В результате колоноцит уменьшается в объеме и сморщивается, так же как впоследствии и его ядро. Остатки колоноцита фагоцитируются тканевыми макрофагами без развития воспалительной реакции и формирования соединительной ткани. Итог апоптоза проявляется в постоянном освобождении эпителиального слоя слизистой от ненужных в функциональном отношении колоноцитов. При этом не развивается воспаление и не нарушается нормальное функционирование соседних клеток, а также не происходит соединительнотканного замещения.

Иными словами, **клиническое проявление действия КЦЖК** заключается в сохранении целостности структуры слизистой оболочки толстой кишки и крипт, а также поддержание функциональной активности ее. При этом функциональные элементы клетки, находящейся в состоянии апоптоза, не разрушаются, а поглощаются другими клетками и могут использоваться по назначению.

Выяснено **антиканцерогенное действие** КЦЖК. В значительном количестве исследований показано, что бутират ингибирует деацетилирование гистонов, что приводит к изменению структуры хромосом, генной экспрессии и торможению пролиферации клеточных линий аденокарциномы толстой кишки человека. Обнаружено, что масляная кислота модулирует экспрессию генов, регулирующих клеточный цикл и активирующих апоптоз в раковых клетках толстой кишки. Пропионат показал более слабое антипролиферативное действие.

▶ **КЦЖК обеспечивают толерантность колоноцитов при интоксикации**

КЦЖК формируют **защитные реакции**, предохраняющие колоноциты от свободнорадикального повреждения и воздействия эндогенных токсинов. Механизм действия жирных кислот с короткой цепью в этом направлении заключается в стимуляции экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов, которые способствуют повышению резистентности колоноцитов к воздействию повреждающих агентов.

▶ **КЦЖК участвуют в обеспечении основных функций иммунитета**

Это участие заключается в контроле структурной и функциональной целостности клеточного состава толстой кишки и всего организма. КЦЖК, особенно бутират, модулируют распознавание и уничтожение собственных мутантных, в том числе опухолевых клеток, а также вторгшихся микроорганизмов и образуемых ими токсических веществ, способных нарушить генетический гомеостаз. Конкретно, КЦЖК включаются в регуляцию ответа локальных и отдаленных лимфоидных органов на антигенный раздражитель путем подавления или стимуляции выброса специфических эффекторных клеток и долгоживущих клеток памяти. Экспериментальные работы (Ishizaka, Pratt, Bohmig и соавт., 1993–1997 гг.) доказывают, что КЦЖК могут прямо и косвенно выступать в роли иммуномодуляторов. Так в модельных опытах на крысах обнаружили, что КЦЖК как добавка к рациону крыс повышает активность естественных клеток-киллеров. Фармакологические дозы ацетата, вводимые внутривенно как здоровым субъектам, так и онкологическим больным, увеличивали синтез антител в периферийной крови, усиливали активность естественных клеток-киллеров и аллогенную реакцию смешанных лимфоцитов. Функциональная значимость производных масляной кислоты определяется также продукцией медиаторов межклеточного взаимодействия, например цитокинов и других факторов врожденного иммунитета.

▶ **В толстой кишке КЦЖК являются топливом для колоноцитов**

Энергетическая функция КЦЖК является одной из важнейших в толстой кишке. Энергозатраты колоноцитов на 70% обеспечиваются за счет КЦЖК, в основном масляной кислоты. Апикальная мембрана колоноцита активно метаболизирует бутират,

конкурируя с доступными субстратами, такими как глюкоза (рис. 17). Необходимо отметить, что КЦЖК используется и в просвете толстой кишки. Причем микробиота толстой кишки использует КЦЖК в качестве энергетического субстрата для обеспечения собственных ферментативных процессов. И в этом отношении устойчивый синтез КЦЖК поддерживает стабильный состав нормальной кишечной микрофлоры хозяина за счет поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки и влияния на экспрессию генов микроорганизмов. Таким путем КЦЖК становятся важным фактором колонизационной резистентности слизистой толстой кишки и нормализуют метаболическую активность локальной микрофлоры. В результате улучшаются местные колонопротективные свойства и барьерная функция толстой кишки в целом, так как предотвращается возникновение эндотоксемии и транслокация микроорганизмов через кишечный барьер во внутреннюю среду организма.

С другой стороны, КЦЖК, попадая в цитоплазму колоноцита (о чем подробно рассказано выше), являются субстратом для производства АТФ. АТФ вырабатывается путем бета-окисления в митохондриях и поставляется для обеспечения деятельности натрий-калиевого насоса базолатеральной мембраны колоноцита. Энергия АТФ необходима для перекачки ионов натрия из цитоплазмы колоноцита в интерстициальное пространство и далее в капиллярную сеть организма против концентрационного градиента ионов натрия.

▶ **Участие КЦЖК в регуляции двигательной активности толстой кишки**

Физиологические механизмы действия КЦЖК определяют клинические эффекты моторики толстой кишки. Сократительная деятельность гладкомышечных клеток во многом зависит от локальных регуляторных воздействий на них со стороны нейротрансмиттеров энтеральной нервной системы, которые выделяются непосредственно в окончаниях нервных волокон мейсснеровского и ауэрбахова сплетений и гормонов, которые секретируются в эндокриноцитах толстой кишки. Молекулярный механизм действия масляной кислоты как представителя КЦЖК заключается в том, что увеличение ее концентрации в просвете толстой кишки стимулирует на апикальной мембране эндокриноцитов экспрессию рецепторов для взаимодействия с молекулами масляной кислоты. Увеличение количества рецепторных площадок объясняет и нервный механизм усиления фазной и тонической компоненты моторики гладкой мускулатуры стенки кишки, поскольку бутират стимулирует выброс ацетилхолина. Кроме этого, бутират усиливает высвобождение нейромедиатора гистамина, который, действуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное ускорение моторики. Этот нейромедиатор усиливает сокращения стенки толстой кишки. В экспериментах было показано, что описанный рефлекс проявляется только при условии сохранности слизистой оболочки и введении раствора масляной кислоты только со стороны просвета кишки и не проявлялся при механическом удалении слизистой.

Конкретно гормональные проявления действий масляной кислоты в толстой кишке реализуются L-эндокринными клетками, которые в ответ на увеличение концентрации КЦЖК в просвете кишки повышают секрецию и выброс в локальный

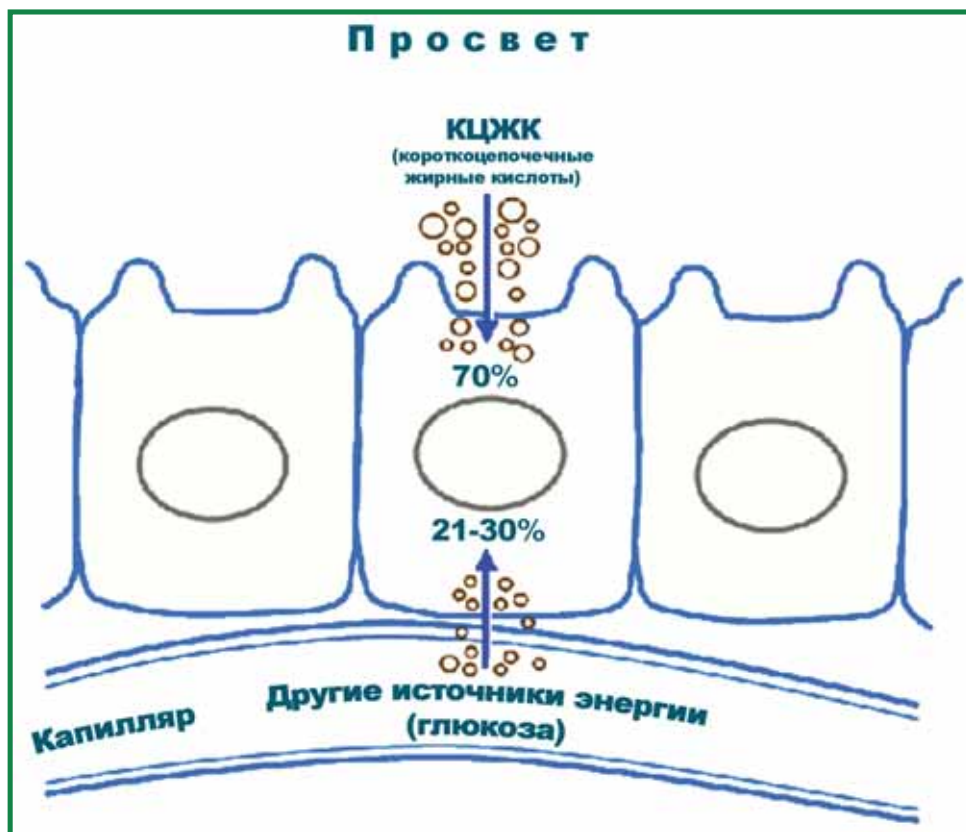


Рис. 17. Схема использования КЦЖК как энергетического субстрата

кровоток пептидных гормонов: глюкагоноподобного пептида, пептида YY и окситоцидина, в таком случае эти гормоны оказывают пара- и юкстакринные эффекты. Например, пептид YY угнетает фазные сокращения гладкомышечных клеток стенки толстой кишки, поэтому выступает в роли «илеоцекального тормоза». Клинические наблюдения при ректальном введении 50–100 ммоль/л посредством клизм раствора масляной кислоты продемонстрировали увеличение порога возбудимости висцеральных механорецепторов.

В этом двойном слепом плацебо контролируемом перекрестном исследовании, проведенном Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO и соавт., приняли участие одиннадцать здоровых добровольцев, которые ежедневно вводили себе перед сном бутират (50 и 100 ммоль/л) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. В результате исследования было показано, что клизмы с бутиратом снижают висцеральную чувствительность толстой кишки (табл. 1).

Висцеральные механорецепторы раздражаются вследствие изменения давления в просвете толстой кишки. Осознаваемые ощущения, вызванные раздражени-

ем висцеральных механорецепторов обусловлены увеличением давления в прямой кишке в результате раздувания баллончика. Растяжение стенок кишки создает ощущение дискомфорта и осознается как позыв к дефекации.

Таблица 1
Снижение чувствительности к боли и снижение дискомфорта по шкале оценки (в %)

| Параметры | При давлении 4 мм рт. ст. | | При давлении 67 мм рт. ст. | |
|------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
| | 50 ммоль бутирата | 100 ммоль бутирата | 50 ммоль бутирата | 100 ммоль бутирата |
| Боль | -23,9% | -42,1% | -23,8% | -42,0% |
| Дискомфорт | -44,2% | -69,0% | -1,9% | -5,2% |

Образование КЦЖК в просвете толстой кишки – пример положительной обратной связи

Абсорбция КЦЖК через апикальную мембрану колоноцита совершается по принципу антипорта, то есть проникновение КЦЖК внутрь цитоплазмы сопровождается выходом из колоноцита ионов H^+ . В итоге снижается pH кишечного химуса, в свою очередь происходит закисление химуса, что способствует росту бифидо- и лактобактерий, которые еще более усиливают производство КЦЖК.

Системные эффекты КЦЖК (на уровне организма).

КЦЖК управляют трансэпителиальным транспортом ионов натрия

Движущей силой для поддержания нормального транспорта ионов натрия и воды из просвета толстой кишки в порталный кровоток являются КЦЖК. КЦЖК интенсивно абсорбируются апикальной мембраной колоноцита и повышают Na^+ -зависимый транспорт воды через базолатеральную мембрану. Как объяснялось выше, жирные кислоты с короткой цепью, производимые микробиотой толстой кишки, в большей степени бутират, управляют натрий-калиевым насосом базолатеральной мембраны колоноцита и влияют на ее проницаемость для воды и ионов натрия. Оказалось, что Na^+/K^+ -АТФаза обладает свойствами рецептора, а КЦЖК – химическим сигналом для этого рецептора. Иными словами, их связь «включает» насос и организует движение ионов натрия и воды из колоноцита. Увеличение синтеза КЦЖК стимулирует Na^+/K^+ -АТФазу, встроенную в базолатеральную мембрану колоноцита, и способствует выкачиванию иона натрия из цитозоля в интерстициальное пространство.

Транспорт ионов натрия через колоноцит проходит в две стадии. Первая стадия предусматривает активный, то есть с помощью насоса против градиента концентрации иона, транзит Na^+ сквозь базолатеральную мембрану колоноцита в интерстиций. Выход ионов натрия из колоноцита приводит к уменьшению его концентрации в цитоплазме и инициирует вход ионов натрия из просвета кишки через апикальную мембрану путем облегченной диффузии. Последняя заключается в транспорте Na^+ в колоноцит по принципу симпорта, то есть совместно с молекулой глюкозы, но с помощью специального белка. Белок выполняет роль переносчика, который синхронно вносит эти две молекулы внутрь колоноцита.

Клиницистам следует обратить внимание на описанные выше детали транспорта глюкозы. Уменьшение концентрации глюкозы в просвете толстой кишки соединено не только с ее участием в транспорте Na⁺, но сочетается с расщеплением полисахаридов микробиотой и повышением концентрации КЦЖК в результате деятельности микроорганизмов. Эти три процесса перемещения глюкозы, заметьте, осмоактивной молекулы, из просвета кишки, естественно, вызывает снижение осмотического давления в толстой кишке. С изменением осмотического давления, в результате описанных событий, регулируется транзит воды через стенку толстой кишки. КЦЖК интенсивно абсорбируются апикальной мембраной колоноцита и повышают Na⁺-зависимый транспорт воды через базолатеральную мембрану. Таким образом, эффективность абсорбции КЦЖК имеет значение не только для поддержания водно-электролитного равновесия, но и минерального обмена, так как КЦЖК кроме ионов натрия определяют абсорбцию ионов кальция, магния и железа в организме. Так, оптимальный обмен КЦЖК между просветом толстой кишки и интерстициальной жидкостью (внутренней средой) имеет важное значение для водно-электролитного гомеостаза. Как уже объяснялось выше, вклад КЦЖК в управление движением воды и ионов складывается не только из контроля прохождения их по трансцеллюлярному пути, но и с помощью регуляции параклеточного пути движения воды и электролитов. КЦЖК модулируют в зависимости от осмоляльности просвета толстой кишки количество порообразующих белков в плотных контактах и таким образом могут уменьшать и/или увеличивать трансэпителиальную резистентность для воды и ионов натрия.

С позиций современной физиологии следует подчеркнуть особую роль толстой кишки в осуществлении **неэксcretорных функций**. Они направлены на поддержание стабильного состояния микробиоты, водно-электролитного постоянства внутренней среды организма, синтеза КЦЖК, нейромедиаторов, гормонов и многих других форм деятельности. Указанные функции в физиологии принято обозначать как метаболические и инкреторные. Последние связаны, прежде всего, с синтезом и секрецией в локальный и системный кровоток жирных кислот с короткой цепью.

Жирные кислоты с короткой цепью передают химические сигналы в организме человека

КЦЖК выступают в роли триггера и запускают множество физиологических и клинических эффектов на разном удалении от места синтеза указанных жирных кислот. Такие молекулы принято относить к химическим сигнальным веществам (рис. 18). В самой толстой кишке и во многих смежных с ней клетках и органах располагаются рецепторы, которые «понимают язык» химического сигнала, в данном случае КЦЖК. Рецептор связывается с сигнальной молекулой – КЦЖК, и в клетке-мишени происходят функциональные изменения, многообразие которых описано нами выше. Такой тип взаимодействия КЦЖК с клетками-мишенями получил название локального пути. Передача химического сигнала, действие КЦЖК, в таких случаях осуществляется через интерстициальную жидкость пара- или юкстакринно. Если КЦЖК оказывает свое действие после попадания в кровоток, то такой путь сиг-

нального действия называется эндокринным (рис. 19, 20). С помощью изложенных механизмов, КЦЖК в толстой кишке и на отдалении от нее инициирует впечатляющий спектр химической сигнализации с целью активации и/или ингибирования локальных и системных нейрональных и гормональных цепей.

Многообразное действие КЦЖК и клинические проявления этого действия позволяют относить молекулы КЦЖК к классу универсальных сигнальных химических носителей передачи информации в организме человека. Хотя три КЦЖК имеют схожие свойства, имеется значительная теоретическая, экспериментальная и клиническая база знаний, что масляная кислота (бутират), в частности, играет уникальную роль в обеспечении многосторонних неэксcretорных и известных достаточно давно эксcretорных функций толстой кишки человека. О чем мы подробно ознакомили читателя. Причем синтез и абсорбцию КЦЖК следует оценивать как важный механизм адаптивной деятельности толстой кишки, в результате которой целый организм «экономит» воду и важные ионы, а также молекулы АТФ не только в локальном участке.

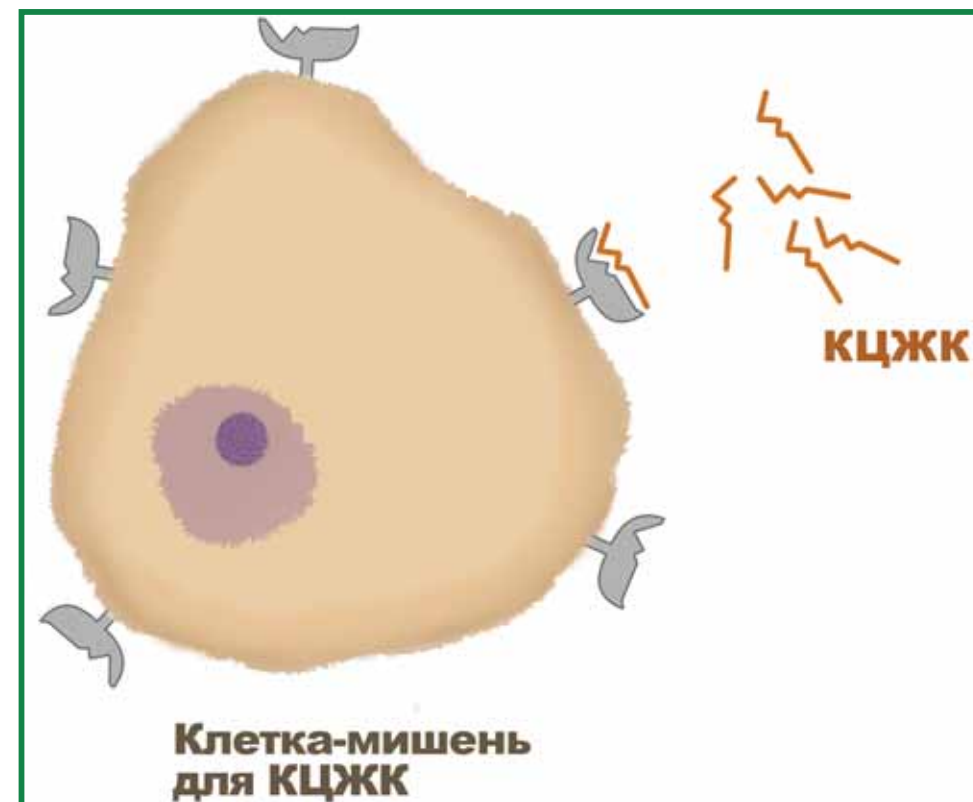


Рис. 18. Схема клетки-мишени с рецепторами и КЦЖК как сигнальная молекула

Терапия дефицита КЦЖК при заболеваниях толстой кишки

Большая часть функциональных и органических заболеваний толстой кишки сопровождается нарушением процессов ферментации КЦЖК, что приводит к изменению их состава и концентрации в просвете. В частности, недостаток масляной кислоты приводит к структурным и функциональным изменениям на уровне колоноцита и организма в целом. В связи с этим разработан ряд лечебных мероприятий по коррекции дефицита жирных кислот с короткой цепью:

- назначение препаратов пробиотической группы;
- применение препаратов пребиотической группы.

Пробиотики в своем составе содержат микроорганизмы, участвующие в синтезе КЦЖК. Монотерапия пробиотиками в лечебной практике имеет ряд недостатков. Пробиотики не всегда могут обеспечить восстановление и поддержание оптимального состояния кишечного микробиоценоза; инактивируются под действием желудочного сока, желчи, ферментов; могут воздействовать лишь на отдельные микробиоценозы; часто имеют невысокую исходную концентрацию микроорганизмов в назначаемых препаратах из-за нарушения условий их хранения.

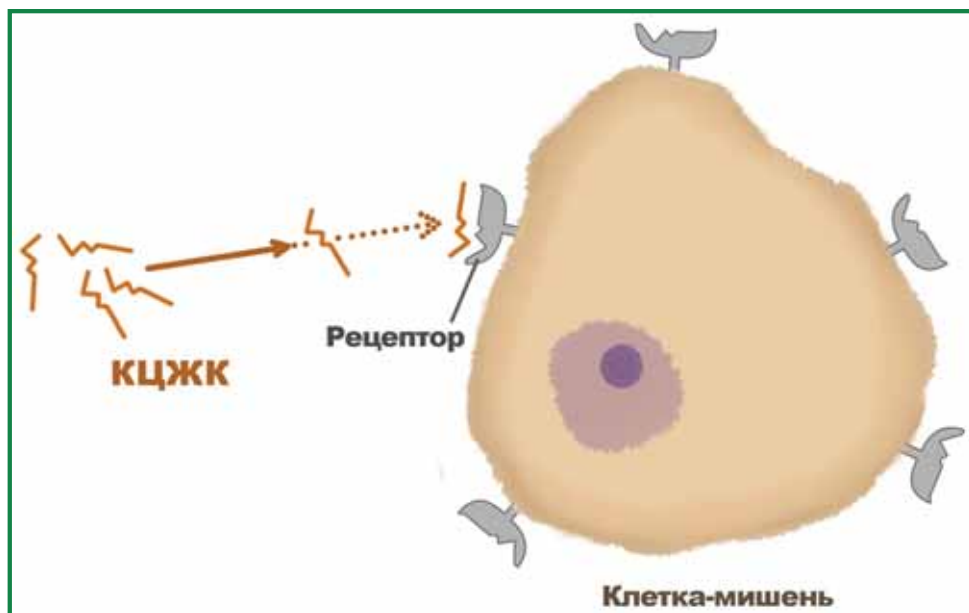


Рис. 19. Схема локального механизма сигнального действия КЦЖК

Наряду с пробиотиками используются для коррекции дефицита КЦЖК и пребиотики. Пребиотики селективно стимулируют рост и/или размножение, метаболическую активность одного вида или определенной группы микроорганизмов собственной микрофлоры хозяина.

Пребиотическим эффектом обладают: пищевые волокна (Мукофальк®); полисахариды (инулин, пектины, декстрин); олигосахариды (лактитол, лактулоза, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, рафиноза); растительные и микробные экстракты (дрожжевой, морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, соли селена); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая кислота); экстракты различных водорослей.

Механизм действия пребиотиков обусловлен тем, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В толстой кишке пребиотики служат дополнительным «топливом» для интенсификации естественных процессов ферментации, которые были нарушены в результате заболевания. Образовавшиеся в результате этого летучие жирные кислоты – масляная, уксусная и пропионовая оказывают положительные клинические эффекты, которые описаны выше. Пребиотики, в отличие от пробиотиков, не изменяют свою активность при воздействии агрессивных сред пищеварительной системы, селективно стимулируют рост собственной эндогенной микрофлоры и являются лечебным энергетическим субстратом для нарушенной заболеванием собственной микрофлоры хозяина. Пребиотики, по лечебным воздействиям, обеспечивают более стойкий клинико-бактериологический эффект.

Иными словами, про- и пребиотики как лечебные препараты не до конца компенсируют нарушенные патологией звенья ферментативных процессов синтеза КЦЖК, а значит, и их терапевтические эффекты.

В России с 2011 года зарегистрирован и широко применяется для лечения ряда заболеваний ЖКТ – Закофальк®. В состав препарата входит масляная кислота и инулин в дозе по 250 мг, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX.

На кафедре внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. Мечникова было проведено исследование препарата Закофальк® у больных с нарушением микробиоценоза толстой кишки, преимущественно у пациентов с СРК. На фоне терапии наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных симптомов, таких как боли в животе, метеоризм, нарушение стула (рис. 21), и нормализация микробиоценоза толстой кишки (рис. 22).

В основе данных изменений лежит нормализация КЦЖК, что также подтверждается другими авторами (М.Д. Ардатская, Г.А. Осипов). Таким образом, осмысление молекулярных механизмов лечебного действия Закофалька соответствует уровню современных знаний о функционировании колоноцитов.

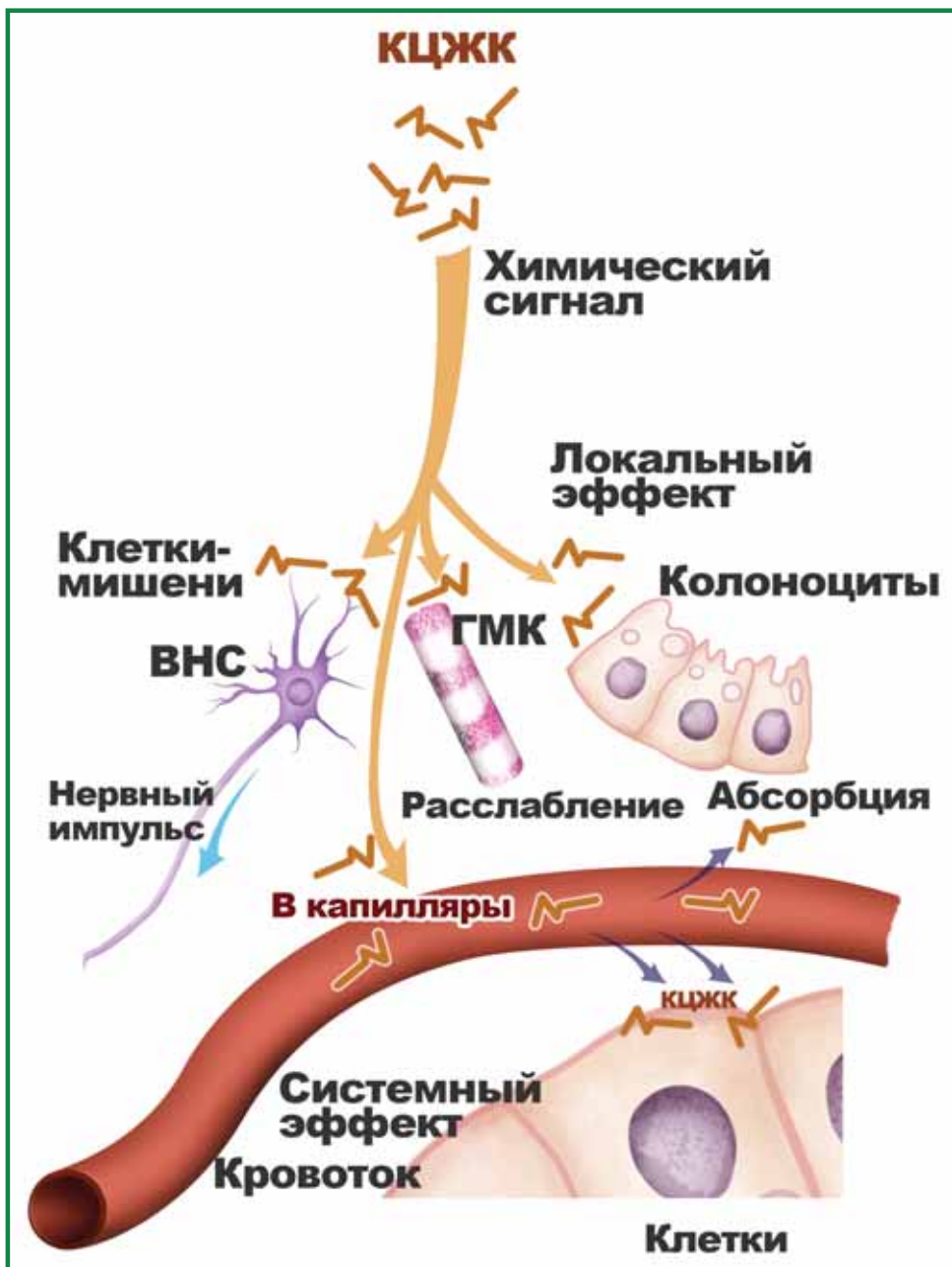


Рис. 20. Схема, поясняющая локальный и системный пути действий КЦЖК

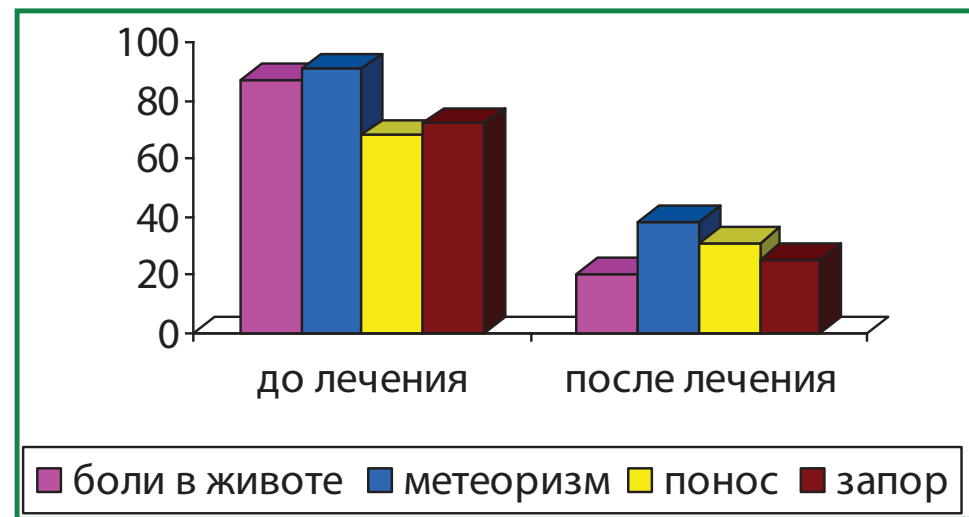


Рис. 21. Динамика клинических симптомов на фоне терапии препаратом Закофальк®

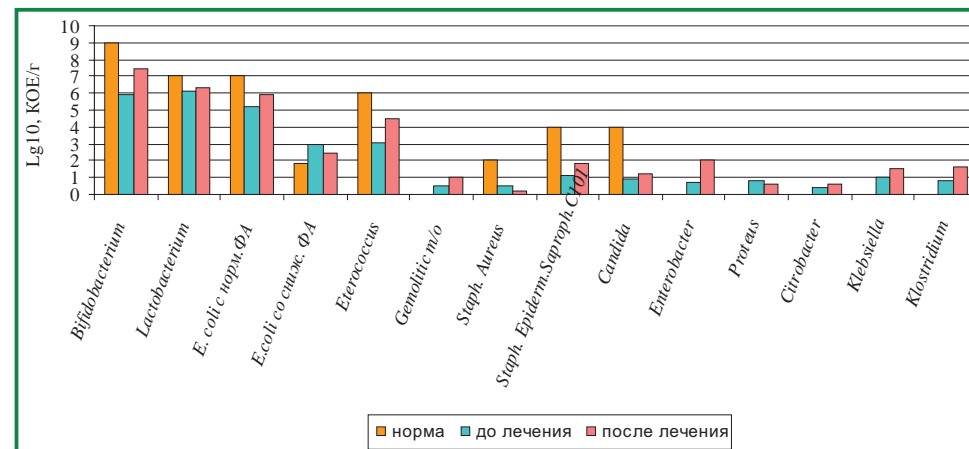


Рис. 22. Изменение показателей микробиоты толстой кишки на фоне терапии препаратом Закофальк®

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональная значимость толстой кишки в учебных пособиях по многим отраслям медицины до сей поры определяется ее вкладом в формирование иммунологической реактивности организма человека, а именно защите организма хозяина от патогенных микроорганизмов, поддержании необходимых уровней лизоцима, секреторных иммуноглобулинов, в основном IgA, интерферона, цитокинов, пропердина и комплемента, синтезе витаминов (фолиевая кислота, цианокобаламин, филлохиноны), других физиологически активных веществ и деградации токсичных продуктов метаболизма нутриентов, ферментов, желчи и других, поступивших из вышележащих отделов пищеварительного тракта. Сложилось представление о том, что толстая кишка в отличие от тонкой не участвует в системных механизмах обеспечения гомеостаза целого организма. А также, что микрофлора толстой кишки способна переваривать небольшое количество целлюлозы, снабжая организм несколькими калориями дополнительных нутриентов. Этот источник энергии существен для травоядных животных, у человека же он играет незначительную роль.

Действительно, транзитный химус, достигающий толстой кишки у здоровых людей, практически не содержит пластических и энергетических веществ: простых углеводов, аминокислот, жирных кислот с длинной цепью и глицеридов, поскольку они подверглись гидролизу и абсорбции в тонкой кишке. Вправе задаться вопросом, откуда поставляется АТФ для той разносторонней деятельности колоноцитов, о которой подробно рассказано выше? Дело в том, что незначительная доля органических веществ не подвергается гидролизу в тонкой кишке. Это прежде всего пищевые волокна: целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины и лигнины. Указанные вещества не перевариваются, так как у человека отсутствуют ферменты для их гидролиза. Ферментацию полисахаридов осуществляют бактерии, населяющие толстую кишку. Благодаря расщеплению целлюлозы и других грубоволокнистых веществ, в толстой кишке синтезируются короткоцепочечные жирные кислоты. Жирные кислоты с короткой цепью абсорбируются в цитоплазму колоноцита, где в митохондриях из них образуется АТФ. Эти молекулы поставляют 70% энергии для обеспечения локальных процессов в толстой кишке, а оставшиеся 30% этой энергии расходуется на нужды целого организма (рис. 23).

По нашему мнению, Закофальк®, в состав которого входят масляная кислота и инулин, действует на все этиопатогенетические механизмы локальных и системных нарушений функций при заболеваниях толстой кишки.

Закофальк® обладает рядом особенностей действия на микрофлору кишечника, колоноциты, транспорт натрия и воды из просвета толстой кишки в энтерогепатическую циркуляцию. Состав и действие высокотехнологического препарата Закофальк® следует считать физиологически обоснованным по следующим позициям:

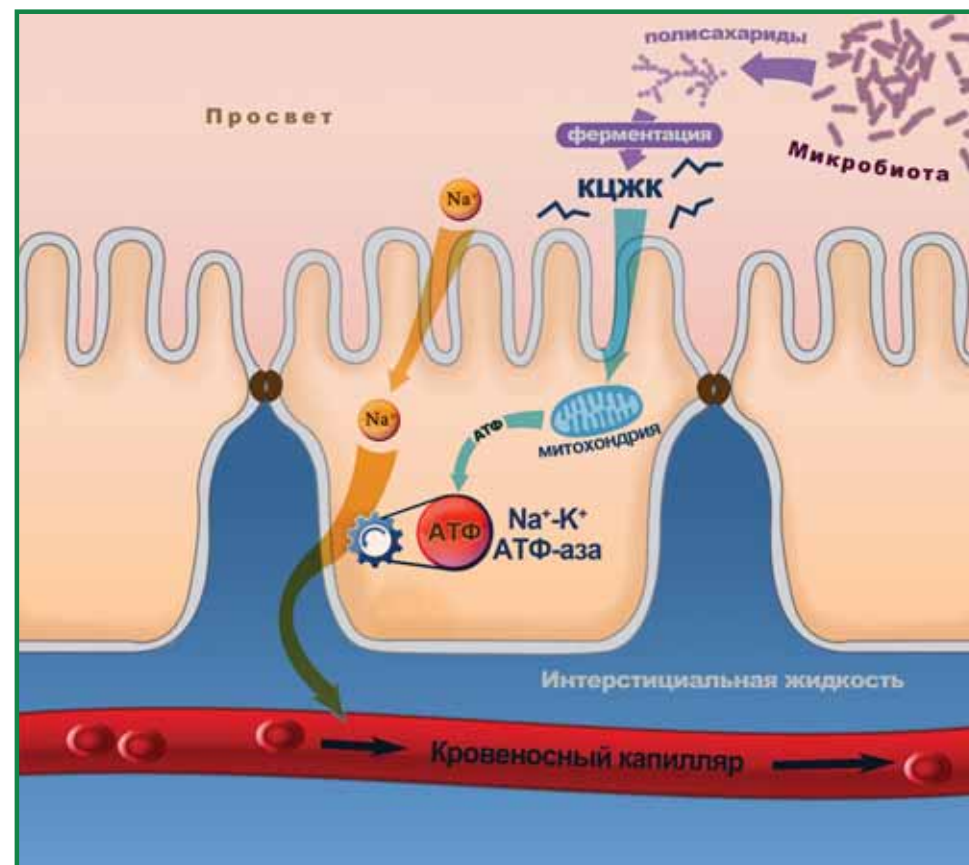


Рис. 23. Путь синтеза и использования КЦЖК для работы натрий-калиевого насоса базолатеральной мембраны колоноцита

- напрямую доставляет масляную кислоту в толстую кишку в эффективно заданном количестве. Физиологические механизмы действия и разносторонние клинические проявления масляной кислоты подробно изложены нами выше;
- адресно доставляет в толстую кишку инулин. Инулин – это природная хорошо растворимая смесь олиго- и полисахаридов. Вследствие этого он не подвергается гидролизу и абсорбции в желудке и тонкой кишке. Инулин содержит в своем составе от 2 до 60 фруктозных остатков и одновременно является «пищевым» субстратом для микрофлоры толстой кишки и промуолиером синтеза эндогенной масляной кислоты. Кроме этого, инулин обладает рядом и других положительных свойств: введение инулина способно снизить воспаление кишечника, а также предотвратить образование предраковых и опухолевых очагов в толстой кишке путем стимуляции апоптоза колоноцитов;

- является истинным таргетным химическим сигналом, не столько по упаковке, форме и способе доставки по месту действия, но точнее по тому, что вектором и мишенью (target – мишень, англ.) его физиологических и клинических эффектов является толстая кишка и целый организм.

Учитывая вышеизложенное, Закофальк®, может быть использован в клинике внутренних болезней для коррекции состояний, обусловленных дефицитом КЦЖК. Авторы полагают, что сей труд позволит современному врачу иметь фундаментальные знания о структуре и функции толстой кишки, механизмах работы колоноцита на молекулярном уровне с позиции достижений молекулярной биологии, физиологии и других теоретических и клинических дисциплин. В частности, ответить на вопрос: почему дефицит жирных кислот с короткой цепью проявляется не только дисфункцией толстой кишки и рядом заболеваний ЖКТ, но и нарушением функций целого организма.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ардатская М.Д. Исследование содержания и профиля низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры в норме и патологии. Дисс... к. м.н., М., 1995, с. 134.
2. Ардатская М.Д. Диагностическое значение короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 3. – с. 36–41.
3. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Тер. архив, 2001, № 2, с. 67–72.
4. Ардатская, М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/М.Д. Ардатская. – М.: Б. и. – 2003. – 45 с.
5. Гайтон А.К., Холл Д.Э. Медицинская физиология. М.: Издательство «Логосфера», 2008: с. 1296.
6. Гастроэнтерология. Эволюционные и сравнительно-физиологические аспекты микрофлоры. В кн.: Микрофлора пищеварительного тракта (под редакцией А.И. Хавкина) – М.: Фонд социальной педиатрии, 2006, с. 18–28.
7. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Лечение заболеваний кишечника масляной кислотой//Поликлиника. – 2012. – № 2. – с. 84–87.
8. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. М., ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006: с. 48.
9. Малкоч А.В., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора//<http://medi.ru/>.
10. Марков А.Г., Amasheh S. Изменение электрофизиологических параметров и распределения белков плотных контактов вдоль продольной оси кишки крысы//Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. № 10. – с. 1066–1083.
11. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. и др. Дисбактериоз (дисбиоз) кишечника: современное состояние проблемы. Комплексная диагностика и лечебная коррекция. Методическое пособие для врачей. М.: Издательство «Дрофа», 2008: 59–60.
12. Осипов, Г.А. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хроматомасс-спектрометрическим методами/Г.А. Осипов [и др.]/Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2003. – № 4. – с. 59–67.
13. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хроматомасс-спектрометрическим методами//Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2004.
14. Поморгайло Е.Г. Особенности клеточного обновления и апоптоз эпителия в различных отделах толстой кишки человека (биопсийное исследование): автореф. канд. Дис.../Новосибирск, 2002, 168 с.
15. Ткаченко Е.И. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению/Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворов. – СПб, 2007. – 238 с.
16. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей//Терапевтический архив. – 2004. – № 2. – с. 67–71.
17. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения, М., издательство «Бином», 2005, 272 с.
18. Шендеров Б.А. Микробиоценозы человека и функциональное питание//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 4, № 11. – с. 78–90.
19. Amasheh S., Schmidt T., Machn M., Florian P., Manketz J., Tavalali S., Gitter A.H., Schulzke J.D., Fromm M. Contribution of claudin-5 barrier properties in tight junctions of epithelial cells. Cell Tissue Res. 321:89–96, 2005.
20. Amasheh M., Meiri N., Gitter A.H., Schoneberg T., Mankertz T., Schulzke J.D., Fromm M. Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. J. Cell Sci. 115: 4969–

4976. 2002.
21. American Journal Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology November 1, 2000 vol. 279 no 5 G851–G857 Regulation of tight junctions by extracellular.
 22. Andoh A., et al. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: S70–S73.
 23. Arvans, D.L., et al., Luminal bacterial flora determines physiological expression of intestinal epithelial cytoprotective heat shock proteins 25 and 72. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005. 288 (4): p. G696–704.
 24. Binder HJ, Cummings J, Soergel K. edit. Short chain fatty acids/Falk Symposium 73; Kluwer Academic Publishers, 1994, p. 236.
 25. Barcelo, A., et al., Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut*, 2000. 46 (2): p. 218–24.
 26. Cummings J.H. Role of Colonic Short-Chain Fatty Acid Henry J. Binder *Annu. Rev. Physiol.* 2010. 72:297–313.
 27. Cummings JH. *Gut*, 1981 22, 763–779; *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 445–451.
 28. Cavaglieri CR., et al. Differential effects of short-chain fatty acids on proliferation and production of pro- and anti-inflammatory cytokines by cultured lymphocytes. *Life Sci* 2003; 15:1683–1690.
 29. Canani, R.B., et al., Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*, 2011. 12(2): p. 1519–28.
 30. Canani, R.B., et al., Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology*, 2004. 127 (2): p.630–4.
 31. Chen, P.S., et al., Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neuroscience*, 2007. 149(1): p. 203–12.
 32. Daly, K. and S.P. Shirazi-Beechey, Microarray analysis of butyrate regulated genes in colonic epithelial cells. *DNA Cell Biol*, 2006. 25(1): p. 49–62.
 33. D'Argenio, G., et al., Differential expression of multiple transglutaminases in human colon: impaired keratinocyte transglutaminase expression in ulcerative colitis. *Gut*, 2005. 54 (4): p. 496–502.
 34. D'Argenio, G., et al., Butyrate, mesalamine, and factor XIII in experimental colitis in the rat: effects on transglutaminase activity. *Gastroenterology*, 1994. 106 (2): p. 399–404.
 35. Delzenne, N.M., et al., Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr*, 2005. 93 Suppl 1: p. S157–61.
 36. Gibson G.R., Roberfroid M.B., 1999; Forster R.J. et al., 2000.
 37. *Gut* 1987; 28: 1221–1227 30 *Gastroenterology* 48.Cummings JH, Pomare EW, Branch HWJ, Naylor CPE, MacFarlane GT. *Gut*, 1987, 28, 1221–1227.
 38. Gassull MA., et al. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:561–570.
 39. Gee, J.M. and I.T. Johnson, Dietary lactitol fermentation increases circulating peptide YY and glucagon-like peptide-1 in rats and humans. *Nutrition*, 2005. 21 (10): p. 1036–43.
 40. Gao, Z., et al., Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 2009. 58 (7): p. 1509–17.
 41. Hague A, Butt AJ, Paraskeva C (1996) The role of butyrate in human colonic epithelial cells: an energy source or inducer of differentiation and apoptosis? *Proc Nutr Soc* 55: 937–943.
 42. Hamer, H.M., et al., Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. 27 (2): p. 104–19.
 43. Jones SA., epithelial cells. *Exp Cell Res* 2004; 292:29–39
 44. Kruh J. Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture. *Mol Cell Biochem* 1982; 42:65–82.
 45. Kanuachi O., et al. Butyrate from bacterial fermentation of germinated barley foodstuff preserves intestinal barrier function in experimental colitis in the rat model. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:880–888.
 46. Kiehne, K., et al., Defensin expression in chronic pouchitis in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis coli. *World J Gastroenterol*, 2006. 12 (7): p. 1056–62.
 47. Longo, W.E., et al., Short-chain fatty acid release of peptide YY in the isolated rabbit distal colon. *Scand J Gastroenterol*, 1991. 26 (4): p. 442–8.
 48. Lin, J., et al., Short-chain fatty acid induces intestinal mucosal injury in newborn rats and down-regulates intestinal trefoil factor gene expression in vivo and in vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. 41 (5): p. 607–11.
 49. Mortensen PB., et al. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 216:132–148.
 50. Mitsui, R., et al., Neural and non-neural mediation of propionate-induced contractile responses in the rat distal colon. *Neurogastroenterol Motil*, 2005. 17 (4): p. 585–94.
 51. Nista, E., Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. pylori therapy: preliminary data. Presentation at DDW 2006, 2006.
 52. Parisi, G.C., et al., High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG). *Dig Dis Sci*, 2002. 47 (8): p. 1697–704.
 53. Plaisancie, P., et al., Luminal peptide YY-releasing factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *J Endocrinol*, 1996. 151(3): p. 421–9.
 54. Peng, L., et al., Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*, 2009. 139 (9): p. 1619–25.
 55. *Physiology*, Vol. 19, No. 6, 331–338, December 2004 2004 Int. Union Physiol. Sci./Am. Physiol. Soc. Review The Molecular Physiology of Tight Junction Pores.
 56. Prasad KN (1980) Butyric acid: a small fatty acid with diverse biological functions. *Life Sci* 27: 1351–1358.
 57. *Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids* Edited by John H. Cummings, John L. Rombeau and Takashi Sakata 2004 Cambridge University Press.
 58. Ropert, A., et al., Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology*, 1996. 111 (2): p. 289–96.
 59. Roediger, W.E., The starved colon – diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. *Dis Colon Rectum*, 1990. 33 (10): p. 858–62.
 60. Roberfroid M. Functional food concept and its application to prebiotics. *Dig Liver Dis* 2002;34, Suppl 2: S105–110.
 61. Show me the pathway!: Regulation of paracellular permeability by Na⁺-glucose cotransport. *J Biol Chem* 2000, vol 275 Issue 3 p 265–281.
 62. Stempelj, M., et al., Essential role of the JAK/STAT1 signaling pathway in the expression of inducible nitric oxide synthase in intestinal epithelial cells and its regulation by butyrate. *J Biol Chem*, 2007. 282 (13): p. 9797–804.
 63. Schaubert, J., et al., Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut*, 2003. 52 (5): p. 735–41.
 64. Schaubert, J., et al., Histone-deacetylase inhibitors induce the cathelicidin LL-37 in gastrointestinal cells. *Mol Immunol*, 2004. 41(9): p. 847–54.
 65. Steinmann, J., et al., Phenylbutyrate induces antimicrobial peptide expression. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53 (12): p. 5127–33.
 66. Soret, R., et al., Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology*, 2010. 138 (5): p. 1772–82.
 67. Scheppach W., et al. Histological changes in the colonic mucosa following irrigation with shortchain fatty acids. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:163–168.
 68. Scheppach W., et al. Effects of short-chain fatty acids on the inflamed colonic mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 Suppl 222:53–57.
 69. Smith JG., et al. Butyric acid from the diet: actions at the level of gene expression. *Crit Rev Sci Nutr* 1998; 38:259–297.
 70. Scheppach, W., et al., Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1992. 103 (1): p. 51–6.
 71. Sabatino, A.D., et al., Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease.
 72. Scarpellini, E., Efficacia del butirato nel trattamento della variante diarroica della sindrome del colon irritabile *Digestive and Liver Disease*, 2007 (Suppl. 1): p. 19–22.100.
 73. Saemann MD, et al. How to make clinical use of bacterial evasion strategies. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:189–190.

74. Saemann MD, et al. Short-chain fatty acids: bacterial mediators of a balanced host-microbial relationship in the human gut. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:289–300.
75. Topping, D. L. and P.M. Clifton, Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*, 2001. 81 (3): p. 1031–64.
76. Thim, L., Trefoil peptides: from structure to function. *Cell Mol Life Sci*, 1997. 53 (11–12): p. 888–903.
77. Tran, C.P., et al., Short-chain fatty acids inhibit intestinal trefoil factor gene expression in colon cancer cells. *Am J Physiol*, 1998. 275 (1 Pt 1): p. G85–94.
78. Tazoe, H., et al., Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol*, 2008. Suppl 2: p. 251–62.
79. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, Lindsey PJ, Hamer HM, Jonkers DM, Venema K, Brummer RJ The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Sep;21 (9):952-e 76.
80. Vernia, P., et al., Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest*, 2003. 33 (3): p. 244–8.
81. Velazquez OC., et al. Butyrate and the colonocyte. In: *Dietary Fiber in Health and Disease*, Plenum Press, N.Y. 1977: 123–134.
82. Venkatraman A., et al. Butyrate hastens restoration of barrier function after thermal and detergent injury to rat distal colon in vitro. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:1087–1092.
83. Wachtershauser A., et al. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur J Nutr* 2000; 39:164–171.
84. Wollowski I. et al. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr* 2001;73:451S–455S
85. Zhou, J., et al., Peptide YY and proglucagon mRNA expression patterns and regulation in the gut. *Obesity* (Silver Spring), 2006. 14(4): p. 683–9.